

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6559736号  
(P6559736)

(45) 発行日 令和1年8月14日(2019.8.14)

(24) 登録日 令和1年7月26日(2019.7.26)

(51) Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541

請求項の数 3 (全 426 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-114480 (P2017-114480)	(73) 特許権者	515137392
(22) 出願日	平成29年6月9日(2017.6.9)		アッヴィ・アイルランド・アンリミテッド
(62) 分割の表示	特願2016-5394 (P2016-5394)		・カンパニー
原出願日	平成22年6月10日(2010.6.10)		イギリス領バミューダ諸島、ハミルトン・
(65) 公開番号	特開2017-171680 (P2017-171680A)		エイチ・エム・11、チャーチ・ストリー
(43) 公開日	平成29年9月28日(2017.9.28)	(74) 代理人	110001173
審査請求日	平成29年7月7日(2017.7.7)		特許業務法人川口国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	61/186, 291	(72) 発明者	デイビッド・エイ・デイゴイ
(32) 優先日	平成21年6月11日(2009.6.11)		アメリカ合衆国、ウイスコンシン・531
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		68、セーラム、トワーハンドレッドトウ
(31) 優先権主張番号	61/242, 836		エンテイシツクスス・アベニュー・864
(32) 優先日	平成21年9月16日(2009.9.16)		9
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		最終頁に続く

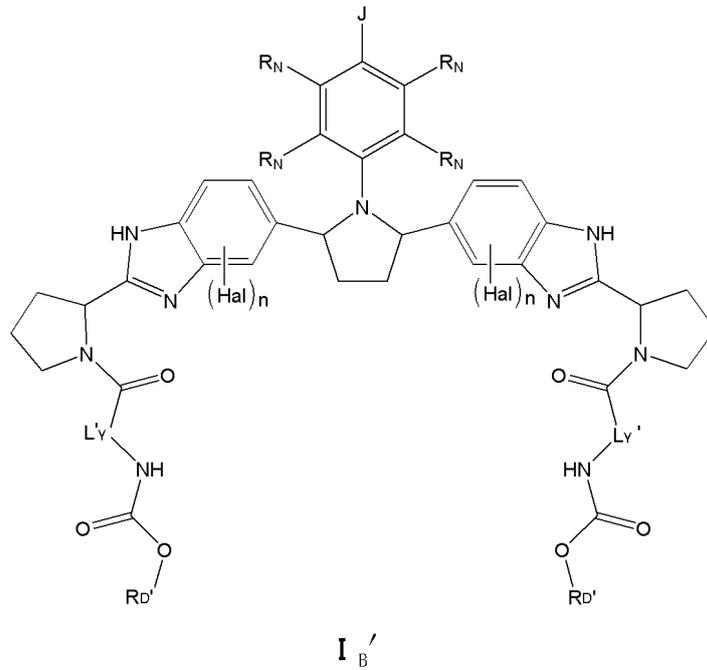
(54) 【発明の名称】 HCV感染を治療するための抗ウイルス化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I<sub>B</sub> :

## 【化1】



10

[式中、

20

Hal はハロゲンであり、および、n は 1 であり；

J は、3 ~ 6 員複素環であって、1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良く；

R<sub>N</sub> は、それぞれ独立に、水素またはハロゲンから選択され；

L<sub>Y</sub> はそれぞれ独立に、1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンであり、

R<sub>D</sub> は、メチルであり；

R<sub>A</sub> 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<sub>S</sub>-R<sub>E</sub> から選択され；

R<sub>E</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルケニルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 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、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 炭素環であり；

30

R<sub>L</sub> は各場合で独立に、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-S-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 炭素環または 3 ~ 6 員複素環から選択され；および

L<sub>S</sub> は、結合；または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレンもしくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレンから選択される]

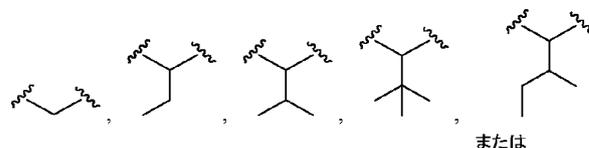
の化合物またはその製薬上許容される塩、並びに HCV プロテアーゼ阻害薬を含む、医薬組成物。

## 【請求項 2】

40

L<sub>Y</sub> がそれぞれ独立に、

## 【化 2】



であり、1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い、請求項 1 に記載の 医薬組成物。

## 【請求項 3】

R<sub>L</sub> がそれぞれ独立に、メトキシまたはフェニルである、請求項 1 または 2 に記載の 医

50

薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本願は、2009年6月11日出願の米国暫定特許出願第61/186291号、2009年9月16日出願の米国暫定特許出願第61/242836号および2009年9月18日出願の米国暫定特許出願第61/243,596号の全内容を参照することで、それらの恩恵を主張し、それらを組み込むものである。

## 【0002】

本発明は、C型肝炎ウイルス(「HCV」)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HCV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。

10

## 【背景技術】

## 【0003】

HCVは、フラビ・ウイルス科のヘパシウイルス属に属するRNAウイルスである。エンベロープを持ったHCVピリオンは、単一の非中断読み取り枠に全ての既知のウイルス特異的タンパク質をコードするプラス鎖RNAゲノムを含む。その読み取り枠は、約9500個のヌクレオチドを含み、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。そのポリタンパク質は、コアタンパク質、外膜タンパク質E1およびE2、膜結合タンパク質p7および非構造タンパク質NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5AおよびNS5Bを含む。

20

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

HCV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、身体からのウイ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、HCV感染を治療する新たな薬剤が必要とされている。

## 【課題を解決するための手段】

30

## 【0005】

本発明は、式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>およびI<sub>D</sub>の化合物ならびにこれらの製薬上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感染を治療する上で有用である。

## 【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)阻害薬などの別の治療剤も含むことができる。

## 【0007】

40

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法も特徴とする。その方法は、HCVウイ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ウイ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ウイ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。

## 【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

50

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】

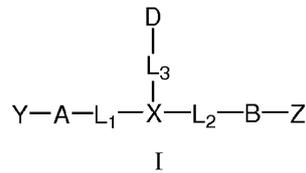
【0011】

本発明は、下記式 I を有する化合物およびその製薬上許容される塩を特徴とする。

10

【0012】

【化1】



式中、

Xは、 $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3から12員複素環であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良く； 20

$L_1$ 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1以上の $R_L$ 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； 30

AおよびBはそれぞれ独立に、 $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3から12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、 $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3から12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は水素または $R_A$ であり；

Yは、 $-T - C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ 、 $-T - C(R_3 R_4)C(R_6 R_7) - T - R_D$ 、 $-L_K - T - R_D$ 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12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； 40

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_6$ 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12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、 $-T - C(R_8 R_9)N(R_{12}) - T - R_D$ 、 $-T - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - T - R_D$ 、 $-L_K - T - R_D$ または $-L_K - E$ から選択され；

$R_8$ 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12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； 50

$R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{13}$  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12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；

$T$  および  $T$  は各場合でそれぞれ独立に結合、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S-$  または  $-L_S-M-L_S-M-L_S-$  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、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B)-$ 、 $N(R_B)SO_2N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B)-$ 、 $C_3-C_{12}$  炭素環または3から12員複素環から選択され、前記  $C_3-C_{12}$  炭素環および3から12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；

$L_K$  は各場合で独立に、結合、 $-L_S-N(R_B)C(O)-L_S-$  または  $-L_S-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；または  $C_1-C_6$  アルキレン、 $C_2-C_6$  アルケニレンもしくは  $C_2-C_6$  アルキニレン（それらのそれぞれは各場合で独立に1以上の  $R_L$  によって置換されていても良い。）；または  $C_3-C_{12}$  炭素環または3から12員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に1以上の  $R_A$  によって置換されていても良い。）から選択され；

$E$  は各場合で独立に、 $C_3-C_{12}$  炭素環または3から12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；

$R_D$  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；

$R_A$  は各場合で独立に、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  $-L_S-R_E$  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らが結合している原子間の原子と一体となって、炭素環もしくは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  $C_1-C_6$  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、シアノまたは3から6員炭素環もしくは複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または3から6員炭素環もしくは複素環から選択され、 $R_B$  または  $R_B$  における各3から6員炭素環もしくは複素環は各場合で独立に、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く；

$R_C$  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、ホルミルまたはシアノ；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、シアノまたは3から6員炭素環もしくは複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または3から6員炭素環もしくは複素環から選択され； $R_C$  における各3から6員炭素環もしくは複素環は各場合で独立に、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

10

20

30

40

50

換基で置換されていても良く；

$R_E$  は各場合で独立に、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S)$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S R_S)$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S$ 、 $-S(O)N(R_S R_S)$  もしくは  $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S$ ；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。）から選択され；

10

$R_L$  は各場合で独立に、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、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S)$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$  もしくは  $-N(R_S)C(O)R_S$ ；または  $C_3 - C_6$  炭素環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。）から選択され；2個の隣接する  $R_L$  が、それらが結合している原子およびそれらが結合している原子間の原子と一体となって、炭素環もしくは複素環を形成していても良く；

20

$L_S$ 、 $L_S$  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（それらのそれぞれは各場合で独立に1以上の  $R_L$  によって置換されていても良い。）から選択され；

30

$R_S$ 、 $R_S$  および  $R_S$  は各場合でそれぞれ独立に、水素； $C_1 - C_6$  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、シアノまたは3から6員炭素環もしくは複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または3から6員炭素環もしくは複素環から選択され； $R_S$ 、 $R_S$  または  $R_S$  における各3から6員炭素環もしくは複素環は各場合で独立に、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。

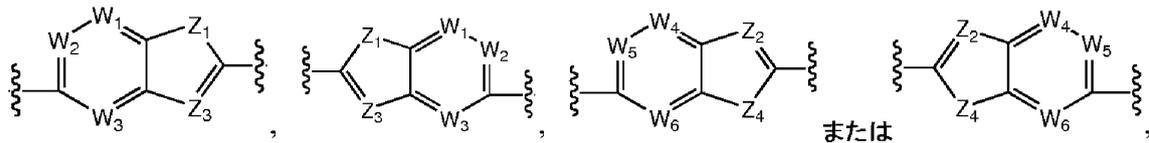
40

【0013】

A および B は好ましくは、独立に、 $C_5 - C_6$  炭素環（例えば、フェニル）、5から6員複素環（例えば、ピリジニルまたはチアゾリル）または

【0014】

## 【化2】



などの8から12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。

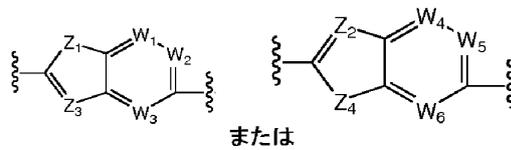
10

## 【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】

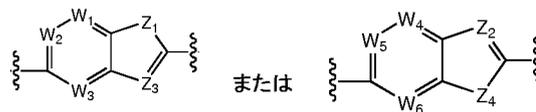


から選択され、1以上の $R_A$ で置換されていても良く；Bは $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環、

20

## 【0017】

## 【化4】

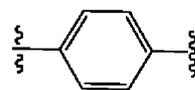


から選択され、1以上の $R_A$ で置換されていても良く； $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 、 $Z_4$ 、 $W_1$ 、 $W_2$ 、 $W_3$ 、 $W_4$ 、 $W_5$ 、 $W_6$ は、上記で定義の通りである。好ましくは、 $Z_3$ はNであり、 $Z_4$ はNHである。例えば、Aは、フェニル（例えば、

30

## 【0018】

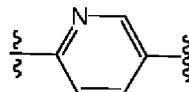
## 【化5】



）、ピリジニル（例えば、

## 【0019】

## 【化6】

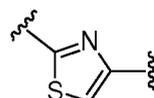


40

）、チアゾリル（例えば、

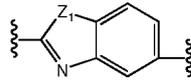
## 【0020】

## 【化7】

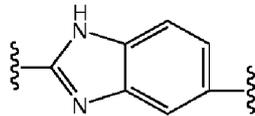


50

)、  
【0021】  
【化8】

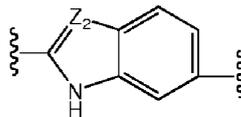


(例えば、  
【0022】  
【化9】



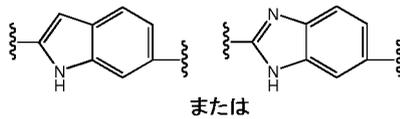
10

)または  
【0023】  
【化10】



20

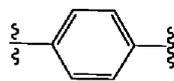
(例えば、  
【0024】  
【化11】



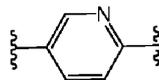
)から選択することができ、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良く；Bは、フェニル(例えば、

【0025】  
【化12】

30

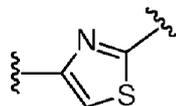


)、ピリジニル(例えば、  
【0026】  
【化13】



40

)、チアゾリル(例えば、  
【0027】  
【化14】

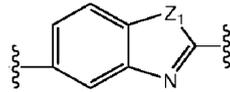


)、

50

【0028】

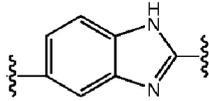
【化15】



(例えば、

【0029】

【化16】

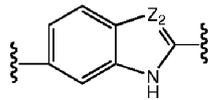


10

)または

【0030】

【化17】

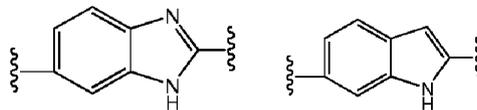


(例えば、

【0031】

【化18】

20



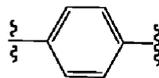
または

)から選択することができ、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。非常に好ましくは、AおよびBの両方がフェニルである(例えば、AおよびBの両方が

【0032】

【化19】

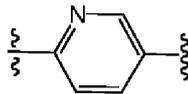
30



である)。やはり非常に好ましくは、Aが

【0033】

【化20】

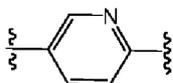


40

であってBが

【0034】

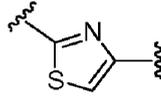
【化21】



であり;またはAが

【0035】

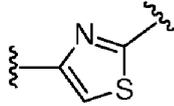
【化 2 2】



であって B が

【 0 0 3 6 】

【化 2 3】

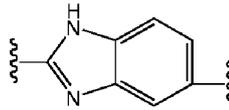


10

であり ; または A が

【 0 0 3 7 】

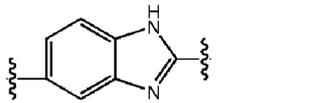
【化 2 4】



であって B が

【 0 0 3 8 】

【化 2 5】

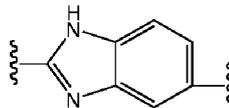


20

であり ; または A が

【 0 0 3 9 】

【化 2 6】

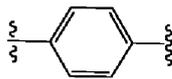


30

であって B が

【 0 0 4 0 】

【化 2 7】

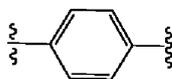


40

であり ; または A が

【 0 0 4 1 】

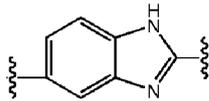
【化 2 8】



であって B が

【 0 0 4 2 】

## 【化29】



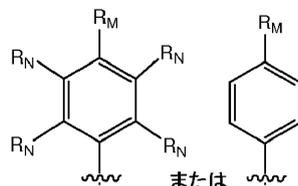
であり；各AおよびBは独立に、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

## 【0043】

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6から12員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 $R_L$ 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、 $C_2 - C_6$ 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る。より好ましくは、Dは $C_5 - C_6$ 炭素環（例えば、フェニル）、5から6員複素環（例えば、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル）または6から12員二環式環（例えば、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）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。やはり好ましくは、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

## 【0044】

## 【化30】



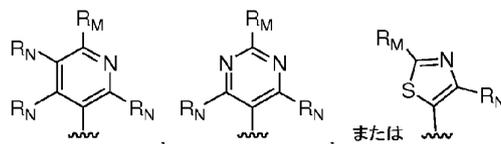
であり、 $R_M$ は上記で定義の通りであり、各 $R_N$ は独立に $R_D$ から選択され、好ましくは水素である。1以上の $R_N$ は好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。

## 【0045】

Dはやはり好ましくは、1以上の $R_A$ で置換されていても良いピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくはDは、ピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1以上の $R_M$ で置換されている。非常に好ましくは、Dは

## 【0046】

## 【化31】



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。1以上の $R_N$ が好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。Dはやはり好ましくは、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、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、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルであり、1以上の $R_M$ で置換されている。非常に好ましくは、Dは、

## 【0047】

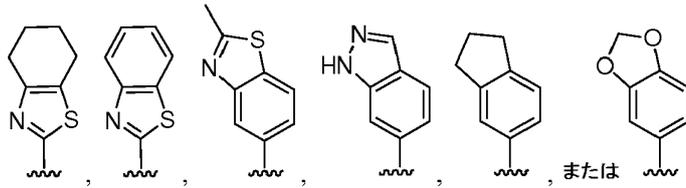
10

20

30

40

## 【化32】



であり、1以上の $R_M$ で置換されていても良い。

## 【0048】

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。

## 【0049】

やはり好ましくは $R_M$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソまたはシアノであり；または $R_M$ は $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 $R_E$ は $-N(R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 $R_S$ および $R_S$ は、例えば各場合でそれぞれ独立に、(1)水素または(2)各場合で1以上のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3から6員複素環によって置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキルから選択されることができ；または $R_M$ 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以上の置換基によって置換されていても良く；または $R_M$ は $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S)$ 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。より好ましくは $R_M$ は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、プロモ、ヨード）、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（例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル）、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ 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、シア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

10

20

30

40

50

ても良い。例えば  $R_M$  は  $CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$  または  $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$  である。やはり好ましくは  $R_M$  は  $-L_S-R_E$  であり、 $L_S$  は結合であり、 $R_E$  は  $-N(R_S R_S)$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-SO_2R_S$  または  $-SR_S$  である。例えば  $L_S$  が結合である場合、 $R_E$  は  $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})_2$  (例えば、 $-NMe_2$ )； $-N(C_1-C_6 \text{アルキレン}-O-C_1-C_6 \text{アルキル})_2$  (例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ )； $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})(C_1-C_6 \text{アルキレン}-O-C_1-C_6 \text{アルキル})$  (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ )； $-O-C_1-C_6 \text{アルキル}$  (例えば、 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-O$ -tert-ブチル、 $-O$ -n-ヘキシル)； $-O-C_1-C_6$  ハロアルキル (例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ )； $-O-C_1-C_6$  アルキレン-ピペリジン (例えば、 $-O-CH_2CH_2-1$ -ピペリジル)； $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})C(O)OC_1-C_6 \text{アルキル}$  (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ )、 $-N(C_1-C_6 \text{アルキル})SO_2C_1-C_6 \text{アルキル}$  (例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$ )； $-SO_2C_1-C_6 \text{アルキル}$  (例えば、 $-SO_2Me$ )； $-SO_2C_1-C_6$  ハロアルキル (例えば、 $-SO_2CF_3$ )；または  $-S-C_1-C_6$  ハロアルキル (例えば、 $SCF_3$ ) である。やはり好ましくは  $R_M$  は、 $-L_S-R_E$  であり、 $L_S$  は  $C_1-C_6$  アルキレン (例えば、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ) であり、 $R_E$  は  $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$  または  $-P(O)(OR_S)_2$  である。例えば  $R_M$  は、 $-C_1-C_6$  アルキレン- $O-R_S$  (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ )； $-C_1-C_6$  アルキレン- $C(O)OR_S$  (例えば、 $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ )； $-C_1-C_6$  アルキレン- $N(R_S)C(O)OR_S$  (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ )；または  $-C_1-C_6$  アルキレン- $P(O)(OR_S)_2$  (例えば、 $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ ) である。やはりより好ましくは  $R_M$  は、 $C_3-C_6$  炭素環または 3 から 6 員複素環であり、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、オキシ、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、 $C_2-C_6$  ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$  または  $-N(R_S R_S)$  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。例えば  $R_M$  は、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピル-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、複素環 (例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル) である。非常に好ましくは  $R_M$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、それはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシ (例えば、tert-ブチル、 $CF_3$ ) 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。

## 【0050】

X 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 6 から 12 員二環式環である。X はまた、X 上の 2 個の隣接する  $R_A$  が、それらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い  $C_5-C_6$  炭素環または 5 から 6 員複素環であることもできる。やはり好ましくは、X は、

## 【0051】

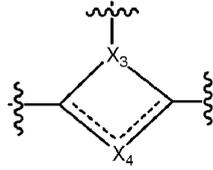
10

20

30

40

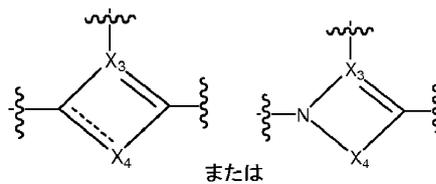
## 【化33】



であり、 $X_3$  は C (H) または好ましくは N であり、 $-L_3 - D$  に直接結合しており； $X_4$  は  $C_2 - C_4$  アルキレン、 $C_2 - C_4$  アルケニレンまたは  $C_2 - C_4$  アルキニレンであり、それらのそれぞれが O、S または N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでいても良い； $X$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、それらが結合している環原子と一体となって 5 から 6 員炭素環または複素環を形成していても良い。さらに、 $X$  は

【0052】

## 【化34】



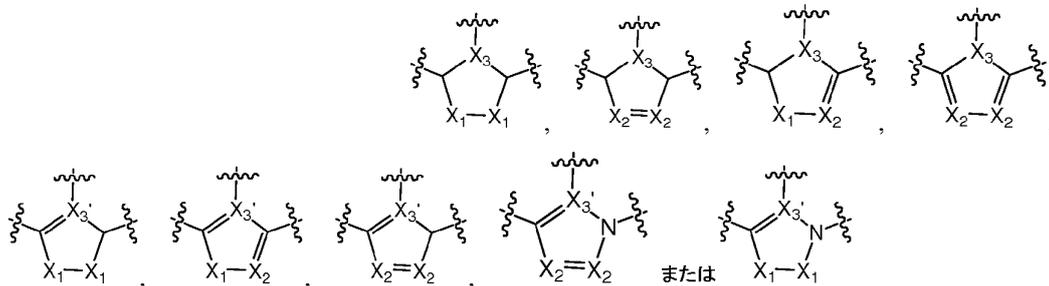
であることができ、 $X_3$  は C であって  $-L_3 - D$  に直接連結されており、 $X_4$  は  $C_2 - C_4$  アルキレン、 $C_2 - C_4$  アルケニレンまたは  $C_2 - C_4$  アルキニレンであり、それらのそれぞれが O、S または N から選択される 1 個もしくは 2 個のヘテロ原子を含んでいても良く、 $X$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、 $X$  上の 2 個の隣接する  $R_A$  がそれらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い。

【0053】

例えば、 $X$  は、

【0054】

## 【化35】



であることができ、 $X_1$  は各場合で独立に  $CH_2$ 、O、S または NH から選択され、 $X_2$  は各場合で独立に CH または N から選択され、 $X_3$  は N であって  $-L_3 - D$  に直接連結されており、 $X_4$  は C であって  $-L_3 - D$  に直接連結されており； $X$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、 $X$  上の 2 個の隣接する  $R_A$  がそれらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い。別の例において、 $X$  は

【0055】

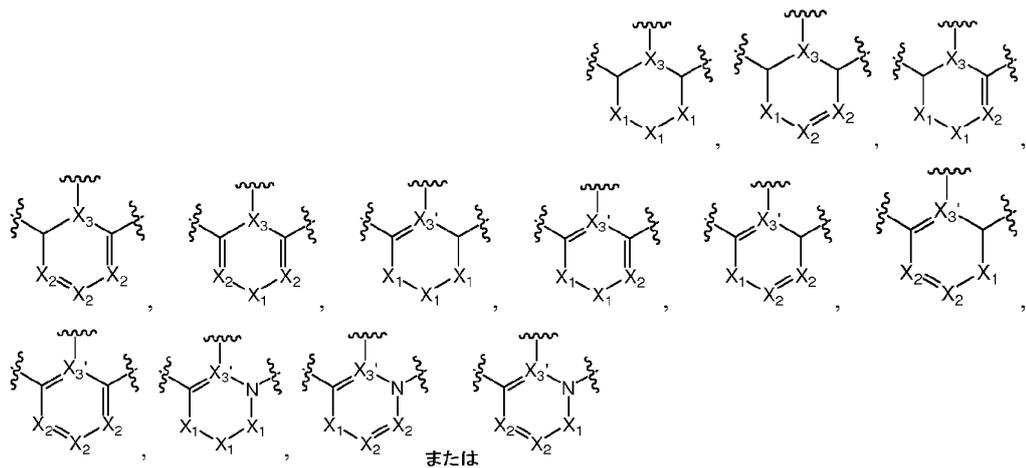
10

20

30

40

## 【化36】



10

であり、 $X_1$  は各場合で独立に  $CH_2$ 、 $O$ 、 $S$  または  $NH$  から選択され、 $X_2$  は各場合で独立に  $CH$  または  $N$  から選択され、 $X_3$  は  $N$  であって  $-L_3-D$  に直接連結されており、 $X_3$  は  $C$  であって  $-L_3-D$  に直接連結されており； $X$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、 $X$  上の 2 個の隣接する  $R_A$  がそれらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い。

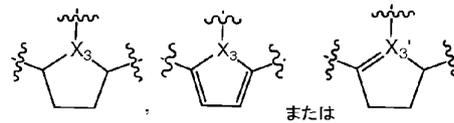
20

## 【0056】

非常に好ましくは、 $X$  は

## 【0057】

## 【化37】



であり、 $X_3$  は  $C(H)$  または  $N$  であって  $-L_3-D$  に直接連結されており、 $X_3$  は  $C$  であって  $-L_3-D$  に直接連結されており、 $X$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、 $X$  上の 2 個の隣接する  $R_A$  がそれらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い。より好ましくは、 $X_3$  は  $N$  である。

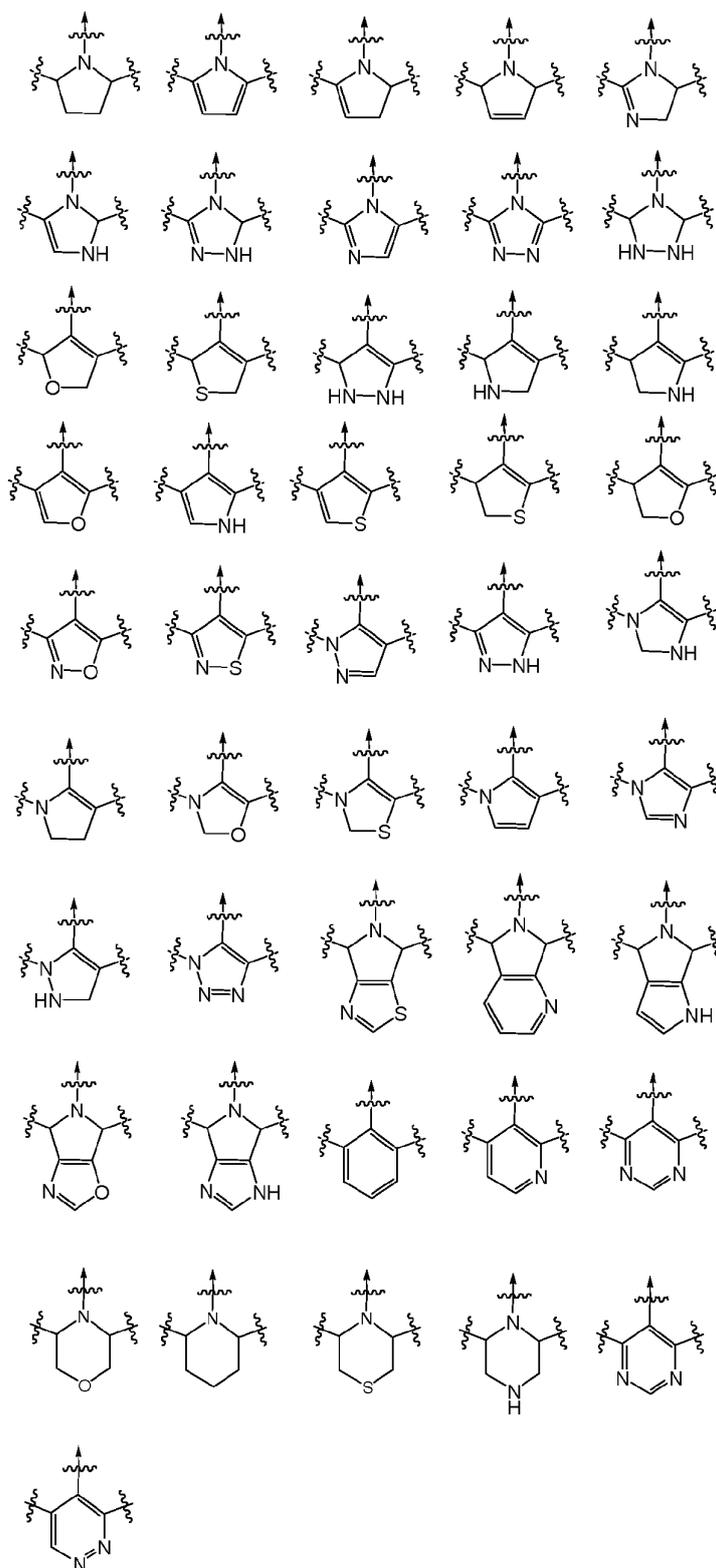
30

## 【0058】

$X$  の例には、

## 【0059】

## 【化 3 8】



10

20

30

40

などがあるが、これらに限定されるものではなく、「 $\Gamma$ 」は -  $L_3$  - D への共有結合的結合を示す。各 X は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、X 上の 2 個の隣接する  $R_A$  がそれらが結合している環原子と一体となって、5 から 6 員炭素環もしくは複素環を形成していても良い。

## 【0060】

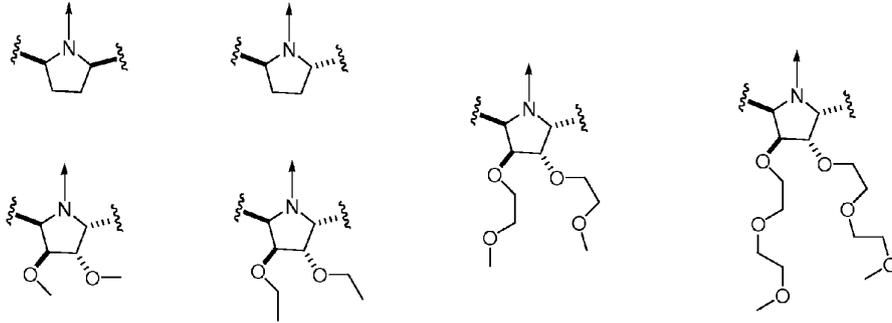
好ましい X の例には、下記のピロリジン環などがあるが、それらに限定されるものでは

50

なく、各環は1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

【0061】

【化39】



10

ここで示したように、上記ピロリジン環の2位および5位の相対的立体化学は、シスまたはトランスであることができる。ピロリジンの3位または4位の適宜の置換基 $R_A$ の立体化学は、ピロリジン環上の他の位置の置換基に対して変わり得るものである。ピロリジンに結合した特定の置換基に応じて、いずれかの炭素の立体化学は(R)または(S)であることができる。

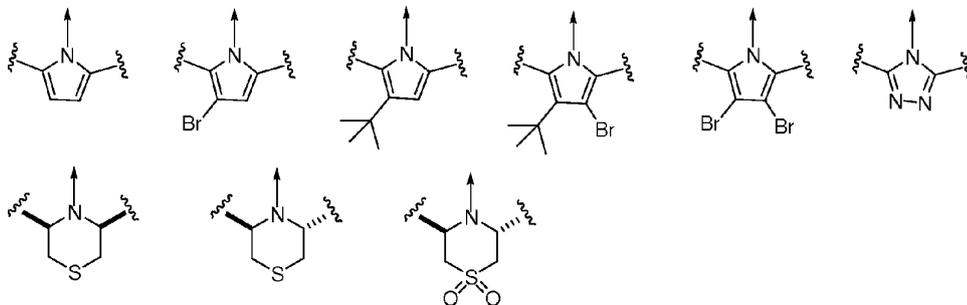
【0062】

好ましいXの例には、下記のピロール、トリアゾールまたはチオモルホリン環などもあるが、それらに限定されるものではなく、各環は1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

20

【0063】

【化40】



30

ここで示したように、チオモルホリン環の3位および5位の相対的立体化学は、シスまたはトランスであることができる。チオモルホリンに結合した特定の置換基に応じて、いずれかの炭素の立体化学は(R)または(S)であることができる。

【0064】

$L_1$  および  $L_2$  は好ましくは独立に  $C_1 - C_6$  アルキレン結合または、 $L_3$  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1以上の $R_L$ で置換されていても良い。より好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  はそれぞれ独立に、結合または  $C_1 - C_6$  アルキレン (例えば、 $-CH_2-$  または  $-CH_2CH_2-$ ) であり、それぞれ独立に1以上の $R_L$ で置換されていても良い。非常に好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  は結合である。

40

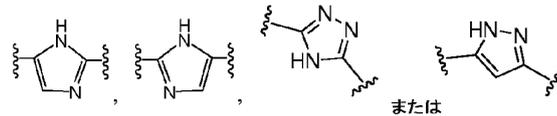
【0065】

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

【0066】

50

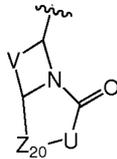
## 【化41】



などの5から6員複素環であり、1以上の $R_A$ （例えば、1以上のクロロまたはプロモ）で置換されていても良い。Eは好ましくは、7から12員二環式環であり（

## 【0067】

## 【化42】



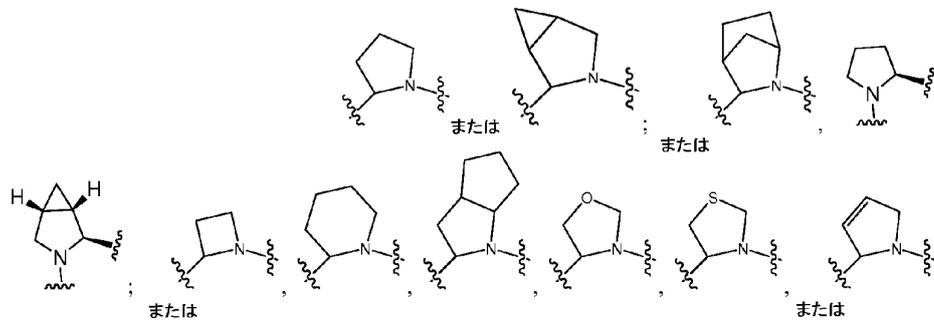
10

などであり、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12員の二環式環を形成しており（例えば、

20

## 【0068】

## 【化43】

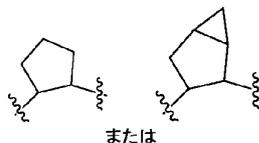


30

）、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/複素環または6から12員の二環式環（例えば、

## 【0069】

## 【化44】



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）、 $C_1 - C_6$ 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。

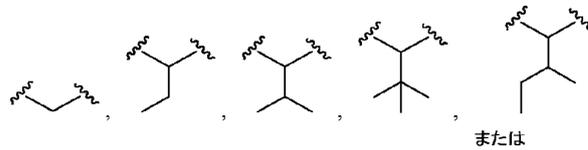
## 【0070】

Yは、 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y-M-R_D$ 、 $-M-C$  (

50

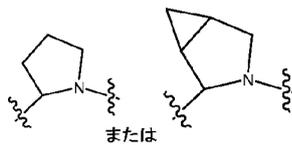
$R_1 R_2$ )  $N(R_5) - L_Y - M - R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2) N(R_5) - C(O) - L_Y - M - R_D$ 、  
 $- M - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_Y - M - R_D$ 、 $- M - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - L_Y - M - R_D$ 、  
 $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - C(O) - L_Y - M - R_D$  または  $- L_S - C(R_3 R_4) C(R_6 R_7) - L_Y - M - R_D$  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、 $L_Y$  は好ましくは 1 以上の  $R_L$  で置換されていていても良い  $C_1 - C_6$  アルキレンである。 $L_Y$  は例えば、  
**【0071】**  
**【化45】**

10



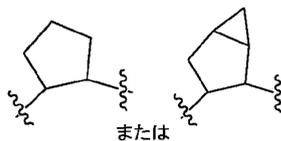
など(これらに限定されるものではない)の  $C_1 - C_6$  アルキレンであり; 適宜の  $R_L$  はフェニル、 $- SMe$  またはメトキシなど(これらに限定されるものではない)の置換基である。基  $L_Y$  内の炭素での立体化学は、(R)または(S)であることができる。より好ましくは、 $R_1$  は  $R_C$  であり、 $R_2$  および  $R_5$  がそれらが結合している原子と一体となって 5 から 6 員複素環または 6 から 12 員の二環式環(例えば、  
**【0072】**  
**【化46】**

20



)を形成しており、それは 1 以上の  $R_A$  (例えば、1 以上のヒドロキシ)で置換されていても良く;  $R_3$  および  $R_6$  はそれぞれ独立にであり  $R_C$ 、 $R_4$  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 12 員の二環式環(例えば、  
**【0073】**  
**【化47】**

30



)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。

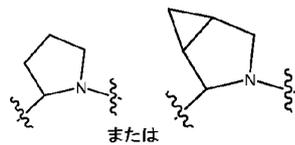
**【0074】**

やはり好ましくは、 $Y$  は  $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O)O - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O) - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - N(R_B)S(O)_2 - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - N(R_B)R_B - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - O - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - R_D$ 、 $- N(R_B)CO - C(R_1 R_2)N(R_5) - R_D$ 、 $- L_S - C(R_1 R_2)N(R_5) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O)O$

50

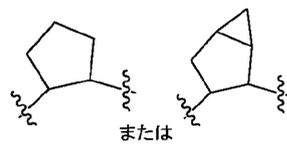
- R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> R<sub>B</sub> ) - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - O - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) O - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> R<sub>B</sub> ) - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - O - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - R<sub>D</sub>、 - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) O - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) S ( O )<sub>2</sub> - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> R<sub>B</sub> ) - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - O - R<sub>D</sub>、 - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - R<sub>D</sub> または - L<sub>S</sub> - C ( R<sub>3</sub> R<sub>4</sub> ) C ( R<sub>6</sub> R<sub>7</sub> ) - R<sub>D</sub> から選択され、 L<sub>Y</sub> は好ましくは1以上のR<sub>L</sub>で置換されていていても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンである。R<sub>1</sub>はR<sub>C</sub>であることができ、R<sub>2</sub>およびR<sub>5</sub>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12員の二環式環(例えば、

【0075】  
【化48】



)を形成していても良く、それは1以上のR<sub>A</sub>で置換されていていても良く；R<sub>3</sub>およびR<sub>6</sub>はそれぞれ独立にR<sub>C</sub>であっても良く、R<sub>4</sub>およびR<sub>7</sub>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12員の二環式環(例えば、

【0076】  
【化49】



)を形成していても良く、それは1以上のR<sub>A</sub>で置換されていていても良い。

【0077】

非常に好ましくは、Yは - N ( R<sub>B</sub> ) C O - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - L<sub>S</sub> - R<sub>E</sub> または - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - L<sub>S</sub> - R<sub>E</sub> から選択されるか、Yは - G - C ( R<sub>1</sub> R<sub>2</sub> ) N ( R<sub>5</sub> ) - C ( O ) - L<sub>Y</sub> - N ( R<sub>B</sub> ) C ( O ) - L<sub>S</sub> - R<sub>E</sub> であり、L<sub>Y</sub>は1以上のR<sub>L</sub>で置換されていていても良いC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレンであり、R<sub>B</sub>はそれぞれ独立にR<sub>B</sub>である。R<sub>B</sub>およびR<sub>1</sub>はそれぞれ好ましくは水素またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sub>2</sub>およびR<sub>5</sub>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12員の二環式環(例えば、

【0078】

10

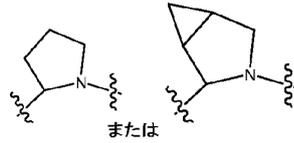
20

30

40

50

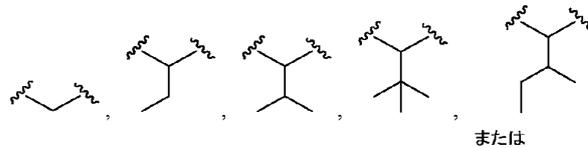
## 【化50】



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 $R_L$ で置換された $C_1 - C_6$ アルキレンである。非常に好ましくは、 $L_Y$ は、

## 【0079】

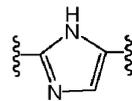
## 【化51】



など（これらに限定されるものではない）の $C_1 - C_6$ アルキレンであり（基 $L_Y$ 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。）、 $L_Y$ は1以上の $R_L$ （例  
えば1以上のフェニルまたはメトキシ）で置換されていても良く、 $G$ は好ましくは

## 【0080】

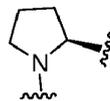
## 【化52】



であり、 $R_B$  は水素であり； $-C(R_1R_2)N(R_5)-$  は

## 【0081】

## 【化53】



であり； $L_S$  は結合であり； $R_E$  はメトキシである。

## 【0082】

好ましい $Y$ の例には、

## 【0083】

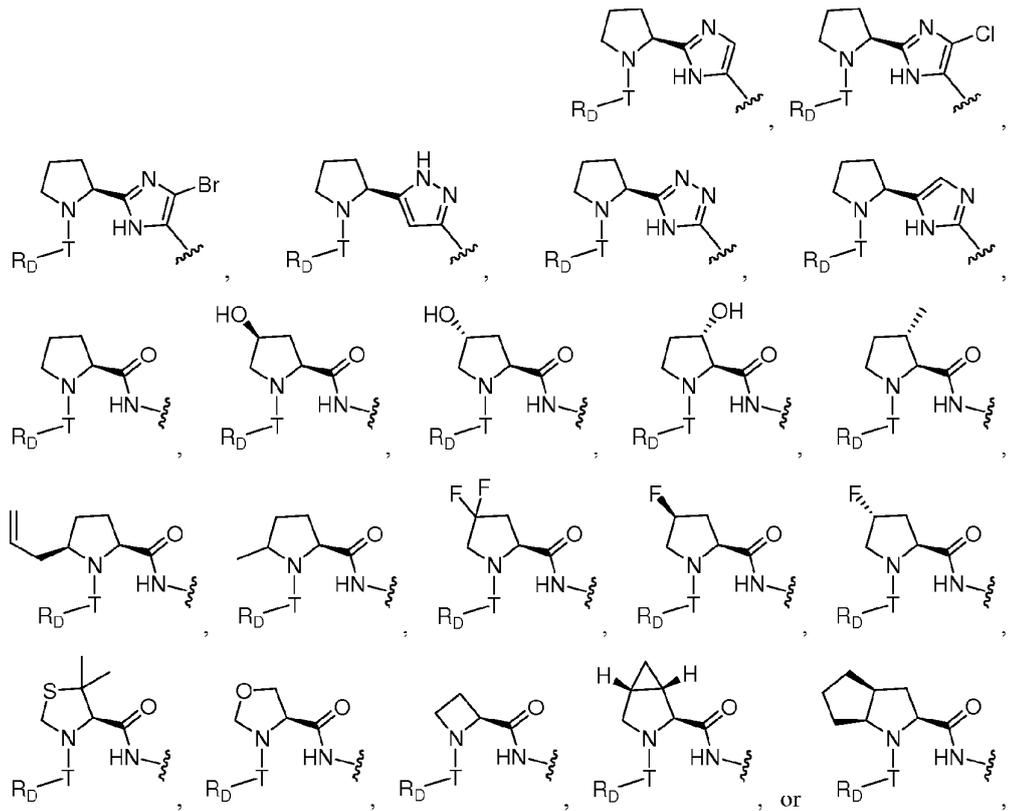
10

20

30

40

## 【化54】



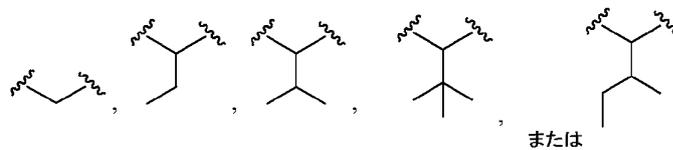
10

20

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<sub>D</sub>は本明細書で定義の通りである。Tは例えば、-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-であることができ、L<sub>S</sub>は結合であり；MはC(O)であり；L<sub>S</sub>は

【0084】

【化55】



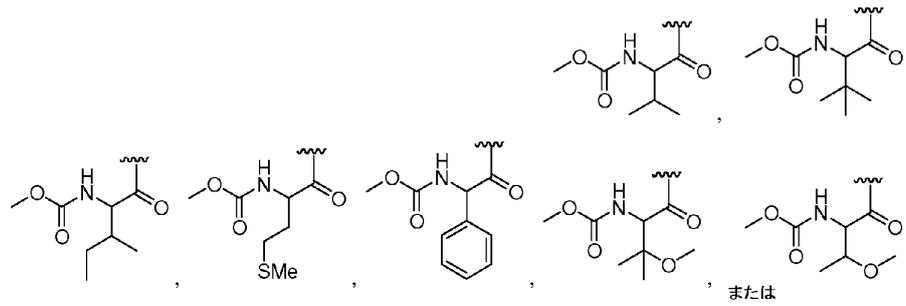
30

など（これらに限定されるものではない）のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、L<sub>S</sub>は1以上のR<sub>L</sub>で置換されていても良く；R<sub>L</sub>はフェニルまたはメトキシなど（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)-または-NMeC(O)-であり；L<sub>S</sub>は結合である。基L<sub>S</sub>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。R<sub>D</sub>は例えばメトキシである。T-R<sub>D</sub>には、

【0085】

40

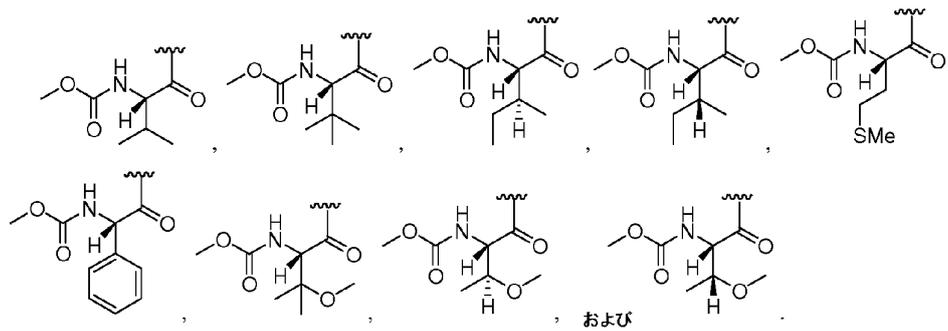
## 【化56】



などがあるが、これらに限定されるものではない。T - R<sub>D</sub> はある種の立体化学配置を含み得るものであることから、T - R<sub>D</sub> には、

## 【0086】

## 【化57】



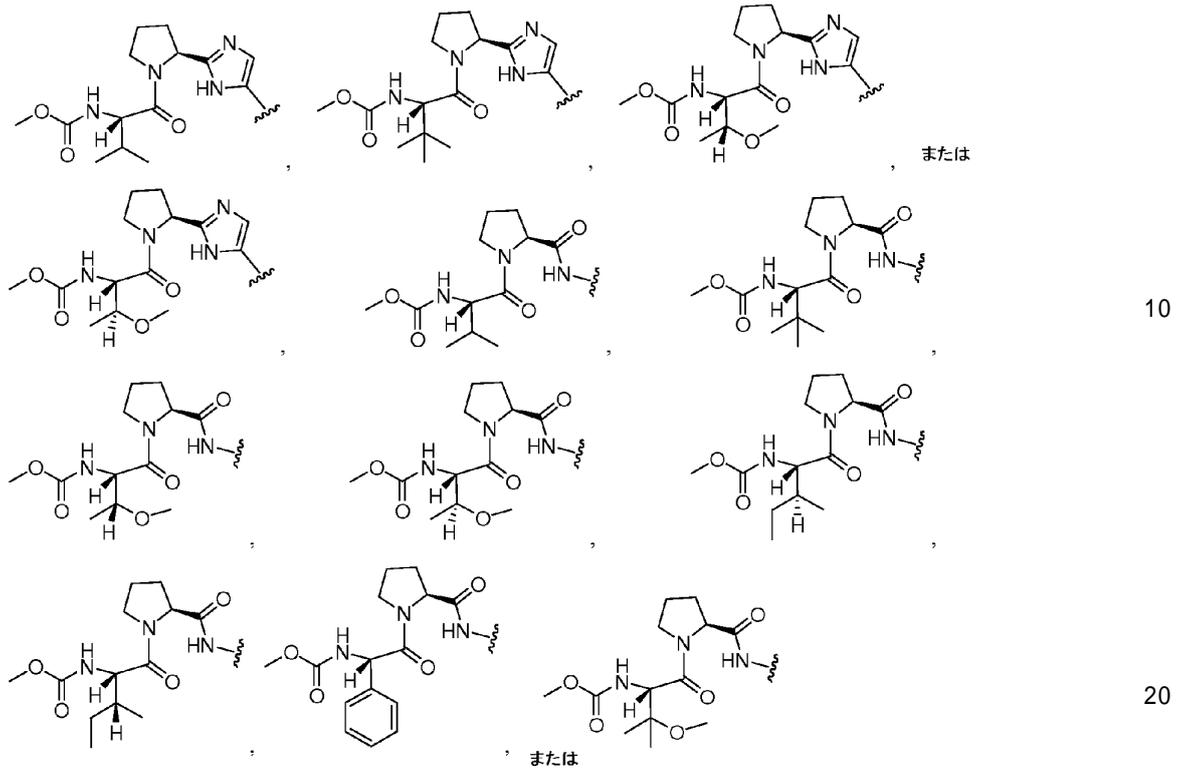
などがあるが、これらに限定されるものではない。

## 【0087】

Yの例には、

## 【0088】

## 【化58】



などもあるが、これらに限定されるものではない。

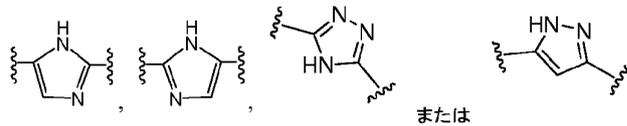
## 【0089】

Zは好ましくは、 $-L_5-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_5-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_5-E$ または $-C(O)N(R_B)-L_5-E$ から選択される。Gは、 $C_5-C_6$ 炭素環または

30

## 【0090】

## 【化59】

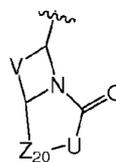


などの5から6員複素環であり、1以上の $R_A$ （例えば、1以上のクロロまたはプロモ）で置換されていても良い。Eは好ましくは、8から12員の二環式環（

40

## 【0091】

## 【化60】



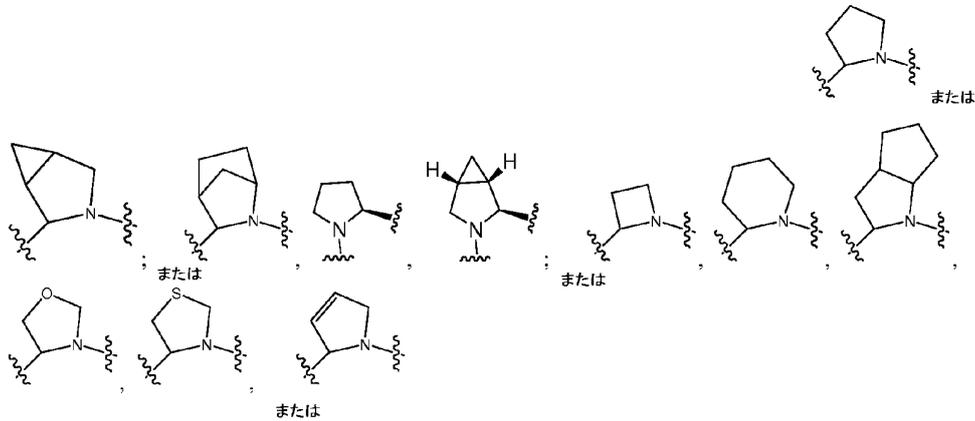
など。Uは各場合で独立に、 $-(CH_2)-$ または $-(NH)-$ から選択され；Vおよび $Z_{20}$ はそれぞれ独立に、 $C_1-C_4$ アルキレン、 $C_2-C_4$ アルケニレンまたは $C_2-$

50

C<sub>4</sub>アルキレンから選択され、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<sub>A</sub>で置換されていても良い。より好ましくは、R<sub>8</sub>はR<sub>C</sub>であり、R<sub>9</sub>およびR<sub>12</sub>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12員の二環式環(例えば、

【0092】

【化61】



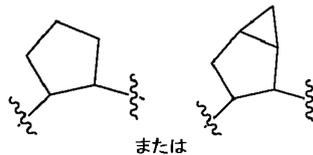
10

)を形成しており、それは1以上のR<sub>A</sub>(ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(例えば、メチル)またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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; R<sub>10</sub>およびR<sub>13</sub>はそれぞれ独立にR<sub>C</sub>であり、R<sub>11</sub>およびR<sub>14</sub>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12員の二環式環(例えば、

20

【0093】

【化62】



30

)を形成しており、それは1以上のR<sub>A</sub>(ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル(例えば、メチル)またはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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。

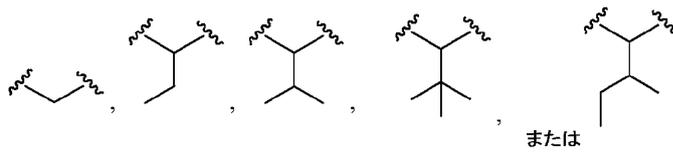
【0094】

Zは、-M-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-M-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-M-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-M-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>または-L<sub>S</sub>-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>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<sub>B</sub>)-または-N(R<sub>B</sub>)C(O)-であり、Mは好ましくは結合、-C(O)N(R<sub>B</sub>)-、-N(R<sub>B</sub>)C(O)-、-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-、N(R<sub>B</sub>)C(O)N(R<sub>B</sub>)-、-N(R<sub>B</sub>)S(O)-または-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-であり、L<sub>Y</sub>は好ましくは1以上のR<sub>L</sub>で置換されていても良いC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンである。L<sub>Y</sub>は例えば、

40

【0095】

【化63】

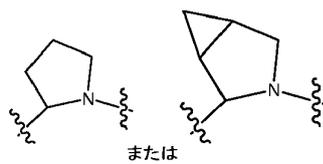


など(これらに限定されるものではない)のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり;適宜のR<sub>L</sub>はフェニル、-SMeまたはメトキシなど(これらに限定されるものではない)の置換基である。L<sub>Y</sub>内の炭素での立体化学基は(R)または(S)であることができる。より好ましくは、R<sub>8</sub>はR<sub>C</sub>であり、R<sub>9</sub>およびR<sub>12</sub>がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環または6から12員の二環式環(例えば、

10

【0096】

【化64】

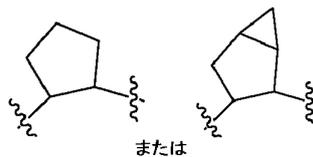


)を形成しており、それは1以上のR<sub>A</sub>(例えば、1以上のヒドロキシ)で置換されていても良く;およびR<sub>10</sub>およびR<sub>13</sub>はそれぞれ独立にR<sub>C</sub>であり、R<sub>11</sub>およびR<sub>14</sub>がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員炭素環/複素環または6から12員の二環式環(例えば、

20

【0097】

【化65】



)を形成しており、それは1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。

30

【0098】

やはり好ましくは、Zは-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-O-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>R<sub>B</sub>)-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-O-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-R<sub>D</sub>、-L<sub>S</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)CO-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-C(O)-

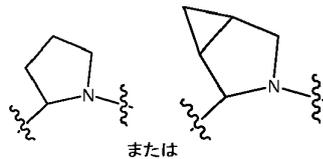
40

50

$L_Y - N(R_B R_B) - R_D$ 、 $-N(R_B)CO - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - O - R_D$ 、 $-N(R_B)CO - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - R_D$ 、 $-N(R_B)CO - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O)O - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O) - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - N(R_B)S(O)_2 - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - N(R_B R_B) - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - O - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y - R_D$ または $-L_S - C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14}) - R_D$ から選択され、 $L_Y$ は好ましくは1以上の $R_L$ で置換されている良い $C_1 - C_6$ 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12員の二環式環(例えば、

【0099】

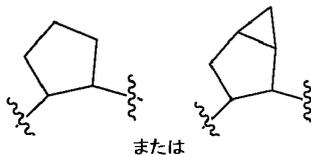
【化66】



)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12員の二環式環(例えば、

【0100】

【化67】



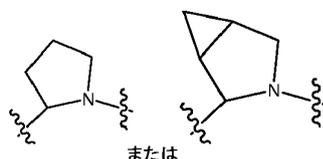
)を形成していても良く、それは1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

【0101】

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、または $Z$ は $-G - C(R_8 R_9)N(R_{12}) - C(O) - L_Y - N(R_B)C(O) - L_S - R_E$ であり、 $L_Y$ は1以上の $R_L$ 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12員の二環式環(例えば、

【0102】

【化68】

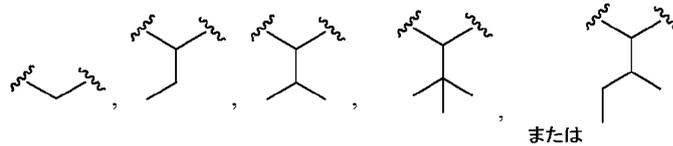


)を形成しており、それは1以上の $R_A$ (ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、 $C_1$

- C<sub>6</sub> アルキル (例えば、メチル) または C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 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) で置換されていていても良い。好ましくは、L<sub>Y</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルケニルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 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いても良い C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 炭素環 3 から 6 員複素環などの 1 以上の R<sub>L</sub> で置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレンである。非常に好ましくは、L<sub>Y</sub> は、

【0103】

【化69】

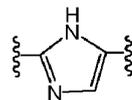


10

などの C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン (基 L<sub>Y</sub> 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。) であり; L<sub>Y</sub> は 1 以上の R<sub>L</sub> (例えば、1 以上のフェニルまたはメトキシ) で置換されていていても良く; G は好ましくは

【0104】

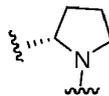
【化70】



であり; R<sub>B</sub> は水素であり; -C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)- は

【0105】

【化71】



30

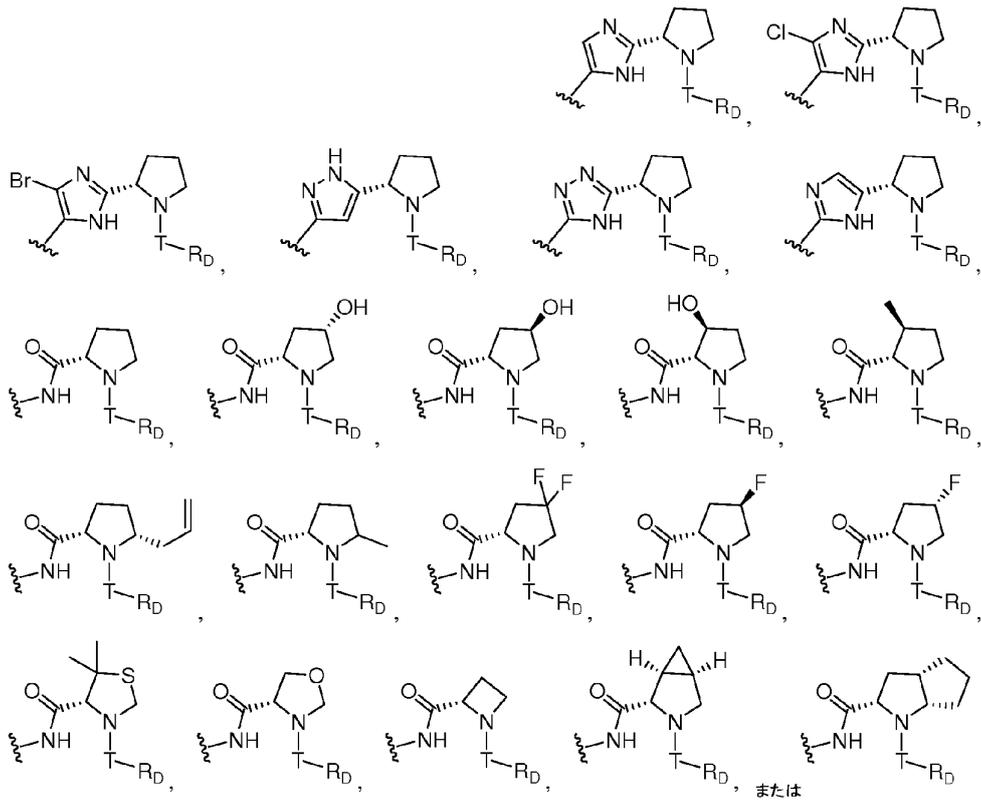
であり; L<sub>S</sub> は結合であり; R<sub>E</sub> はメトキシである。

【0106】

好ましい Z の例には、

【0107】

## 【化72】



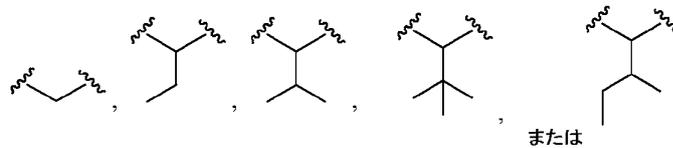
10

20

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<sub>D</sub>は本明細書で定義の通りである。Tは例えば、-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-であることができ、L<sub>S</sub>は結合であり；MはC(O)であり；L<sub>S</sub>は

【0108】

## 【化73】



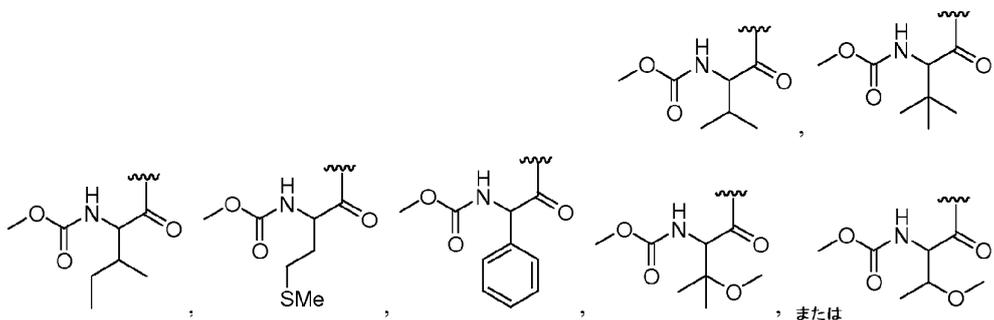
または

30

など（これらに限定されるものではない）のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、L<sub>S</sub>は1以上のR<sub>L</sub>で置換されていても良く；適宜のR<sub>L</sub>はフェニルまたはメトキシなど（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)-または-NMeC(O)-であり；およびL<sub>S</sub>は結合である。基L<sub>S</sub>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。例えばR<sub>D</sub>はメトキシである。T-R<sub>D</sub>には、

【0109】

## 【化74】



または

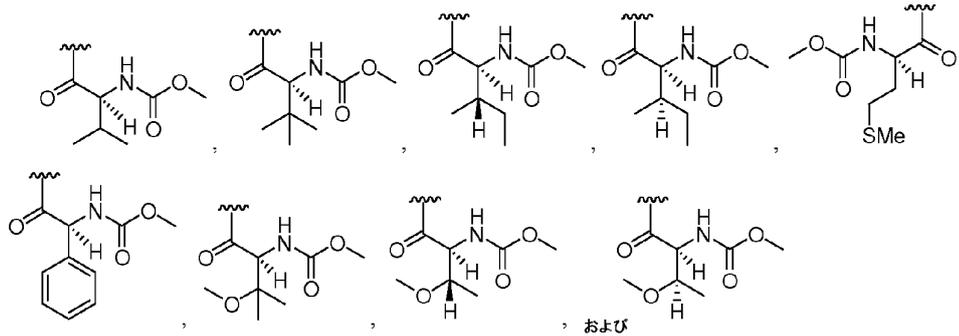
40

50

などがあるが、これらに限定されるものではない。T - R<sub>D</sub> はある種の立体化学配置を含むこともできることから、T - R<sub>D</sub> には、

【 0 1 1 0 】

【 化 7 5 】



10

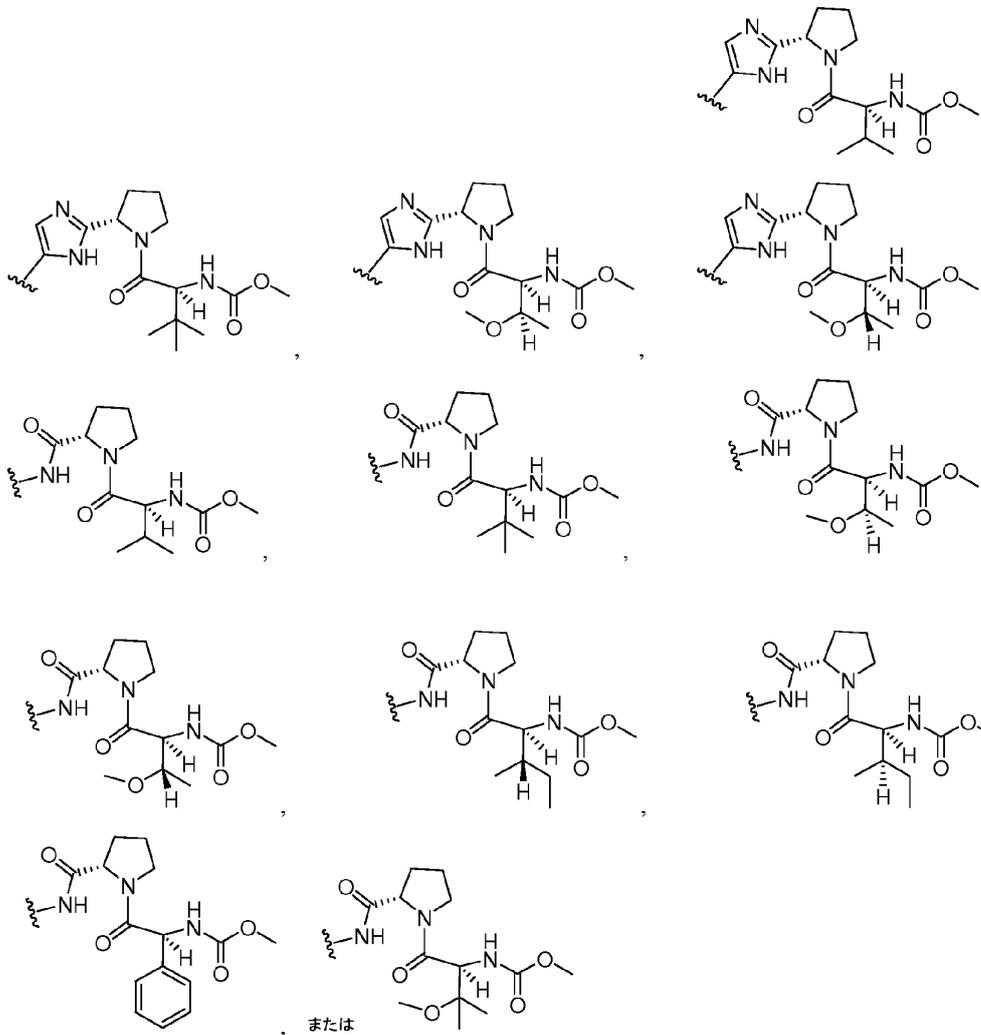
などがあるが、これらに限定されるものではない。

【 0 1 1 1 】

好ましいZの例には、

【 0 1 1 2 】

【 化 7 6 】



20

30

40

などもある。

【 0 1 1 3 】

T は、各場合で - C ( O ) - L<sub>S</sub> - 、 - C ( O ) O - L<sub>S</sub> - 、 - C ( O ) - L<sub>S</sub>

50

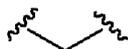
- N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> -、 - C(O) - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O)O - L<sub>S</sub>  
 -、 - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> -、 - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O)O - L<sub>S</sub> - または - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>) - L<sub>S</sub> - 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<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - または - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - 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<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - または - C(O) - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O)O - L<sub>S</sub> - から選択される。

【0114】

Tは、例えば、 - L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - であることもでき、L<sub>S</sub>は結合であり；MはC(O)であり；L<sub>S</sub>はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキレン（例えば、

【0115】

【化77】



)であり、L<sub>S</sub>はR<sub>T</sub>で置換されていても良く；適宜のR<sub>T</sub>は - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、 - C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>アルケニル、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル - OH、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、3から6員複素環（例えば、テトラヒドロフラニル）またはC<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>炭素環（例えば、フェニル、シクロヘキシル）から選択される置換基であり；Mは - NH C(O) -、 - N(Et)C(O) - または - N(Me)C(O) - であり；L<sub>S</sub>は結合である。R<sub>D</sub>は好ましくは、水素、 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル（例えば、メチル）、 - O - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル)<sub>2</sub>（例えば、 - NMe<sub>2</sub>）である。

【0116】

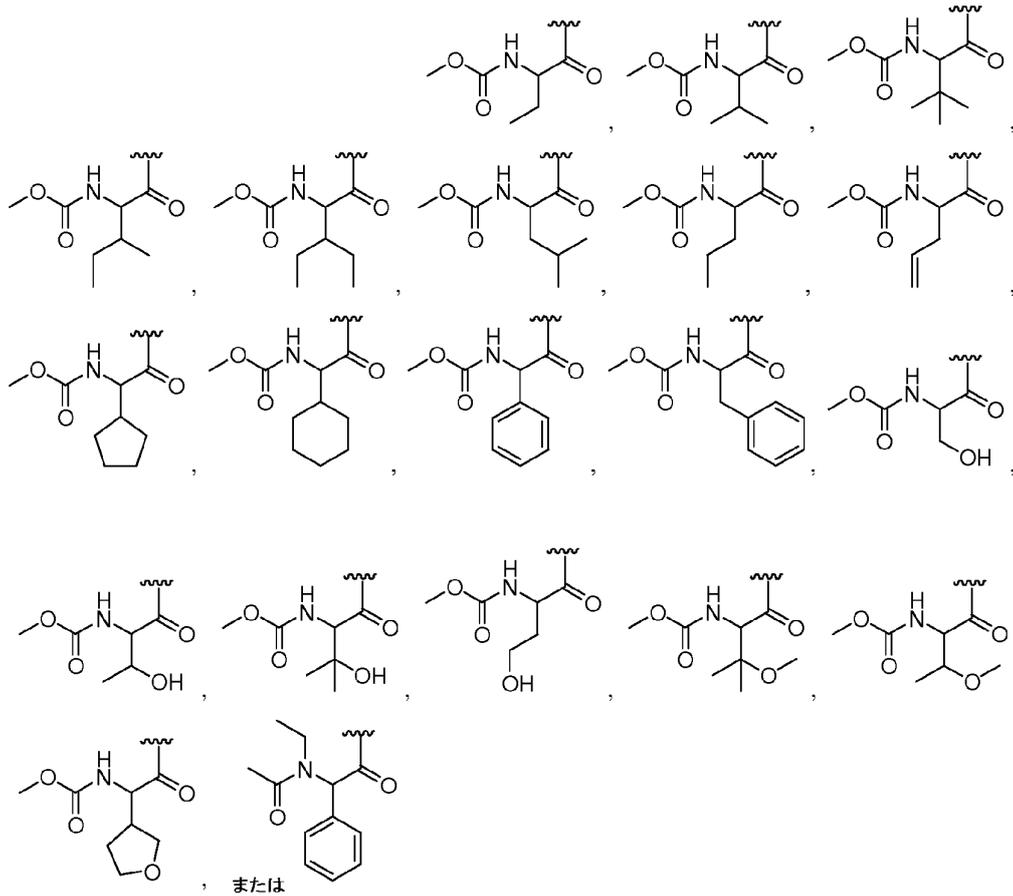
T - R<sub>D</sub>は、

【0117】

10

20

## 【化78】



10

20

であることができるが、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。

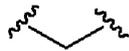
## 【0118】

$T$  は  $-L_S - M - L_S$  であることもできるが、これらに限定されるものではなく、  
 $L_S$  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

## 【0119】

## 【化79】

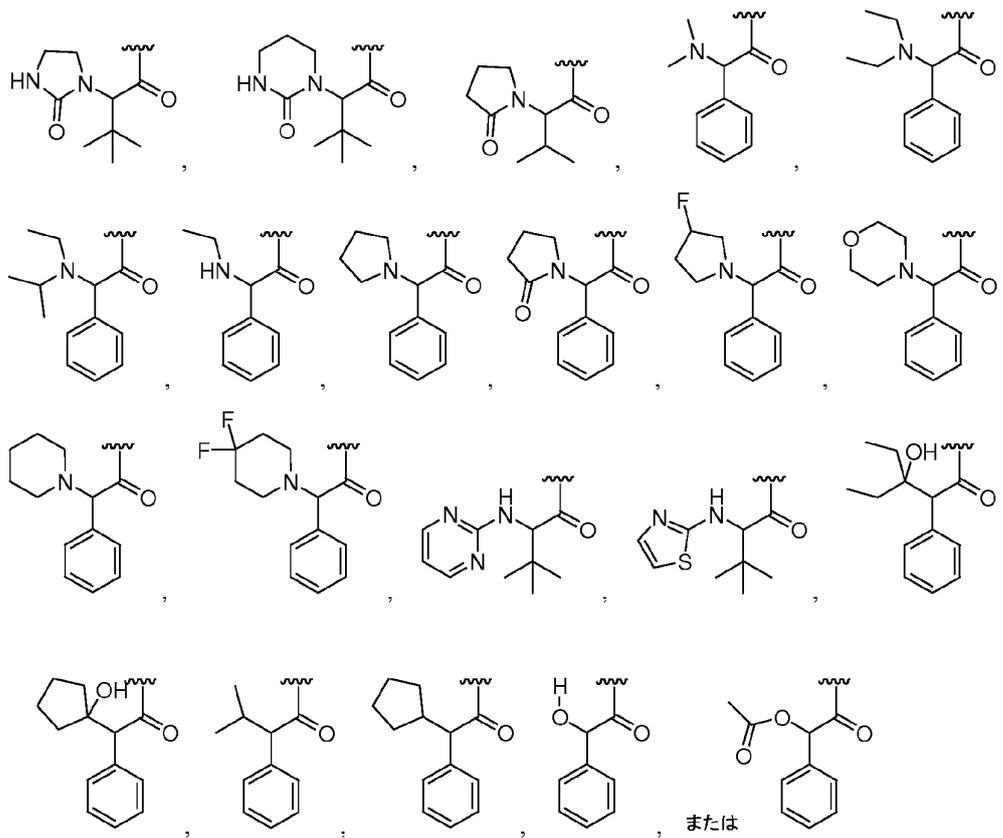


) であり、 $L_S$  は  $R_T$  で置換されていても良く；適宜の  $R_T$  は、 $-C_1 - C_6$  アルキル、 $-C_1 - C_6$  アルキル-OH、 $-C_1 - C_6$  アルキル-O- $C_1 - C_6$  アルキルまたは  $C_3 - C_6$  炭素環（例えば、フェニル、シクロヘキシル）から選択される置換基である。  
 $R_D$  は例えば、 $-OH$ ； $-OC(O)Me$ ； $-NH(C_1 - C_6$  アルキル)（例えば、 $-NHMe$ 、 $-NHEt$ ）； $-N(C_1 - C_6$  アルキル) $_2$ （例えば、 $-NMe_2$ 、 $-NEt_2$ ）；1以上のハロゲン、オキソで置換されていても良い3から10員複素環（例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、モルホリニル、ピペリジニル）； $-OH$ で置換されていても良い  $C_3 - C_{10}$  炭素環（例えば、シクロペンチル）； $-OH$ で置換されていても良い  $-C_1 - C_6$  アルキル（例えば、イソプロピル、3-ペンチル）；または  $NHR_T$  ( $R_T$  は3から6員複素環（例えば、チアゾリル、ピリミジニル)である。)である。 $T - R_D$  には、

40

## 【0120】

## 【化 8 0】



などがあるが、これらに限定されるものではなく、基 T - R<sub>D</sub> 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。

## 【0121】

式 I の各化合物において、L<sub>K</sub> は各場合で独立に結合； - L<sub>S</sub> - N(R<sub>B</sub>)C(O) - L<sub>S</sub> - ； - L<sub>S</sub> - C(O)N(R<sub>B</sub>) - L<sub>S</sub> - ；または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニレン、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニレン、C<sub>3</sub> - C<sub>10</sub> 炭素環もしくは 3 から 10 員複素環から選択することもでき、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、R<sub>T</sub>、- O - R<sub>S</sub>、- S - R<sub>S</sub>、- N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、- OC(O)R<sub>S</sub>、- C(O)OR<sub>S</sub>、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<sub>S</sub> および L<sub>S</sub> は上記で定義の通りである。

## 【0122】

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 ならびに下記に記載の式 I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub> および I<sub>D</sub> について、R<sub>A</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニルもしくは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 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<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> 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<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルケニルまたは C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> 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<sub>A</sub> - O - R<sub>S</sub>、- L<sub>A</sub> - S - R<sub>S</sub>、- L<sub>A</sub> - C(O)R<sub>S</sub>、- L<sub>A</sub> - OC(O)R<sub>S</sub>、- L<sub>A</sub>

10

20

30

40

50

- C(O)OR<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-S(O)R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-OS(O)-R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-OS(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-S(O)OR<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-OC(O)OR<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-L<sub>A</sub>-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)または-L<sub>A</sub>-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub> (L<sub>A</sub>は結合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンである。)である。

10

## 【0123】

より好ましくは、R<sub>A</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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。

20

## 【0124】

非常に好ましくは、R<sub>A</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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。

## 【0125】

L<sub>S</sub>、L<sub>S</sub> およびL<sub>S</sub> は好ましくは、各場合でそれぞれ独立に、結合；またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニレンもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニレンから選択される。

30

## 【0126】

AおよびBは、同一でも異なっても良い。同様に、L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>またはYおよびZまたはY-A-およびZ-B-または-A-L<sub>1</sub>-および-B-L<sub>2</sub>-は、同一でも異なっても良い。場合により、Y-A-L<sub>1</sub>-はZ-B-L<sub>2</sub>-と同一である。一部の他の場合では、Y-A-L<sub>1</sub>-はZ-B-L<sub>2</sub>-と異なる。

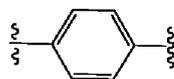
## 【0127】

1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、

40

## 【0128】

## 【化81】

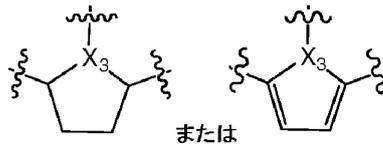


などのフェニル)であり、それはそれぞれ独立に、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。Xは5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環または6から12員の二環式環(例えば、

50

【 0 1 2 9 】

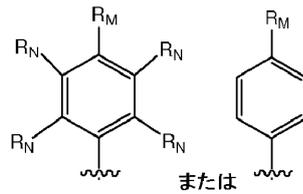
【 化 8 2 】



であり、 $X_3$  はNであって -  $L_3$  - D に直接連結されている。) であり、1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い。 $X$  の具体例は本明細書において前述している。 $D$  は  $C_5 - C_6$  炭素環または 5 から 6 員複素環 (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。好ましくは、 $D$  は、

【 0 1 3 0 】

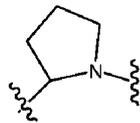
【 化 8 3 】



であり、 $R_M$  および  $R_N$  は、上記で定義の通りである。 $L_1$  および  $L_2$  はそれぞれ独立に、であり結合または  $C_1 - C_6$  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 1 以上の  $R_L$  で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  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 -  $N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{10}) - T - R_D$  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  $R_5$  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 (例えば、

【 0 1 3 1 】

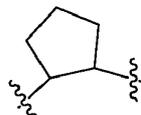
【 化 8 4 】



) 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  $R_C$  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 員の炭素環もしくは複素環 (例えば、

【 0 1 3 2 】

【 化 8 5 】



) 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  $R_{10}$  がそれらが結合している原子と一体となって、5 から 6 員の複素環 (例えば、

【 0 1 3 3 】

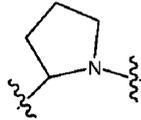
10

20

30

40

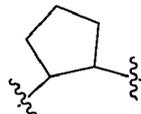
## 【化 8 6】



)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一体となって、5から6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

## 【0134】

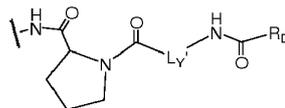
## 【化 8 7】



)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、好ましくはそれぞれ独立に $C_1-C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ )であり、 $R_L$ 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 $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S$ から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一つ、またはYおよびZの両方が独立に、

## 【0135】

## 【化 8 8】



であり、 $R_D$ の例には、(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員複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。)；または(2) $C_3-C_6$ 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。)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員炭素環もしく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員炭素環もしく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。

10

20

30

40

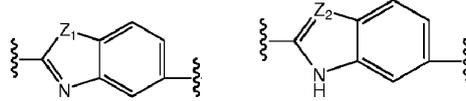
50

【 0 1 3 6 】

別の実施形態において、Aは

【 0 1 3 7 】

【 化 8 9 】

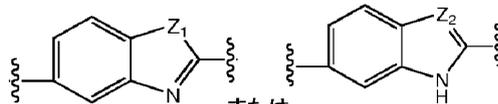


または

であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良く；Bは

【 0 1 3 8 】

【 化 9 0 】

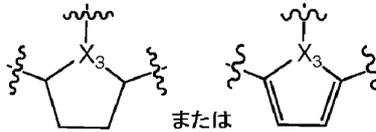


または

であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。Z<sub>1</sub>は各場合で独立に、O、S、NHまたはCH<sub>2</sub>から選択され；Z<sub>2</sub>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員の炭素環もしくは複素環または6から12員の二環式環（例えば、

【 0 1 3 9 】

【 化 9 1 】

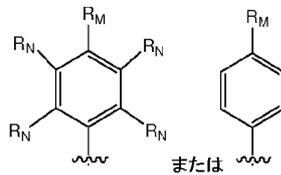


または

である。X<sub>3</sub>はNであって-L<sub>3</sub>-Dに直接連結されている。)であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。Xの具体例については、本明細書で前述されている。DはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または5から6員複素環（例えば、フェニル）であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い。好ましくは、Dは、

【 0 1 4 0 】

【 化 9 2 】



または

であり、R<sub>M</sub>およびR<sub>N</sub>は、上記で定義の通りである。L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>はそれぞれ独立に結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、L<sub>3</sub>は合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンまたは-C(O)-であり、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>およびL<sub>3</sub>はそれぞれ独立に、1以上のR<sub>L</sub>で置換されていても良い。好ましくは、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>およびL<sub>3</sub>は結合である。Yは、-L<sub>5</sub>-C(R<sub>1</sub>R<sub>2</sub>)N(R<sub>5</sub>)-T-R<sub>D</sub>または-L<sub>5</sub>-C(R<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)C(R<sub>6</sub>R<sub>7</sub>)-T-R<sub>D</sub>であり、Zは-L<sub>5</sub>-C(R<sub>8</sub>R<sub>9</sub>)N(R<sub>12</sub>)-T-R<sub>D</sub>または-L<sub>5</sub>-C(R<sub>10</sub>R<sub>11</sub>)C(R<sub>13</sub>R<sub>14</sub>)-T-R<sub>D</sub>である。R<sub>1</sub>はR<sub>C</sub>であり、R<sub>2</sub>およびR<sub>5</sub>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（例えば、

【 0 1 4 1 】

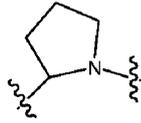
10

20

30

40

【化93】

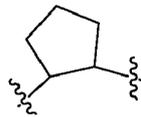


)を形成しており、1以上の $R_A$ で置換されていても良く； $R_3$ および $R_6$ はそれぞれ独立に $R_C$ であり、 $R_4$ および $R_7$ がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員の炭素環または複素環（例えば、

【0142】

【化94】

10

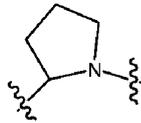


)を形成しており、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $R_5$ は $R_C$ であり、 $R_9$ および $R_{12}$ がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環（例えば、

【0143】

【化95】

20

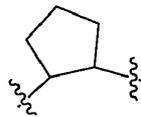


)を形成しており、1以上の $R_A$ で置換されていても良く； $R_{10}$ および $R_{13}$ はそれぞれ独立に $R_C$ であり、 $R_{11}$ および $R_{14}$ がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員の炭素環または複素環（例えば、

【0144】

【化96】

30

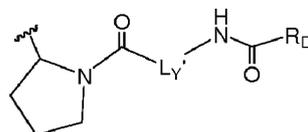


)を形成しており、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $T$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-$ から選択される。 $L_Y$ はそれぞれ独立に $L_S$ であり、好ましくは独立に $C_1-C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 $R_L$ から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $T$ は、 $-C(O)-L_Y-L_S-$ 、 $-C(O)-L_Y-O-L_S-$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)-L_S-$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ からも選択され得るが、これらに限定されるものではない。場合により、 $Y$ および $Z$ のうちの少なくとも一方または $Y$ と $Z$ の両方が独立に、

【0145】

【化97】

40



であり、 $R_D$ の例には、(1)- $O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル

50

、 $-O-C_2-C_6$ 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員複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または（2） $C_3-C_6$ 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。）などがあるが、これらに限定されるもの

10

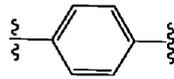
【0146】

さらに別の実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立に、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環（例えば、AおよびBはそれぞれ独立に、

20

【0147】

【化98】

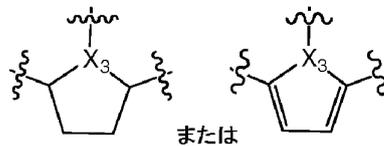


などのフェニルである。）であり、それぞれ独立に、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。Xは5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環または6から12員の二環式環（例えば、

30

【0148】

【化99】

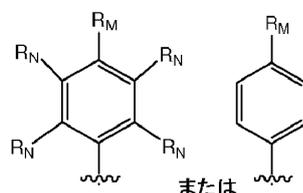


である。 $X_3$ はNであって $-L_3-D$ に直接連結されている。）であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。Xの具体例は本明細書において上述されている。Dは例えば $C_5-C_6$ 炭素環または5から6員複素環（例えば、フェニル）であることができ、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。好ましくは、Dは、

40

【0149】

【化100】

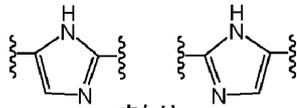


50

であり、 $R_M$  および  $R_N$  は上記で定義の通りである。 $L_1$  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、1以上の $R_L$ で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  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。 $G$  は独立に  $C_5 - C_6$  炭素環または

【0150】

【化101】

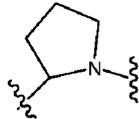


または

などの5から6員複素環であり、独立に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一体となって、5から6員複素環（例えば、

【0151】

【化102】



)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、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（例えば、

【0152】

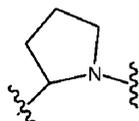
【化103】



)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一体となって、5から6員の複素環（例えば、

【0153】

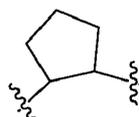
【化104】



)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一体となって、5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【0154】

【化105】



10

20

30

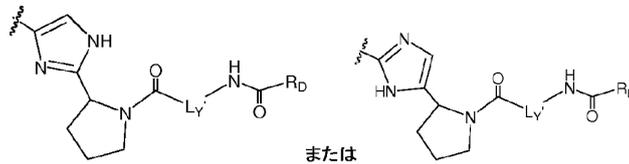
40

50

)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 $R_L$  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(例えば、 $-CH_2-$ )である。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 $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S$  -から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。場合により、YおよびZのうち少なくともまたはYおよびZの両方が独立に、

【0155】

【化106】



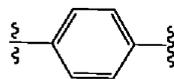
であり、 $R_D$ の例には(1) $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_6$ アルケニルまたは $C_2-C_6$ アルキニル(それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_3-C_6$ 炭素環または3から6員複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。) ; または(2) $C_3-C_6$ 炭素環または3から6員複素環(それら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。) などがあがるが、これらに限定されるものではなく;  $L_Y$ の例には $C_1-C_6$ アルキレンで置換されていても良いハロゲン、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員炭素環もしくは複素環などがあがるが、これらに限定されるものではなく、前記3から6員炭素環もしく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。

【0156】

さらに別の実施形態では、AおよびBはそれぞれ独立に、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、AおよびBはそれぞれ独立に、

【0157】

【化107】



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、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環または6から12員の二環式環(例えば、

【0158】

10

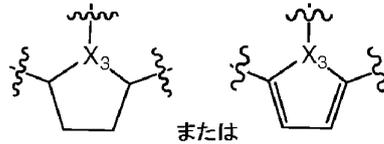
20

30

40

50

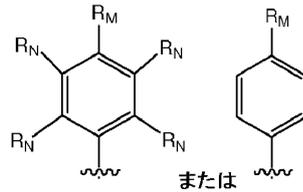
## 【化108】



であり、 $X_3$  はNであって -  $L_3$  - Dに直接連結されている。)であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $X$ の具体例は本明細書において上述されている。Dは例えば $C_5$  -  $C_6$ 炭素環または5から6員複素環(例えば、フェニル)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。好ましくは、Dは、

## 【0159】

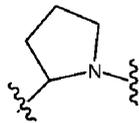
## 【化109】



であり、 $R_M$  および  $R_N$  は上記で定義の通りである。 $L_1$  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1以上の $R_L$ で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  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  $R_5$  はそれらが結合している原子と一体となって1以上の $R_A$ で置換されていても良い5から6員複素環(例えば、

## 【0160】

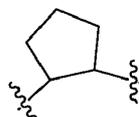
## 【化110】



)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一体となって、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(例えば、

## 【0161】

## 【化111】



)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一体となって、1以上の $R_A$ で置換されていても良い5から6員複素環(例えば、

## 【0162】

10

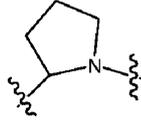
20

30

40

50

【化112】

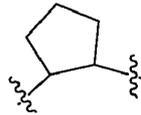


)を形成しており； $R_{10}$ および $R_{13}$ はそれぞれ独立に $R_C$ であり、 $R_{11}$ および $R_{14}$ がそれらが結合している原子と一体となって、1以上の $R_A$ で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【0163】

【化113】

10

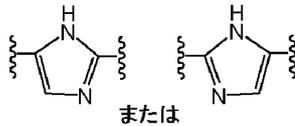


)を形成している。Gは独立に $C_5 - C_6$ 炭素環または

【0164】

【化114】

20

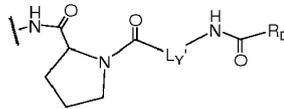


などの5から6員複素環であり、独立に1以上の $R_A$ で置換されていても良い。Tは好ましくは、各場合で独立に $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-$ から選択される。 $L_Y$ はそれぞれ独立に $L_S$ であり、好ましくはそれぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 $R_L$ から選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_Y-L_S-$ 、 $-C(O)-L_Y-O-L_S-$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)-L_S-$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-$ から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。場合により、Yは上記の

30

【0165】

【化115】

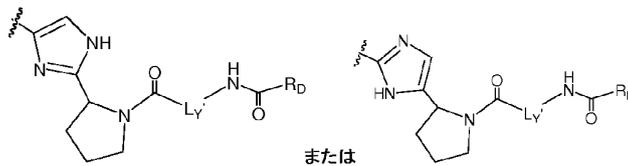


であり、Zは上記の

【0166】

【化116】

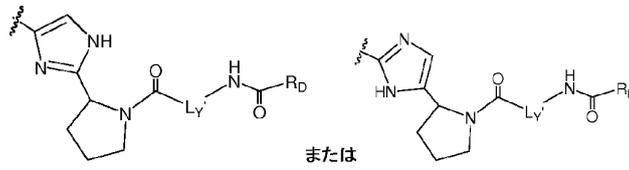
40



である。他の一部の場合において、Yは上記の

【0167】

【化 1 1 7】

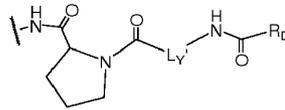


であり、Z は上記の

【 0 1 6 8】

【化 1 1 8】

10



である。

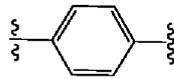
【 0 1 6 9】

さらに別の実施形態では、A は 5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【 0 1 7 0】

【化 1 1 9】

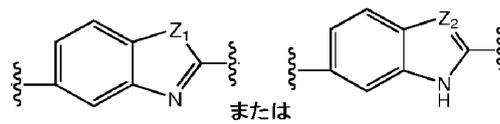
20



などのフェニル) であり、B は

【 0 1 7 1】

【化 1 2 0】

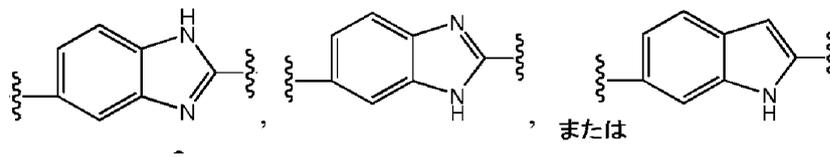


30

(例えば、

【 0 1 7 2】

【化 1 2 1】

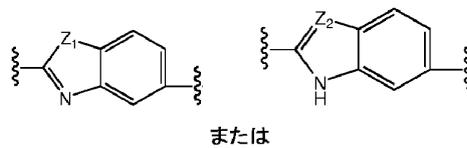


) であり；または A は

【 0 1 7 3】

【化 1 2 2】

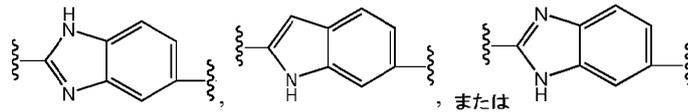
40



(例えば、

【 0 1 7 4】

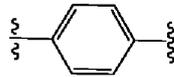
【化123】



)であり、Bは5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0175】

【化124】

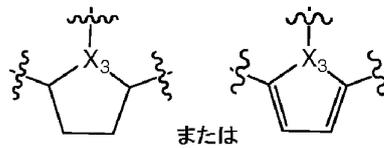


10

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5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環または6から12員の二環式環(例えば、

【0176】

【化125】

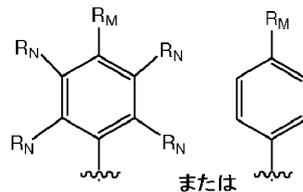


20

であり、 $X_3$ はNであって $-L_3-D$ に直接連結されている。)であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $X$ の具体例は本明細書において上述されている。 $D$ は $C_5-C_6$ 炭素環または5から6員複素環(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。好ましくは、 $D$ は、

【0177】

【化126】



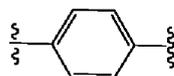
30

であり、 $R_M$ および $R_N$ は、上記で定義の通りである。 $L_1$ 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1以上の $R_L$ で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$ および $L_3$ は結合である。Aが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

40

【0178】

【化127】



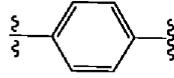
などのフェニル)である場合、Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R$

50

$R_1 R_2$ )  $N(R_5) - T - R_D$  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員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0179】

【化128】

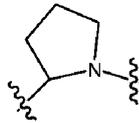


10

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。 $R_1$ 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、1以上の $R_A$ で置換されていても良い5員から6員の複素環(例えば、

【0180】

【化129】

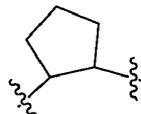


20

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一体となって、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(例えば、

【0181】

【化130】

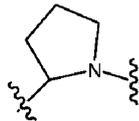


30

)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一体となって、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(例えば、

【0182】

【化131】

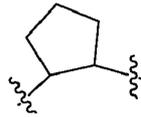


40

)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一体となって、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(例えば、

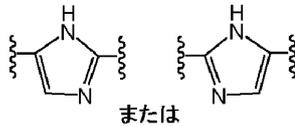
【0183】

【化132】

)を形成している。Gは独立に、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または

【0184】

【化133】



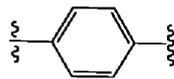
10

などの5から6員複素環であり、独立に1以上のR<sub>A</sub>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<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub> -または -C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub> -から選択される。L<sub>Y</sub>はそれぞれ独立にL<sub>S</sub>であり、好ましくはそれぞれ独立にR<sub>L</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン(例えば、-CH<sub>2</sub>-)である。Tは、-C(O)-L<sub>Y</sub>-L<sub>S</sub> -、-C(O)-L<sub>Y</sub>-O-L<sub>S</sub> -、-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub> -または -C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)<sub>2</sub>-L<sub>S</sub> -から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。場合により、Aが5員もしくは

20

【0185】

【化134】

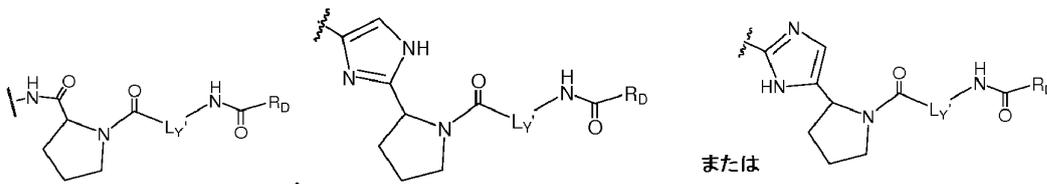


などのフェニル)である場合、Yは上記の

【0186】

【化135】

30

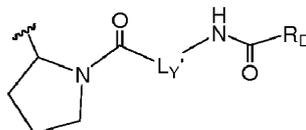


であり、Zは上記の

【0187】

【化136】

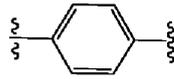
40



である。他の一部の場合、Bが5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0188】

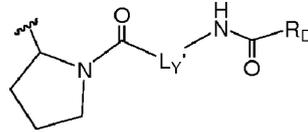
【化137】



などのフェニル)である場合、Yは上記の

【0189】

【化138】

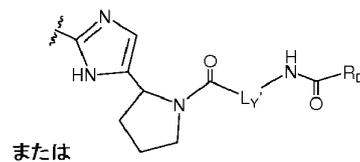
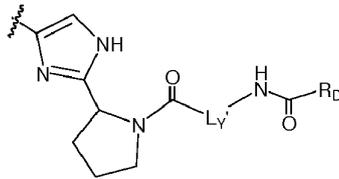
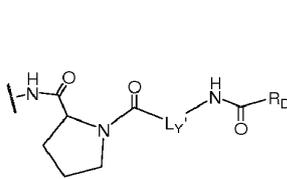


10

であり、Zは上記の

【0190】

【化139】



または

20

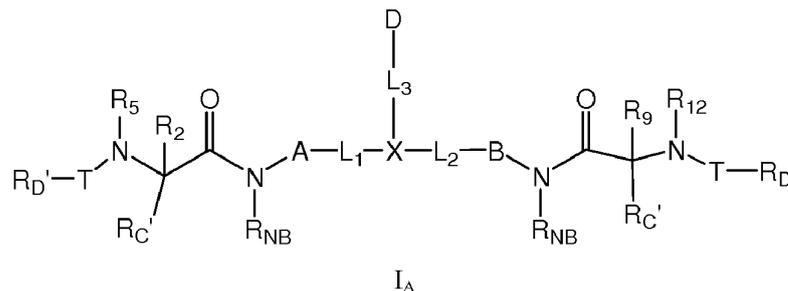
である。

【0191】

別の態様において本発明は、下記式I Aの化合物およびその製薬上許容される塩を特徴とする。

【0192】

【化140】



30

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；

$R_2$  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、1以上の  $R_A$  で置換されていても良い3から12員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一体となって、1以上の  $R_A$  で置換されていても良い3から12員複素環を形成しており；

A、B、D、X、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、T、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$  および  $R_D$  は式Iで上記の通りである。

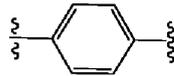
【0193】

この態様において、AおよびBは好ましくは独立に、 $C_5 - C_6$ 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。より好ましくは、AおよびBのうちの少なくとも一つがフェニル(例えば、

50

【 0 1 9 4 】

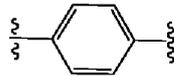
【 化 1 4 1 】



) 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、A および B の両方がそれぞれ独立に、フェニル (例えば、

【 0 1 9 5 】

【 化 1 4 2 】



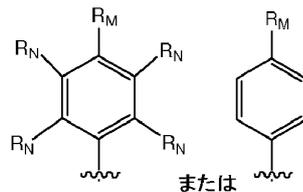
) であり、それぞれ独立に 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い。

【 0 1 9 6 】

D は好ましくは  $C_5 - C_6$  炭素環、5 から 6 員複素環または 8 から 12 員の二環式環から選択され、1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い。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、1 以上の  $R_L$  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 12 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。やはり好ましくは、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

【 0 1 9 7 】

【 化 1 4 3 】



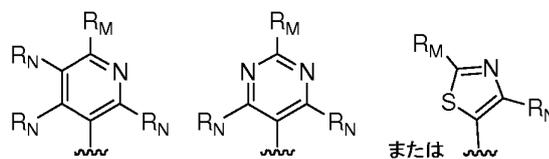
であり、 $R_M$  は上記で定義の通りであり、各  $R_N$  は独立に  $R_D$  から選択され、好ましくは水素である。1 以上の  $R_N$  は好ましくは、F などのハロゲンであることもできる。

【 0 1 9 8 】

D はやはり好ましくは、1 以上の  $R_A$  で置換されていても良いピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくは D は、ピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルであり、1 以上の  $R_M$  で置換されている。非常に好ましくは、D は

【 0 1 9 9 】

【 化 1 4 4 】



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。1 以上の  $R_N$  は好ましくは、F などのハロゲンであることもできる。D はやはり好ましくは、インダニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベン

10

20

30

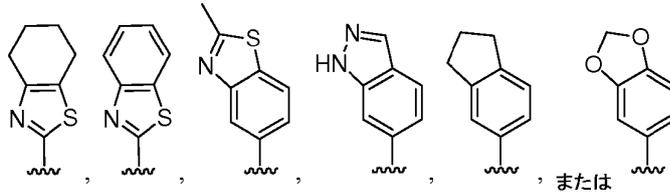
40

50

ゾ [ d ] チアゾリルまたはインダゾリルであり、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、インダニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ [ d ] チアゾリル、ベンゾ [ d ] チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ [ d ] [ 1, 3 ] ジオキソール - 5 - イルであり、1以上の  $R_M$  で置換されている。非常に好ましくは、Dは、

【 0 2 0 0 】

【 化 1 4 5 】



10

であり、1以上の  $R_M$  で置換されていても良い。

【 0 2 0 1 】

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。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

30

【 0 2 0 2 】

やはり好ましくは、 $R_M$  はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソまたはシアノであり；または  $R_M$  は  $-L_S - R_E$  であり、 $L_S$  は結合または  $C_1 - C_6$  アルキレンであり、 $R_E$  は  $-N(R_S R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-SO_2R_S$ 、 $-SR_S$  または  $-P(O)(OR_S)_2$  であり、 $R_S$  および  $R_S$  は、例えば、各場合でそれぞれ独立に、(1) 水素または (2) 各場合で1以上のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$  アルキルまたは3から6員複素環によって置換されていても良い  $C_1 - C_6$  アルキルから選択されることができ；または  $R_M$  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以上の置換基によって置換されていても良く；または  $R_M$  は  $C_3 - C_6$  炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$  ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$  または  $-N(R_S R_S)$  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

40

50

も良い。より好ましくは $R_M$ は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、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（例えば、メチル、イソプロピル、*tert*-ブチル）、 $C_2 - C_6$ 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、シア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。例えば $R_M$ は、 $CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ である。やはり好ましくは、 $R_M$ は $-L_S-R_E$ であり、 $L_S$ は結合であり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-SO_2R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 $L_S$ が結合である場合、 $R_E$ は $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ （例えば、 $-NMe_2$ ）； $-N(C_1 - C_6$ アルキレン- $O-C_1 - C_6$ アルキル) $_2$ （例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ ）； $-N(C_1 - C_6$ アルキル)( $C_1 - C_6$ アルキレン- $O-C_1 - C_6$ アルキル)（例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ ）； $-O-C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-O-tert$ -ブチル、 $-O-n$ -ヘキシル）； $-O-C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ ）； $-O-C_1 - C_6$ アルキレン-ピペリジン（例えば、 $-O-CH_2CH_2-1$ -ピペリジル）； $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $C(O)OC_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、 $-N(C_1 - C_6$ アルキル) $SO_2C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$ ）； $-SO_2C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 $-SO_2Me$ ）； $-SO_2C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、 $-SO_2CF_3$ ）；または $-S-C_1 - C_6$ ハロアルキル（例えば、 $SCF_3$ ）である。やはり好ましくは $R_M$ は $-L_S-R_E$ であり、 $L_S$ は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ ）であり、 $R_E$ は $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば $R_M$ は $-C_1 - C_6$ アルキレン- $O-R_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ ）； $-C_1 - C_6$ アルキレン- $C(O)OR_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ ）； $-C_1 - C_6$ アルキレン- $N(R_S)C(O)OR_S$ （例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ ）；または $-C_1 - C_6$ アルキレン- $P(O)(OR_S)_2$ （例えば、 $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ ）である。やはりより好ましくは、 $R_M$ は $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S)$ 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。例えば $R_M$ は、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピ-1-イル、シクロヘキシル）、フェニル、複素環（例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキシドチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル）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（例えば、*tert*-ブチル、 $CF_3$ ）である。

## 【0203】

Xは好ましくは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環または6から12員二環式環（例えば、

## 【0204】

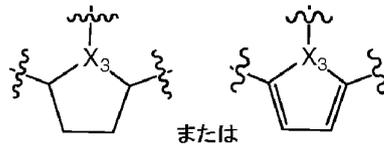
10

20

30

40

## 【化146】



であり、 $X_3$  はNであって -  $L_3$  - Dに直接連結されている。)であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $X$ の例は本明細書において上述されているが、それらに限定されるものではない。 $L_1$ および $L_2$ は好ましくは独立に、結合または $C_1 - C_6$ 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、1以上の $R_L$ で置換されていても良い。より好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$ および $L_3$ はそれぞれ独立に、結合または $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 -  $CH_2 -$  または -  $CH_2CH_2 -$ )であり、それぞれ独立に1以上の $R_L$ で置換されていても良い。非常に好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$ および $L_3$ は結合である。

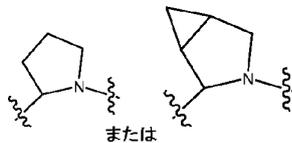
10

## 【0205】

$R_2$ 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員の複素環または6から12員の二環式環(例えば、

## 【0206】

## 【化147】



20

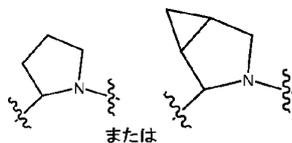
)を形成している。

## 【0207】

$R_9$ 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1以上の $R_A$ で置換されていても良い5員から6員の複素環または6から12員の二環式環(例えば、

## 【0208】

## 【化148】



30

)を形成している。

## 【0209】

-  $T - R_D$  は、各場合で -  $C(O) - L_Y -$ 、 -  $C(O)O - L_Y - R_D$ 、 -  $C(O) - L_Y - N(R_B)C(O) - L_S - R_D$ 、 -  $C(O) - L_Y - N(R_B)C(O)O - L_S - R_D$ 、 -  $N(R_B)C(O) - L_Y - N(R_B)C(O) - L_S - R_D$ 、 -  $N(R_B)C(O) - L_Y - N(R_B)C(O)O - L_S - R_D$  または -  $N(R_B)C(O) - L_Y - N(R_B) - L_S - R_D$  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く、 $L_Y$  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 $R_L$ 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(例えば、 -  $CH_2 -$ )である。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。非常に好まし

40

50

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、 $R_L$  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 (例えば、 $-CH_2-$ ) である。

【0210】

$R_{NB}$  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、 $R_E$  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員複素環から選択される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。) から選択される。

10

【0211】

$R_A$  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。

20

30

40

【0212】

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

50

、 $C_2 - C_6$ 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。

【0213】

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(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。)である。

【0214】

$L_S$ 、 $L_S$  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。

【0215】

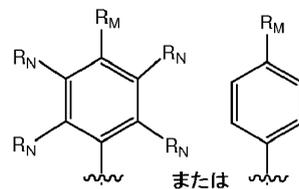
AおよびBは、同一でも異なっても良い。同様に、 $L_1$ および $L_2$ は、同一でも異なっても良い。

【0216】

本態様の1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。好ましくは、Dは、

【0217】

【化149】



であり、 $R_M$ および $R_N$ は、上記で定義の通りである。 $L_1$ 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1以上の $R_L$ で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$ および $L_3$ 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 $R_L$ 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(例えば、 $-CH_2-$ )であり、 $L_S$ 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 $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-R_D$ から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。

【0218】

さらに別の態様において本発明は、下記式I<sub>B</sub>の化合物およびその製薬上許容される塩を特徴とする。

【0219】

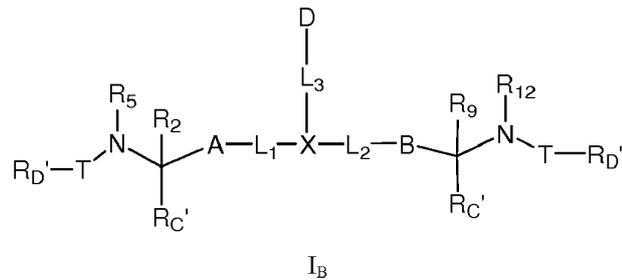
10

20

30

40

【化150】



式中、

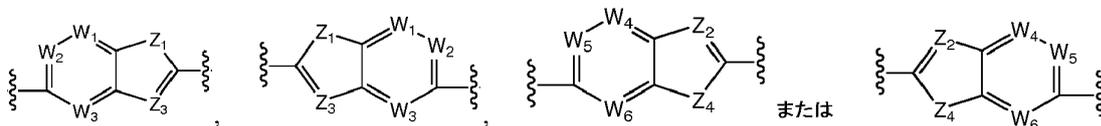
R<sub>C</sub> はそれぞれ独立に R<sub>C</sub> から選択され；R<sub>D</sub> はそれぞれ独立に R<sub>D</sub> から選択され；R<sub>2</sub> および R<sub>5</sub> がそれらが結合している原子と一体となって、1以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い3から12員複素環を形成しており；R<sub>9</sub> および R<sub>12</sub> がそれらが結合している原子と一体となって、1以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い3から12員複素環を形成しており；A、B、D、X、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、T、R<sub>A</sub>、R<sub>C</sub> および R<sub>D</sub> は式 I で上記の通りである。

【0220】

この態様において、A および B は好ましくは独立に、

【0221】

【化151】



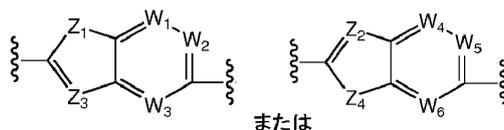
などの8から12員二環式環から選択され、Z<sub>1</sub> は各場合で独立にO、S、NHまたはCH<sub>2</sub>から選択され、Z<sub>2</sub> は各場合で独立にNまたはCHから選択され、Z<sub>3</sub> は各場合で独立にNまたはCHから選択され、Z<sub>4</sub> は各場合で独立にO、S、NHまたはCH<sub>2</sub>から選択され、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub> および W<sub>6</sub> は各場合でそれぞれ独立にCHまたはN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<sub>A</sub> で置換されていても良い。

【0222】

より好ましくは、A は

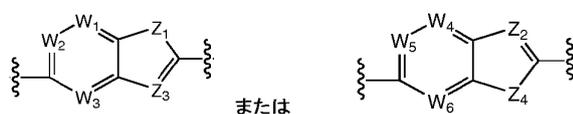
【0223】

【化152】

から選択され、1以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良く；B は

【0224】

【化153】



から選択され、1以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良く、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub>、W<sub>6</sub> は、上記で定義の通りである。好ましくは、Z<sub>3</sub> はNであ

10

20

30

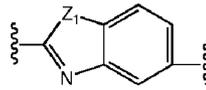
40

50

り、 $Z_4$  はNHである。例えば、Aは

【0225】

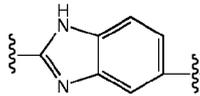
【化154】



(例えば、

【0226】

【化155】

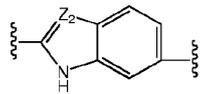


10

)または

【0227】

【化156】

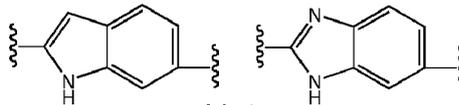


20

(例えば、

【0228】

【化157】



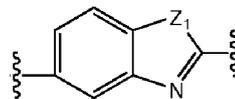
または

)から選択されることができ、1以上の $R_A$ で置換されていても良く；Bは

【0229】

【化158】

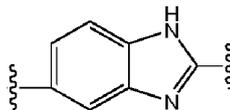
30



(例えば、

【0230】

【化159】

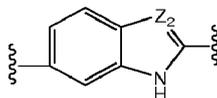


40

)または

【0231】

【化160】

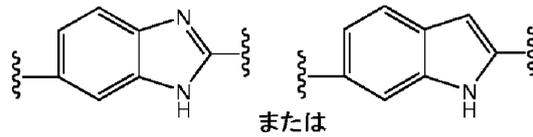


(例えば、

【0232】

50

【化161】

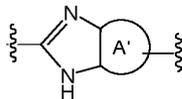
)から選択されることができ、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

【0233】

やはり好ましくは、Aは

【0234】

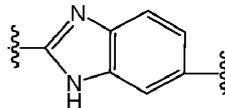
【化162】



(例えば、

【0235】

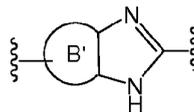
【化163】



)であり、Bは

【0236】

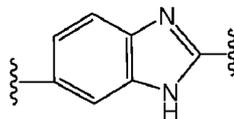
【化164】



(例えば、

【0237】

【化165】

)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。

【0238】

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6から12員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 $R_L$ 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、 $C_2 - C_6$ 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る。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されている $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環または6から12員二環式環であり、 $R_M$ 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。やはり好ましくは、Dは1以上の $R_A$ で置換されていても良いフェニルである。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されているフェニルであり、 $R_M$ は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは、

【0239】

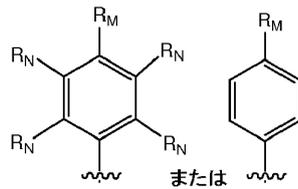
10

20

30

40

## 【化166】



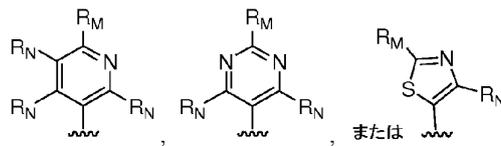
であり、 $R_M$  は上記で定義の通りであり、各  $R_N$  は独立に  $R_D$  から選択され、好ましくは水素である。1以上の  $R_N$  が好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。

## 【0240】

Dは、やはり好ましくは1以上の  $R_A$  で置換されていても良いピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくはDは、1以上の  $R_M$  で置換されているピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。非常に好ましくは、Dは、

## 【0241】

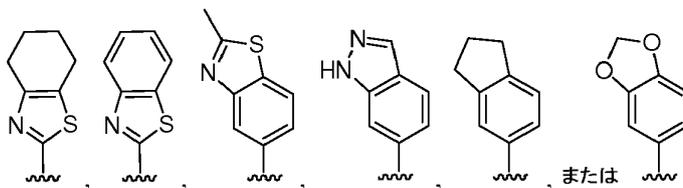
## 【化167】



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。1以上の  $R_N$  は好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。Dはやはり好ましくは、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、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、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イルであり、1以上の  $R_M$  で置換されている。非常に好ましくは、Dは

## 【0242】

## 【化168】



であり、1以上の  $R_M$  で置換されていても良い。

## 【0243】

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、ホスホキシ、ホスホ、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、ホスホキシ、ホスホ、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、ホスホキシ、ホスホ、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

10

20

30

40

50

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。

【0244】

やはり好ましくは $R_M$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソまたはシアノであり；または $R_M$ は $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 $R_S$ および $R_S$

は、例えば、各場合でそれぞれ独立に、(1)水素または(2)各場合で1以上のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3から6員複素環によって置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキルから選択されることができ；または $R_M$ 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以上の置換基によって置換されていても良く；または $R_M$ は $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S)$ 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。より好ましくは $R_M$ は、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)、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(例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル)、 $C_2 - C_6$ 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、シア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。例えば $R_M$ は、 $CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2 - OH$ 、 $-C(CH_3)_2 - CN$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2 - CH_2NH_2$ である

。やはり好ましくは $R_M$ は、 $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は結合であり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 $L_S$ が結合である場合、 $R_E$ は $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-NMe_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{アルキル})$ (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ )； $-O - C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-O - Me$ 、 $-O - Et$ 、 $-O - \text{イソプロピル}$ 、 $-O - \text{tert-ブチル}$ 、 $-O - n\text{-ヘキシル}$ )； $-O - C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ )； $-O - C_1 - C_6$ アルキレン-ピペリジン(例えば、 $-O - CH_2CH_2 - 1\text{-ピペリジル}$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O - CH_2CH(CH_3)_2$ )、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})SO_2 C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)SO_2 CH_3$ )； $-SO_2 C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-SO_2 Me$ )； $-SO_2 C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-SO_2 CF_3$ )；または $-S - C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $SCF_3$ )である。やはり好ましくは $R_M$ は $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 -$ )であり、 $R_E$ は $-O - R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば $R_M$ は、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $O - R_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - OMe$ )； $-C_1 - C_6$ アルキレン- $C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - C(O)OMe$ )； $-C_1 - C_6$ アルキレ

10

20

30

40

50

ン - N(R<sub>5</sub>)C(O)OR<sub>5</sub> (例えば、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(O)OCH<sub>3</sub>) ; または -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレン - P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (例えば、-CH<sub>2</sub>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>) である。やはりより好ましくは R<sub>M</sub> は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 炭素環または 3 から 6 員複素環であり、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、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキニル、-C(O)OR<sub>5</sub> または -N(R<sub>5</sub>R<sub>5</sub>) 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。例えば R<sub>M</sub> は、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2, 2 - ジクロロ - 1 - メチルシクロプロピル - 1 - イル、シクロヘキシル)、フェニル、複素環 (例えば、モルホリン - 4 - イル、1, 1 - ジオキソチオモルホリン - 4 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、4 - メトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、4 - メチルピペリジン - 1 - イル、3, 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピリジニル、ピリジン - 3 - イル、6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル) である。非常に好ましくは、R<sub>M</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル (例えば、tert - ブチル、CF<sub>3</sub>) である。

10

## 【0245】

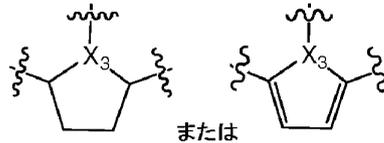
X は好ましくは、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 炭素環、5 から 6 員複素環または 6 から 12 員二環式環 (

20

例えば、

## 【0246】

## 【化169】



であり、X<sub>3</sub> は N であって -L<sub>3</sub>-D に直接連結されている。) であり、1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い。X の例は本明細書において上述されているが、それらに限定されるものではない。

30

## 【0247】

L<sub>1</sub> および L<sub>2</sub> は好ましくは独立に結合または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンであり、L<sub>3</sub> は好ましくは結合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンまたは -C(O)- から選択され、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> はそれぞれ独立に 1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い。より好ましくは、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> はそれぞれ独立に結合または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレン (例えば、-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) であり、それぞれ独立に 1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い。非常に好ましくは、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> は結合である。

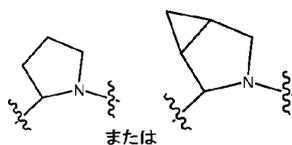
## 【0248】

R<sub>2</sub> および R<sub>5</sub> 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 1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い 5 から 6 員の複素環または 6 から 12 員の二環式環 (例えば、

40

## 【0249】

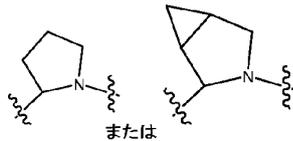
## 【化170】



) を形成している。R<sub>9</sub> および R<sub>12</sub> 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 1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い 5 から 6 員複素環または 6 から 12 員の二環

50

式環（例えば、  
【0250】  
【化171】



）を形成している。

【0251】

-T-R<sub>D</sub> は、各場合で -C(O)-L<sub>Y</sub>-R<sub>D</sub>、-C(O)O-L<sub>Y</sub>-R<sub>D</sub>、-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub>、-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub>、-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> または -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> 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く、L<sub>Y</sub> はそれぞれ独立にL<sub>S</sub> であり、好ましくはそれぞれ独立にR<sub>L</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン（例えば、-CH<sub>2</sub>-）である。好ましくは、-T-R<sub>D</sub> は各場合で独立に、-C(O)-L<sub>Y</sub>-M-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> または -N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>Y</sub>-M-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> から選択される。より好ましくは、-T-R<sub>D</sub> は、各場合で独立に、-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> または -C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub> から選択される。非常に好ましくは、-T-R<sub>D</sub> は各場合で独立に、-C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-R<sub>D</sub> または -C(O)-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)O-R<sub>D</sub> から選択され、L<sub>Y</sub> は好ましくはそれぞれ独立に、R<sub>L</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン（例えば、-CH<sub>2</sub>-）である。

【0252】

R<sub>C</sub> は好ましくは水素であり、R<sub>D</sub> は好ましくは各場合で独立に、R<sub>E</sub> から選択される。より好ましくは、R<sub>D</sub> は各場合で独立に、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または3から6員複素環から選択される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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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。）から選択される。

【0253】

R<sub>A</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>A</sub>-O-R<sub>S</sub>、-L<sub>A</sub>-S-R<sub>S</sub>、-L

10

20

30

40

50

$A - C(O)R_S$ 、 $-L_A - OC(O)R_S$ 、 $-L_A - C(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - S(O)R_S$ 、 $-L_A - SO_2 R_S$ 、 $-L_A - C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-L_A - SO_2 N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - N(R_S)SO_2 N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - OS(O) - R_S$ 、 $-L_A - OS(O)_2 - R_S$ 、 $-L_A - S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A - S(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)OR_S$ 、 $-L_A - N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-L_A - OC(O)N(R_S R_S)$ 、 $-L_A - N(R_S)S(O) - R_S$ 、 $-L_A - S(O)N(R_S R_S)$ 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

## 【0254】

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。

20

## 【0255】

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(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。)である。

30

## 【0256】

$L_S$ 、 $L_S$  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。

## 【0257】

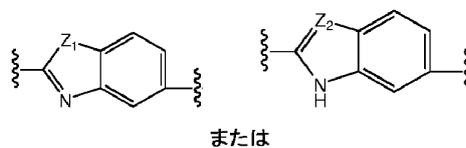
$A$ および $B$ は、同一でも異なっても良い。同様に、 $L_1$ および $L_2$ は、同一でも異なっても良い。

## 【0258】

本態様の1実施形態において、 $A$ は

## 【0259】

## 【化172】

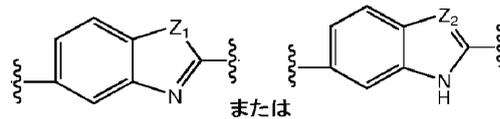


であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良く； $B$ は

## 【0260】

40

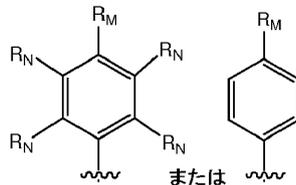
【化173】



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。好ましくは、Dは、

【0261】

【化174】



であり、 $R_M$ および $R_N$ は、上記で定義の通りである。 $Z_1$ 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。 $L_1$ 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1

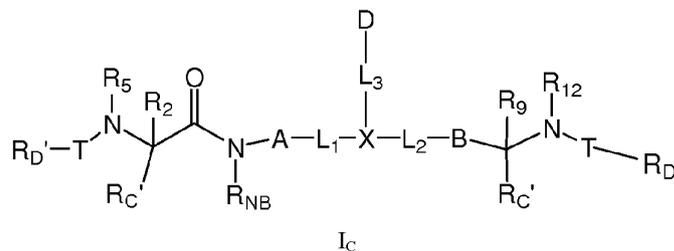
以上の $R_L$ で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$ および $L_3$ は結合である。  
 $-T-R_D$ は各場合で独立に $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-R_D$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-R_D$ から選択され、 $L_Y$ は $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 $R_L$ から選択される1以上の置換基で置換されていても良く、 $L_S$ は好ましくは結合である。 $-T-R_D$ は、 $-C(O)-L_Y-L_S-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-O-L_S-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)-L_S-R_D$ または $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-R_D$ から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。

【0262】

さらに別の態様において本発明は、下記式I<sub>c</sub>の化合物およびその製薬上許容される塩を特徴とする。

【0263】

【化175】



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一体となって、1以上の $R_A$ で置換されていても良い3から12員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一体となって、1以上の $R_A$ で置換されていても良い3から12員複素環を形成しており；

10

20

30

40

50

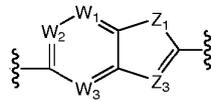
A、B、D、X、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、T、R<sub>A</sub>、R<sub>B</sub>、R<sub>C</sub>およびR<sub>D</sub>は式Iで上記の通りである。

【0264】

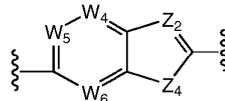
本態様において、Aは好ましくはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または5から6員複素環であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されているとしても良く；Bは好ましくは8から12員の二環式環（

【0265】

【化176】



または



10

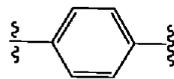
）であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されているとしても良い。Z<sub>1</sub>はO、S、NHまたはCH<sub>2</sub>であり；Z<sub>2</sub>はNまたはCHであり；Z<sub>3</sub>はNまたはCHであり；Z<sub>4</sub>はO、S、NHまたはCH<sub>2</sub>であり；W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub>およびW<sub>6</sub>はそれぞれ独立にCHまたはNから選択される。

【0266】

より好ましくは、Aはフェニル（例えば、

【0267】

【化177】

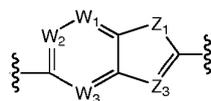


20

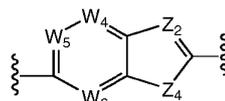
）であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されているとしても良く；Bは

【0268】

【化178】



または

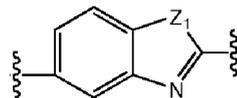


30

）であり、1以上のR<sub>A</sub>で置換されているとしても良く、Z<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>、Z<sub>4</sub>、W<sub>1</sub>、W<sub>2</sub>、W<sub>3</sub>、W<sub>4</sub>、W<sub>5</sub>、W<sub>6</sub>は、上記で定義の通りである。好ましくは、Z<sub>3</sub>はNであり、Z<sub>4</sub>はNHである。例えば、Bは

【0269】

【化179】

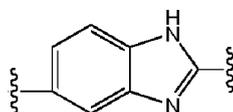


40

（例えば、

【0270】

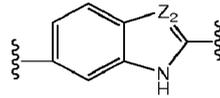
【化180】



）または

【0271】

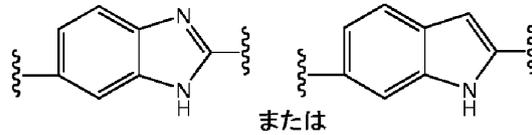
【化181】



(例えば、

【0272】

【化182】



10

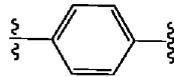
)であることができ、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。

【0273】

やはり好ましくは、Aは $C_5 - C_6$ 炭素環(例えば、

【0274】

【化183】

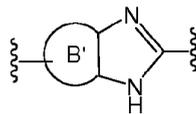


20

などのフェニル)または5から6員の複素環であり; Bは

【0275】

【化184】

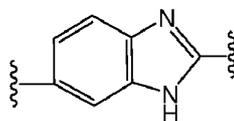


(例えば、

【0276】

【化185】

30

)であり、Bは $C_5 - C_6$ 炭素環または5から6員複素環から選択される。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。

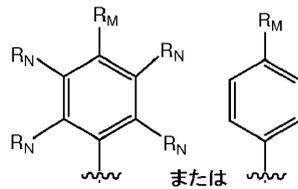
【0277】

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6から12員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 $R_L$ 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、 $C_2 - C_6$ 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る。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されている $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環または6から12員二環式環であり、 $R_M$ 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。やはり好ましくは、Dは1以上の $R_A$ で置換されていても良いフェニルである。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されているフェニルであり、 $R_M$ は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは、

40

【0278】

## 【化186】



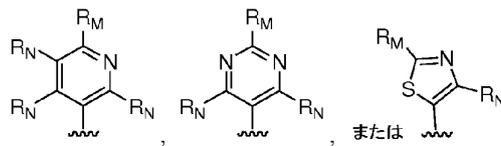
であり、 $R_M$  は上記で定義の通りであり、各  $R_N$  は独立に  $R_D$  から選択され、好ましくは水素である。1以上の  $R_N$  が好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。

## 【0279】

Dは、やはり好ましくは1以上の  $R_A$  で置換されていても良いピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくはDは、1以上の  $R_M$  で置換されているピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。非常に好ましくは、Dは、

## 【0280】

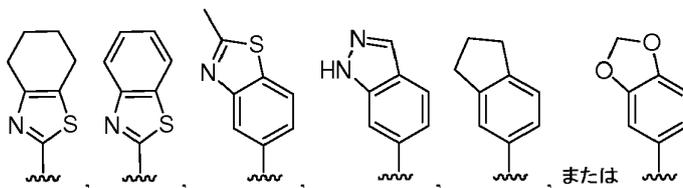
## 【化187】



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。1以上の  $R_N$  は好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。Dはやはり好ましくは、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、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、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イルであり、1以上の  $R_M$  で置換されている。非常に好ましくは、Dは

## 【0281】

## 【化188】



であり、1以上の  $R_M$  で置換されていても良い。

## 【0282】

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。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

10

20

30

40

50

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。

【0283】

やはり好ましくは $R_M$ は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソまたはシアノであり；または $R_M$ は $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は結合または $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S)$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-SR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ であり、 $R_S$ および $R_S$

は、例えば、各場合でそれぞれ独立に、(1)水素または(2)各場合で1以上のハロゲン、ヒドロキシ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルまたは3から6員複素環によって置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキルから選択されることができ；または $R_M$ 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以上の置換基によって置換されていても良く；または $R_M$ は $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S)$ 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。より好ましくは $R_M$ は、ハロゲン(例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード)、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(例えば、メチル、イソプロピル、tert-ブチル)、 $C_2 - C_6$ 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、シア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。例えば $R_M$ は、 $CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2 - OH$ 、 $-C(CH_3)_2 - CN$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2 - CH_2NH_2$ である

。やはり好ましくは $R_M$ は、 $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は結合であり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O - R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 $L_S$ が結合である場合、 $R_E$ は $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-NMe_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキレン} - O - C_1 - C_6 \text{アルキル})$ (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ )； $-O - C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-O - Me$ 、 $-O - Et$ 、 $-O - \text{イソプロピル}$ 、 $-O - \text{tert-ブチル}$ 、 $-O - n - \text{ヘキシル}$ )； $-O - C_1 - C_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ )； $-O - C_1 - C_6 \text{アルキレン} - \text{ピペリジン}$ (例えば、 $-O - CH_2CH_2 - 1 - \text{ピペリジル}$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O - CH_2CH(CH_3)_2$ )、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})SO_2 C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)SO_2 CH_3$ )； $-SO_2 C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-SO_2 Me$ )； $-SO_2 C_1 - C_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 $-SO_2 CF_3$ )；または $-S - C_1 - C_6 \text{ハロアルキル}$ (例えば、 $SCF_3$ )である。やはり好ましくは $R_M$ は $-L_S - R_E$ であり、 $L_S$ は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 -$ 、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 -$ )であり、 $R_E$ は $-O - R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば $R_M$ は、 $-C_1 - C_6 \text{アルキレン} - O - R_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - CH_2 - OMe$ )； $-C_1 - C_6 \text{アルキレン} - C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2 - C(O)OMe$ )； $-C_1 - C_6 \text{アルキレ}$

10

20

30

40

50

ン - N(R<sub>5</sub>)C(O)OR<sub>5</sub> (例えば、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NHC(O)OCH<sub>3</sub>) ; または -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレン - P(O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (例えば、-CH<sub>2</sub>-P(O)(OEt)<sub>2</sub>) である。やはりより好ましくは R<sub>M</sub> は、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 炭素環または 3 から 6 員複素環であり、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、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> ハロアルキニル、-C(O)OR<sub>5</sub> または -N(R<sub>5</sub>R<sub>5</sub>) 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。例えば R<sub>M</sub> は、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピ-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、複素環 (例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ペペリジン-1-イル、4-メチルペペリジン-1-イル、3,5-ジメチルペペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロペペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル) である。非常に好ましくは、R<sub>M</sub> 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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル (例えば、tert-ブチル、CF<sub>3</sub>) である。

10

【0284】

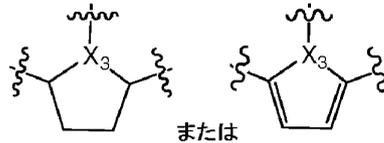
X は好ましくは、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> 炭素環、5 から 6 員複素環または 6 から 12 員二環式環 (

20

例えば、

【0285】

【化189】



であり、X<sub>3</sub> は N であって -L<sub>3</sub>-D に直接連結されている。) であり、1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い。X の例は本明細書において上述されているが、それらに限定されるものではない。

30

【0286】

L<sub>1</sub> および L<sub>2</sub> は好ましくは独立に結合または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンであり、L<sub>3</sub> は好ましくは結合、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレンまたは -C(O)- から選択され、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> はそれぞれ独立に 1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い。より好ましくは、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> はそれぞれ独立に結合または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキレン (例えば、-CH<sub>2</sub>- または -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) であり、それぞれ独立に 1 以上の R<sub>L</sub> で置換されていても良い。非常に好ましくは、L<sub>1</sub>、L<sub>2</sub> および L<sub>3</sub> は結合である。L<sub>1</sub> および L<sub>2</sub> は同一であっても異なっても良い。

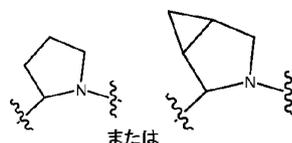
【0287】

40

R<sub>2</sub> および R<sub>5</sub> 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 1 以上の R<sub>A</sub> で置換されていても良い 5 から 6 員の複素環または 6 から 12 員の二環式環 (例えば、

【0288】

【化190】



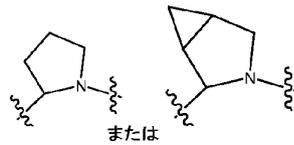
) を形成している。R<sub>9</sub> および R<sub>1,2</sub> がそれらが結合している原子と一体となって、好ま

50

しくは1以上の $R_A$ で置換されていても良い5から6員複素環または6から12員の二環式環(例えば、

【0289】

【化191】



)を形成している。

【0290】

$-T-R_D$  は、各場合で  $-C(O)-L_Y-R_D$ 、 $-C(O)O-L_Y-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-R_D$  または  $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)-L_S-R_D$  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く、 $L_Y$  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  $R_L$  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(例えば、 $-CH_2-$ )である。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、 $R_L$  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(例えば、 $-CH_2-$ )である。

【0291】

$R_{NB}$  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、 $R_E$  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員複素環から選択される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。) から選択される。

【0292】

$R_A$  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、 $C$

10

20

30

40

50

$C_2 - C_6$  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

【0293】

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。

20

【0294】

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 (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。) である。

30

【0295】

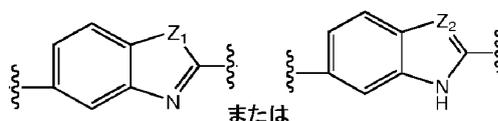
$L_S$ 、 $L_S$  および  $L_S$  は好ましくは各場合でそれぞれ独立に、結合 ; または  $C_1 - C_6$  アルキレン、 $C_2 - C_6$  アルケニレンもしくは  $C_2 - C_6$  アルキニレンから選択される。

【0296】

本態様の 1 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

【0297】

【化192】

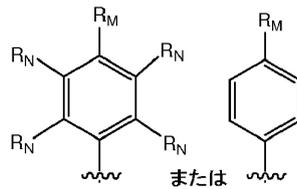


40

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。好ましくは、D は

【0298】

## 【化193】



であり、 $R_M$  および  $R_N$  は上記で定義の通りである。 $L_1$  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1以上の  $R_L$  で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  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、 $R_L$  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  $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-R_D$  から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。

10

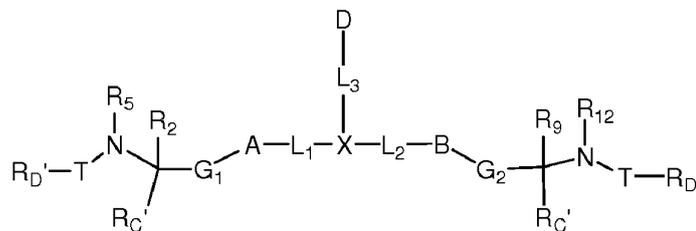
## 【0299】

さらに別の態様において本発明は、下記式  $I_D$  の化合物およびその製薬上許容される塩を特徴とする。

20

## 【0300】

## 【化194】

 $I_D$ 

30

式中、

$G_1$  および  $G_2$  はそれぞれ独立に、 $C_5 - C_6$  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く；

$R_C$  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一体となって、1以上の  $R_A$  で置換されていても良い3から12員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一体となって、1以上の  $R_A$  で置換されていても良い3から12員複素環を形成しており；

40

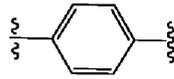
$A$ 、 $B$ 、 $D$ 、 $X$ 、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $T$ 、 $R_A$ 、 $R_B$ 、 $R_C$  および  $R_D$  は式  $I$  で上記の通りである。

## 【0301】

この態様において、 $A$  および  $B$  は好ましくは独立に  $C_5 - C_6$  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。より好ましくは、 $A$  および  $B$  のうちの少なくとも一方がフェニル（例えば、

## 【0302】

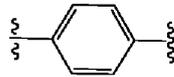
【化195】



)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、AおよびBの両方がそれぞれ独立に、でありフェニル(例えば、

【0303】

【化196】



10

)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。

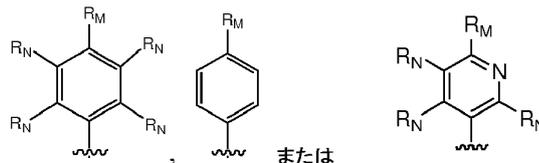
【0304】

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6から12員二環式環から選択される。Dは好ましくは、1以上の $R_L$ で置換されていても良い $C_1 - C_6$ 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る。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されている $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環または6から12員二環式環であり、 $R_M$ 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。やはり好ましくは、Dは1以上の $R_A$ で置換されていても良いフェニルである。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されているフェニルであり、 $R_M$ は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは、

20

【0305】

【化197】



30

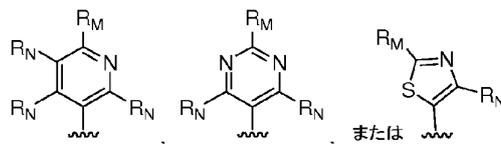
であり、 $R_M$ は上記で定義の通りであり、各 $R_N$ は独立に $R_D$ から選択され、好ましくは水素である。1以上の $R_N$ が好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。

【0306】

Dは、やはり好ましくは1以上の $R_A$ で置換されていても良いピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。より好ましくはDは、1以上の $R_M$ で置換されているピリジニル、ピリミジニルまたはチアゾリルである。非常に好ましくは、Dは、

【0307】

【化198】



40

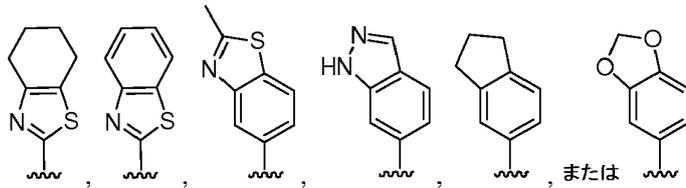
であり、 $R_M$ は上記で定義の通りであり、各 $R_N$ は独立に $R_D$ から選択され、好ましくは水素である。1以上の $R_N$ は好ましくは、Fなどのハロゲンであることもできる。Dはやはり好ましくは、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル、ベンゾ[d]チアゾリルまたはインダゾリルであり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。より好ましくはDは、インダニル、4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾリル

50

ル、ベンゾ[*d*]チアゾリル、インダゾリルまたはベンゾ[*d*][1,3]ジオキサール-5-イルであり、1以上のR<sub>M</sub>で置換されている。非常に好ましくは、Dは

【0308】

【化199】



であり、1以上のR<sub>M</sub>で置換されていても良い。

【0309】

好ましくはR<sub>M</sub>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、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、シアノ；またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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以上の置換基によって置換されていても良い。）；またはC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>M</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>M</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

【0310】

やはり好ましくはR<sub>M</sub>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、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシまたはシアノであり；またはR<sub>M</sub>は-L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>であり、L<sub>S</sub>は結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレンであり、R<sub>E</sub>は-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-O-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SR<sub>S</sub>または-P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub>であり、R<sub>S</sub>およびR<sub>S</sub>は、例えば、各場合でそれぞれ独立に、(1)水素または(2)各場合で1以上のハロゲン、ヒドロキシ、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは3から6員複素環によって置換されていても良いC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルから選択されることができ；またはR<sub>M</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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以上の置換基によって置換されていても良く；またはR<sub>M</sub>はC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環または3から6員複素環であり、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、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、-C(O)OR<sub>S</sub>または-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)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。より好ましくはR<sub>M</sub>は、ハロゲン（例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード）、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（例えば

10

20

30

40

50

、メチル、イソプロピル、tert-ブチル)、 $C_2 - C_6$ 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、シア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。例えば $R_M$ は、 $CF_3$ 、 $-C(CF_3)_2-OH$ 、 $-C(CH_3)_2-CN$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2OH$ または $-C(CH_3)_2-CH_2NH_2$ である。やはり好ましくは $R_M$ は、 $-L_S-R_E$ であり、 $L_S$ は結合であり、 $R_E$ は $-N(R_S R_S)$ 、 $-O-R_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S$ 、 $-SO_2R_S$ または $-SR_S$ である。例えば、 $L_S$ が結合である場合、 $R_E$ は $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-NMe_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキレン}-O-C_1 - C_6 \text{アルキル})_2$ (例えば、 $-N(CH_2CH_2OMe)_2$ )； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})(C_1 - C_6 \text{アルキレン}-O-C_1 - C_6 \text{アルキル})$ (例えば、 $-N(CH_3)(CH_2CH_2OMe)$ )； $-O-C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-O-Me$ 、 $-O-Et$ 、 $-O$ -イソプロピル、 $-O$ -tert-ブチル、 $-O$ -n-ヘキシル)； $-O-C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_2CF_3$ )； $-O-C_1 - C_6$ アルキレン-ピペリジン(例えば、 $-O-CH_2CH_2-1$ -ピペリジル)； $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})C(O)OC_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)C(O)O-CH_2CH(CH_3)_2$ )、 $-N(C_1 - C_6 \text{アルキル})SO_2C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-N(CH_3)SO_2CH_3$ )； $-SO_2C_1 - C_6 \text{アルキル}$ (例えば、 $-SO_2Me$ )； $-SO_2C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $-SO_2CF_3$ )；または $-S-C_1 - C_6$ ハロアルキル(例えば、 $SCF_3$ )である。やはり好ましくは $R_M$ は $-L_S-R_E$ であり、 $L_S$ は $C_1 - C_6$ アルキレン(例えば、 $-CH_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-CH_2-$ )であり、 $R_E$ は $-O-R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S$ または $-P(O)(OR_S)_2$ である。例えば $R_M$ は、 $-C_1 - C_6$ アルキレン- $O-R_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-OMe$ )； $-C_1 - C_6$ アルキレン- $C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-C(O)OMe$ )； $-C_1 - C_6$ アルキレン- $N(R_S)C(O)OR_S$ (例えば、 $-C(CH_3)_2-CH_2-NHC(O)OCH_3$ )；または $-C_1 - C_6$ アルキレン- $P(O)(OR_S)_2$ (例えば、 $-CH_2-P(O)(OEt)_2$ )である。やはりより好ましくは $R_M$ は、 $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員複素環であり、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、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、 $C_2 - C_6$ ハロアルキニル、 $-C(O)OR_S$ または $-N(R_S R_S)$ 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。例えば $R_M$ は、シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピ-1-イル、シクロヘキシル)、フェニル、複素環(例えば、モルホリン-4-イル、1,1-ジオキソチオモルホリン-4-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、4-メトキシカルボニルピペラジン-1-イル、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、4-メチルピペリジン-1-イル、3,5-ジメチルピペリジン-1-イル、4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、ピリジン-3-イル、6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)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(例えば、tert-ブチル、 $CF_3$ )である。

## 【0311】

Xは好ましくは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員複素環または6から12員二環式環(例えば、

## 【0312】

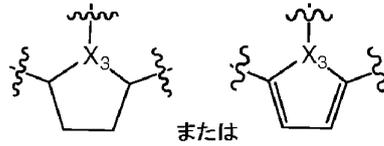
10

20

30

40

## 【化200】



であり、 $X_3$  はNであって -  $L_3$  - Dに直接連結されている。)であり、1以上の $R_A$ で置換されていても良い。 $X$ の例は本明細書において上述されているが、それらに限定されるものではない。

## 【0313】

10

$L_1$  および  $L_2$  は好ましくは独立に結合または  $C_1 - C_6$  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1以上の $R_L$ で置換されていても良い。より好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  はそれぞれ独立に結合または  $C_1 - C_6$  アルキレン (例えば、-  $CH_2$  - または -  $CH_2CH_2$  -) であり、それぞれ独立に1以上の $R_L$ で置換されていても良い。非常に好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  は結合である。

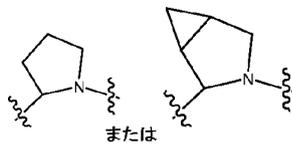
## 【0314】

$R_2$  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員の複素環または6から12員の二環式環 (例えば、

## 【0315】

20

## 【化201】



)を形成している。

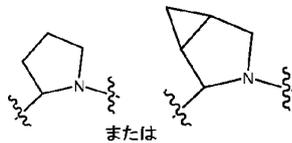
## 【0316】

$R_9$  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1以上の $R_A$ で置換されていても良い5から6員複素環または6から12員の二環式環 (例えば、

30

## 【0317】

## 【化202】



)を形成している。

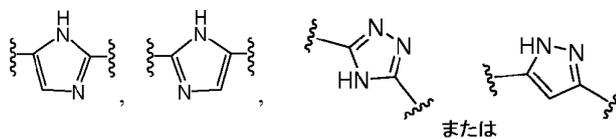
## 【0318】

$G_1$  および  $G_2$  は好ましくはそれぞれ独立に、

40

## 【0319】

## 【化203】

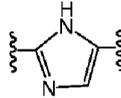


から選択され、それぞれ独立に1以上の $R_A$  (例えば、1以上のクロロまたはプロモ)で置換されていても良い。より好ましくは、 $G_1$  は

## 【0320】

50

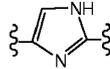
## 【化204】



(その互変異体を含む)であり、 $G_2$ は

【0321】

【化205】



10

(その互変異体を含む)であり、各 $G_1$ および $G_2$ は独立に1以上の $R_A$ で置換されていても良い(例えば、1以上のクロロまたはプロモ)。

【0322】

$-T-R_D$ は、各場合で $-C(O)-L_Y$ 、 $-C(O)O-L_Y-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-R_D$ 、 $-C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)-L_S-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)C(O)O-L_S-R_D$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y-N(R_B)-L_S-R_D$ 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く、 $L_Y$ 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 $R_L$ 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(例えば、 $-CH_2-$ )である。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、 $R_L$ 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(例えば、 $-CH_2-$ )である。

20

30

【0323】

$R_C$ 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、 $R_E$ 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員複素環から選択される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。)から選択される。

40

【0324】

$R_A$ 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

50

、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

【0325】

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。

20

【0326】

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(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。) である。

30

【0327】

$L_S$ 、 $L_S$  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。

【0328】

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。

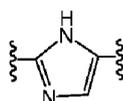
40

【0329】

本態様の1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く ;  $G_1$  は

【0330】

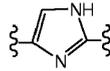
【化206】



であり、 $G_2$  は

【0331】

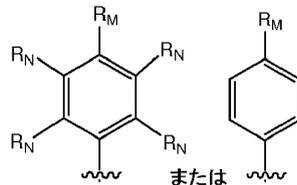
【化207】



であり、各  $G_1$  および  $G_2$  は独立に 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い（例えば、1 以上のクロロまたはブromo）。好ましくは、 $D$  は

【0332】

【化208】



10

であり、 $R_M$  および  $R_N$  は上記で定義の通りである。 $L_1$  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 1 以上の  $R_L$  で置換されていても良い。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  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、 $R_L$  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  $-C(O)-L_Y-N(R_B)S(O)_2-L_S-R_D$  から選択されることもできるが、これらに限定されるものではない。

20

【0333】

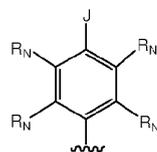
本発明はさらに、 $D$  が  $J$  で置換され 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い  $C_3 - C_{12}$  炭素環または 3 から 12 員複素環であり、 $J$  が 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い  $C_3 - C_{12}$  炭素環または 3 から 12 員複素環であるか、 $J$  が  $-SF_5$  である以外は、本明細書に記載の式 I、 $I_A$ 、 $I_B$ 、 $I_C$  および  $I_D$  の化合物（本明細書に記載の各実施形態を含む）またはその塩も特徴とする。好ましくは  $D$  は、1 以上の  $R_A$  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 6 から 12 員の二環式環であり、 $J$  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 員複素環である。より好ましくは、 $D$  は 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い  $C_5 - C_6$  炭素環または 5 から 6 員複素環であり、 $J$  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 員複素環である。非常に好ましくは、 $D$  は  $J$  で置換され 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良いフェニルであり、 $J$  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 員複素環である。好ましい  $R_A$  は上記に記載の通りである。1 実施形態において、 $D$  は

30

40

【0334】

【化209】



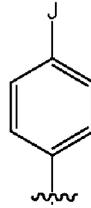
であり、各  $R_N$  は独立に  $R_D$  から選択され、好ましくは水素であり、 $J$  は上記で定義の通りであり、好ましくは 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良い  $C_3 - C_6$  炭素環または 3 か

50

ら6員複素環である。別の実施形態において、Dは

【0335】

【化210】



であり、J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員複素環である。

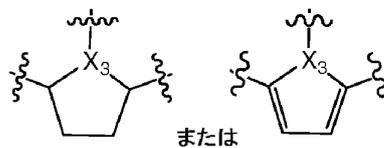
10

【0336】

さらに本発明は、Xが1以上の $R_A$ で置換されていても良い以外は、本明細書に記載の式I、 $I_A$ 、 $I_B$ 、 $I_C$ および $I_D$ の化合物(本明細書に記載の各実施形態を含み、DはJで置換され本明細書で上記に記載のように1以上の $R_A$ で置換されていても良い $C_3 - C_{12}$ 炭素環または3から12員複素環である。)またはその塩を特徴とする。Xの具体例は上記の通りであり、例えば

【0337】

【化211】



20

があり、 $X_3$ はNであって $-L_3 - D$ に直接連結されている。各 $R_A$ は独立に $R_A$ ;または $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 - C_{10}$ アルキニル(それらはそれぞれO、SまたはNから選択される0、1、2、3、4もしくは5個のヘテロ原子を含み、1以上の $R_L$ で置換されていても良い。)である。 $R_A$ は上記で定義の通りである。1実施形態において、各 $R_A$ は独立に $R_A$ ;または $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 - C_{10}$ アルキニル(それらのそれぞれは、O、SまたはNから選択される0、1、2、3、4または5ヘテロ原子を含み、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。)である。別の実施形態において、各 $R_A$ は独立に、 $R_A$ ;または $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルもしくは $C_2 - C_{10}$ アルキニル(それらのそれぞれは0、1、2、3、4または5個のOを含み、1以上の $R_L$ で置換されていても良い。)から選択される。さらに別の実施形態において、各 $R_A$ は独立に、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_2 - C_{10}$ アルケニルまたは $C_2 - C_{10}$ アルキニル(それらはそれぞれ、0、1、2または3個のOを含み、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。)から選択される。

30

40

【0338】

本発明の別の態様において、各 $R_A$ は独立に $R_A$ または $-(R_X - R_Y)_N - (R_X - R_Y)$ であり、Nは0、1、2、3、4であり;各 $R_X$ は独立にO、SまたはN( $R_B$ )であり;各 $R_Y$ は独立に $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンであり、それらはそれぞれハロゲン、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く;  $R_Y$ は独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルであり、それらはそれぞれハロゲン、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

50

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。R<sub>A</sub>およびR<sub>B</sub>は、上記で定義の通りである。1実施形態において、各R<sub>X</sub>はOである。例えば、各R<sub>A</sub>は-(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン)<sub>N</sub>-(O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)から選択され、Nは好ましくは0、1、2または3である。

#### 【0339】

さらに本発明は、本明細書に記載の各実施形態を含みDが本明細書で上記のようにJで置換されて1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良いC<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>炭素環または3から12員複素環であるか、Xが本明細書で上記のように1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い本明細書に記載の式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>およびI<sub>D</sub>の化合物を特徴とし、

R<sub>E</sub>は各場合で独立に、-O-R<sub>S</sub>、-S-R<sub>S</sub>、-C(O)R<sub>S</sub>、-OC(O)R<sub>S</sub>、  
 -C(O)OR<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-S(O)R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-C(O)  
 N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)C(O)R<sub>S</sub>、-N(R<sub>S</sub>)C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、  
 -N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>S</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、  
 -N(R<sub>S</sub>)S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-OS(O)-R<sub>S</sub>、-O  
 S(O)<sub>2</sub>-R<sub>S</sub>、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)OR<sub>S</sub>、-N  
 (R<sub>S</sub>)C(O)OR<sub>S</sub>、-OC(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-N(R<sub>S</sub>)S(O)-R<sub>S</sub>、  
 -S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-P(O)(OR<sub>S</sub>)<sub>2</sub>もしくは-C(O)N(R<sub>S</sub>)C(O)-R<sub>S</sub> ; またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキニル、C(O)OR<sub>S</sub>または-N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)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。)から選択され;

R<sub>S</sub>、R<sub>S</sub> およびR<sub>S</sub> は各場合でそれぞれ独立に、水素; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニルもしくはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキレン-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルまたは3から6員炭素環もしくは複素環から選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。) ; または3から6員炭素環もしくは複素環から選択され; R<sub>S</sub>、R<sub>S</sub> またはR<sub>S</sub> における各3から6員炭素環もしくは複素環は各場合で独立に、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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルケニルまたはC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>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。

#### 【0340】

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。

#### 【0341】

塩を患者に投与しようとする場合、その塩は好ましくは製薬上許容されるものである。製薬上許容される塩には、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。

#### 【0342】

製薬上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

10

20

30

40

50

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 ( e m b o n a t e ) ( 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 ( s u f a n i l a t e )、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルゲン ( a l g e n i c ) 酸、b - ヒドロキシ酪酸塩、ガラクトール酸塩、ガラクトロン酸塩、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 ( n a p h t h a l e s u l f o n a t e )、シュウ酸塩、パーム酸塩 ( p a l m o a t e )、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

## 【0343】

20

製薬上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 ( I a 族 ) 塩、アルカリ土類金属 ( I I a 族 ) 塩および他の製薬上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 / プロマイド / ヨーゾド )、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 )、アラルキルハライド ( 例えば、ベンジルおよびフェネチルプロマイド ) およびその他などの薬剤で4級化することができる。

30

## 【0344】

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を形成する ) 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。

## 【0345】

40

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。

## 【0346】

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

50

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。

#### 【0347】

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。

#### 【0348】

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、ラセミ体を溶液とし、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。

#### 【0349】

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。の例にはなどがあるが、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。

#### 【0350】

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的に純粋な酸を、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。

#### 【0351】

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的に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。

#### 【0352】

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

10

20

30

40

50

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。

【0353】

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。

【0354】

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。

【0355】

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<sub>1</sub>、L<sub>2</sub>、L<sub>3</sub>、Y、Z、T、R<sub>A</sub>またはR<sub>B</sub>）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。

【0356】

ヒドロカルビル部分における炭素原子数は、接頭辞「C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>」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<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>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<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基を介して親分子部分に結合しているC<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>炭素環を指す。

【0357】

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<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-であり、Mが-N(R<sub>B</sub>)S(O)-である場合、その化学構造は-L<sub>S</sub>-N(R<sub>B</sub>)S(O)-L<sub>S</sub>-である。

【0358】

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<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-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<sub>S</sub>-L<sub>S</sub>-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<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-として描かれ、MおよびL<sub>S</sub>が結合として選択される場合、その化学構造は-L<sub>S</sub>-M

10

20

30

40

50

- L<sub>S</sub> - となる。同様に、ある化学構造が - L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - として描かれ、M、L<sub>S</sub> および M が結合である場合、その化学構造は - L<sub>S</sub> - L<sub>S</sub> - となる。

【0359】

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。

【0360】

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くても良い。ある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。

【0361】

「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。

【0362】

「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<sub>2</sub>-、-C(H)=C(H)-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-C(H)=C(H)-CH<sub>2</sub>-、-C(H)=C(H)-CH(CH<sub>3</sub>)- および -CH<sub>2</sub>-C(H)=C(H)-CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)- などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0363】

「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。

【0364】

「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<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- および -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>- などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0365】

「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。

【0366】

「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

10

20

30

40

50

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。

【0367】

「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。同様に、炭素環基が、描かれた化学構造中の3個の他の要素を連結する3価の部分（式IでのXなど）である場合、その炭素環基は、それぞれ3個の置換可能な環原子を介して3個の他の要素に結合していることができる。

【0368】

「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。

【0369】

「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。

【0370】

「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。

【0371】

「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-プロモエチル、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）。

【0372】

「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

10

20

30

40

50

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していることができる。同様に、複素環基が、描かれた化学構造中の3個の他の要素を連結する3価の部分(式IでのXなど)である場合、その複素環基は、それぞれ3個の置換可能な環原子を介して3個の他の要素に結合していることができる。

10

## 【0373】

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)、as - 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、チオモルホリ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。

20

30

## 【0374】

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)、イソインドゾリル(「ベンゾピラゾリル」またはインド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

40

50

キザリニル、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）、アントラニリル、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（「ベンゾチオフェニル」、「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（「イソベンゾチオフェニル」、「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、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロベンゾ[d]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。

10

## 【0375】

複素環は、例えば1, 4 - ジオキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカニルなどのスピロ環系であることもできるが、それに限定されるものではない。

## 【0376】

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SO<sub>2</sub>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鳴っていても良い。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。

20

## 【0377】

化学式における

## 【0378】

## 【化212】

====

30

は、単結合もしくは二重結合を指す。

## 【0379】

「製薬上許容される」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。

## 【0380】

「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。

## 【0381】

「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

40

50

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。

【0382】

「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。

【0383】

「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、フタルル、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-ニトロベンゾイルなどのアシル基；ベンゼンスルホニルまたはp-トルエンシ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-メチルフェニルスルフィニル(p-メチルフェニル-S(O)-)またはt-ブチルスルフィニル(t-Bu-S(O)-)などのスルフィニル基；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-ピフェニル)-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。

【0384】

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、式Iの化合物(例えば、n=0から8)、式Vの化合物(X<sub>4</sub>は、例えばOまたはN R<sub>A</sub>であることができ、R<sub>A</sub>は本明細書で前述の通りであり、好ましくはHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、3から12員炭素環もしくは複素環、-C(O)R<sub>S</sub>、-C(O)OR<sub>S</sub>、-C(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)、-S(O)<sub>2</sub>OR<sub>S</sub>、-S(O)OR<sub>S</sub>、-S(O)N(R<sub>S</sub>R<sub>S</sub>)のような上記で定義のR<sub>E</sub>またはBocもしくはFmocなどの好適な保護基である。)または式VIIの化合物(Eは、例えば1以上のR<sub>A</sub>で置換されていても良い3から7員の炭素環もしくは複素環であることができる。)を原料として図式Iに従って製造することができる。A、B、D、Y

10

20

30

40

50

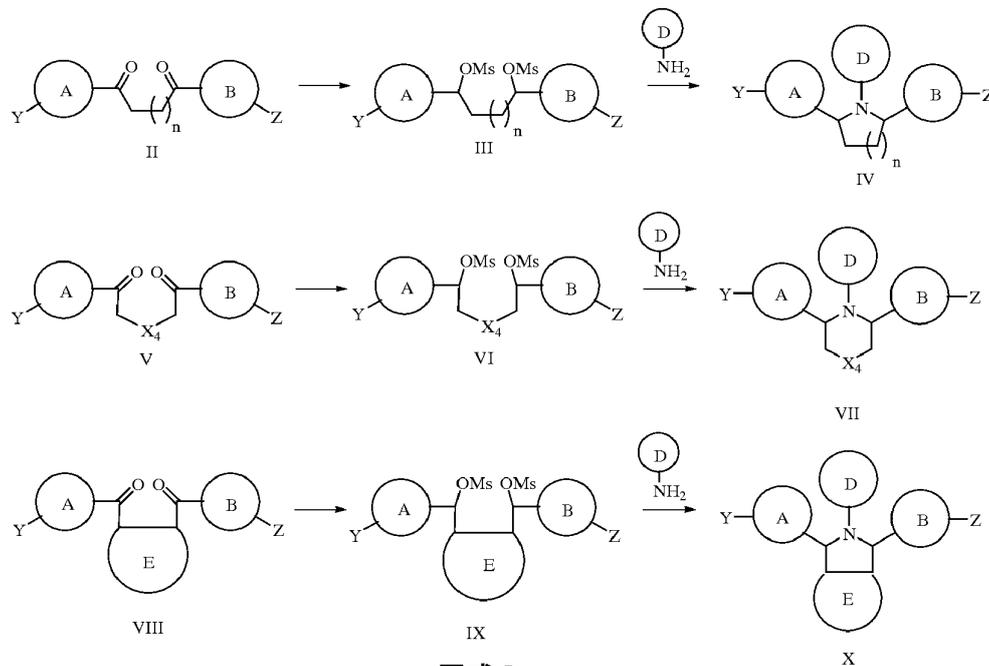
、ZおよびR<sub>A</sub>は上記で記載の通りである。

【0385】

1,4-ジケトンII、VおよびVIIを、下記に記載の方法を用いて、1,4-ジオールに還元することができ、得られたラセミ体、エナンチオマー豊富またはメソ体の1,4-ジオールを、下記に記載の方法によって、ジメシレートIII、VIもしくはIXに、あるいはジトリフレート、ジトシレートもしくはジハライドに変換しても良い。ジメシレートIII、VIおよびIX、ジトリフレート、ジトシレートまたはジハライドを、下記に記載の条件下にアニリン、3,5-ジフルオロアニリン、3,4-ジフルオロアニリン、4-フルオロアニリン、3-フルオロアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、4-クロロアニリン、ヘテロアリールアミン、アルキルアミン、シクロアルキルアミン、置換されたベンジルアミンまたはアリルアミンなど（これらに限定されるものではない）のアミンと反応させて、本発明の化合物を得ることができる。本発明を考慮すれば当業者には明らかなように、L<sub>1</sub>およびL<sub>2</sub>を式II、VおよびVIIに容易に導入することができる。同様に、当業者には明らかなように、D-NH<sub>2</sub>に代えてD-L<sub>3</sub>-NH<sub>2</sub>を用いることができる。

【0386】

【化213】



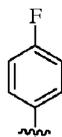
図式 I

別の非限定的例として、本発明の化合物は、図式Iに示したように、式IIおよびIIIの化合物を原料として製造することができる。式IVなどの1,4-ジケトンは、ZnCl<sub>2</sub>またはTi(OiPr)<sub>4</sub>などの好適なルイス酸の存在下での式IIなどの-プロモケトンの式IIIなどのメチルケトンとの反応のような公知の方法を用いて製造することができる(Nevaret al., Synthesis: 1259-1262 (2000) 参照)。1,4-ジケトンIVは、NaBH<sub>4</sub>、LiAlH<sub>4</sub>またはDIBALの作用によってVなどの1,4-ジオールに還元することができる。あるいは、式IVなどの1,4-ジケトンのエナンチオマー選択的還元を、(-)または(+)-ジイソピノカンフェイル(camhey l)クロロボラン(DIP-クロライド)による還元、ボランとオキサザボロリジン触媒による還元、または[RuCl<sub>2</sub>{(R)-BINAP}{(R,R)-DPEN}] (BINAP=2,2-ビス(ジアリールホスフィノ)-1,1-ピナフル; DPEN=1,2-ジフェニルエチレンジアミン)などの好適なルテニウム(II)触媒の存在下での不斉水素化による還元などの報告の方法と同様にすることができる(Chong, et al., Tetrahedron: 50

Asymmetry 6:409-418 (1995), Li, et al., Tetrahedron 63:8046-8053 (2007), Aldous, et al., Tetrahedron: Asymmetry 11:2455-2462 (2000), Masui, et al., Synlett:273-274 (1997), Jing, et al., Adv. Synth. Catal. 347:1193-1197 (2005), Sato, et al., Synthesis:1434-1438 (2004)参照)。得られるラセミ体、エナンチオマー豊富またはメソ体の1,4-ジオールVをメタンスルホニルクロライドと反応させて、ジメシレート式VIを得ることができる。あるいは、式Vは、p-トルエンスルホニルクロライドもしくは無水トリフ酸の作用によってジトリフレートもしくはジトシレートに、または $CCl_4$ もしくは $CBr_4$ の存在下での $PPh_3$ の作用によってまたは $SOCl_2$ 、 $POCl_3$ もしくは $PBr_3$ の作用によってジプロマイドもしくはジクロライドなどのジハラライドに変換することができる。ジメシレート、ジトリフレート、ジトシレートまたはジハラライドは、室温から100でDMFなどの共溶媒の存在下もしくは非存在下に4-フルオロアニリン(図式IIでの説明で示したもの)などのアミンと反応させて、式VIIなどのピロリジンを得ることができる。4-フルオロアニリン以外に、アニリン、3,5-ジフルオロアニリン、3,4-ジフルオロアニリン、3-フルオロアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、4-クロロアニリン、ヘテロアリールアミン類、アルキルアミン類、シクロアルキルアミン類、置換ベンジルアミン類またはアリルアミンなど(これらに限定されるものではない)の別のアミンをジメシレート式VIと反応させることができる。NH<sub>4</sub>Cl、HClもしくは酢酸の存在下にFeを用いて、またはエタノールまたは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る処理によって、ジニトロ式VIIを、ジアミノ式VIIII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、式VIIを生成物式VIIII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、ジアミン式VIIIIを、好適に保護されたプロリン酸(Bocを示しているが、Cbz、TrocmまたはFmocに代えることができる。)と反応させて、式IXを得ることができる。Boc保護基の脱離によるX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式Xをカップリングさせることで製造することができる。あるいは、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するか添加せずに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、T<sub>3</sub>P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VIIIIをN-置換されたプロリンと反応させて、本発明の化合物(式XI)を直接得ることができる。図式II内の各式における

【0387】

【化214】



は、

【0388】

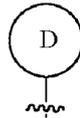
10

20

30

40

【化 2 1 5】

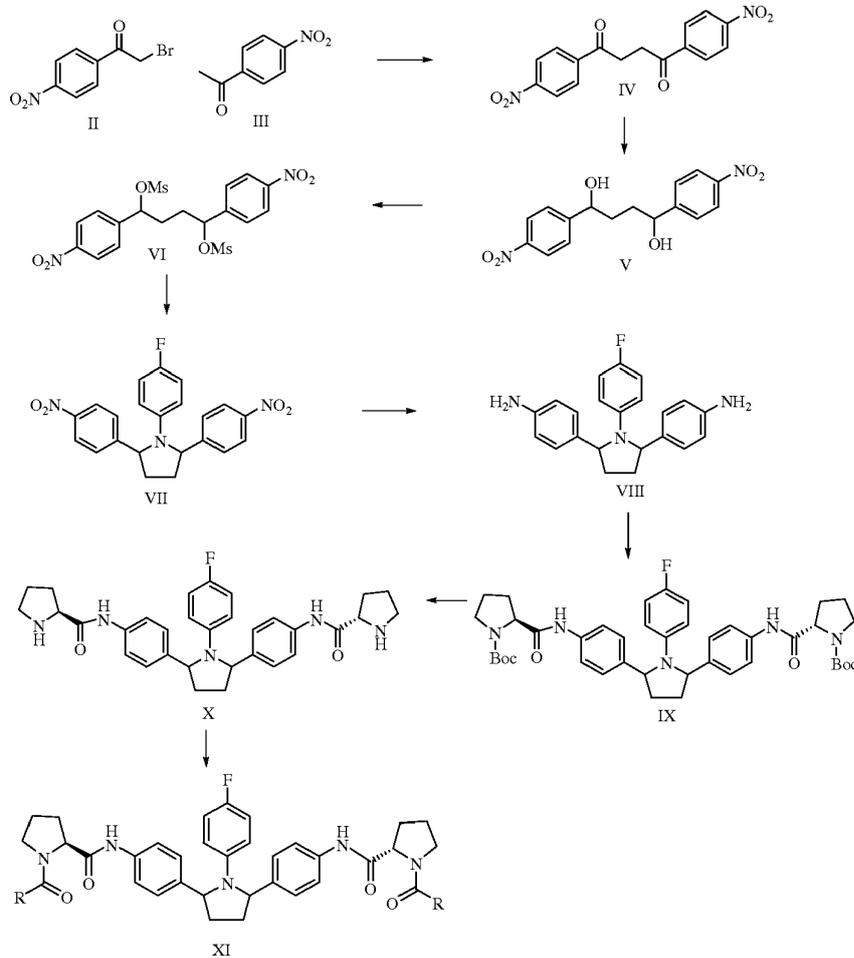


(Dは上記で定義の通りである。)と置き換えることができ、そのような化合物は、図式 I I に記載の方法(化合物 V I I I からの直接の化合物 X I の製造など)に従って容易に製造することができる。

【 0 3 8 9】

【化 2 1 6】

10



20

30

図式 II

さらに別の非限定的な例として、本発明の化合物は、図式 I I での I V の製造について前述したものと同様の条件を用い、図式 I I I に示した方法に従って、式 I I および式 I I I の化合物(A、B、D、YおよびZは上記の通りである。)を原料として製造することができる。同様に、図式 I I について前述の方法を用いて、得られた1,4-ジケトン I V を還元して1,4-ジオール V とすることができる。得られたラセミ体、エナンチオマー豊富またはメソ体の1,4-ジオール V を、上記の方法によって、ジメシレート V I 、あるいはジトリフレート、ジトシレートまたはジハライドに変換することができる。上記の条件下にアニリン、3,5-ジフルオロアニリン、3,4-ジフルオロアニリン、4-フルオロアニリン、3-フルオロアニリン、4-トリフルオロメチルアニリン、4-クロロアニリン、ヘテロアリアルアミン類、アルキルアミン類、シクロアルキルアミン類、置換されたベンジルアミン類またはアリルアミンなど(これらに限定されるものではない)のアミンと、ジメシレート V I 、ジトリフレート、ジトシレートまたはジハライドを反

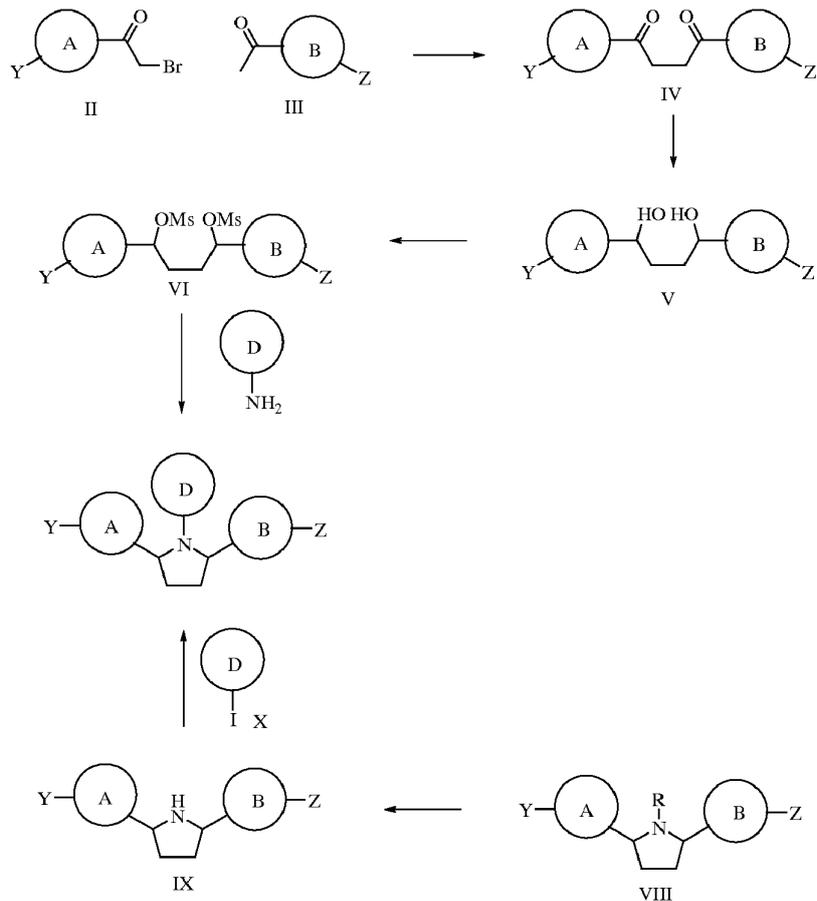
40

50

応させて、本発明の化合物を得ることができる。あるいは、Rがアリル、4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルなどの基であるV I I Iなどの化合物を、R基の脱離に有用な試薬（R = アリルの場合には $Rh(PPh_3)_3Cl$ などのロジウム触媒、R = 4-メトキシベンジルまたは2,4-ジメトキシベンジルの場合にはTFAまたはHClなどの酸による処理、R = 置換されたベンジルの場合にはPd触媒による水素化分解）で処理して、IXなどの化合物を生成することができる。パラジウム触媒（ $Pd(OAc)_2$ または $Pd_2(dba)_3$ ）およびホスフィン配位子（トリフェニルホスフィンまたはキサントホスなど）および塩基（ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド、カリウムtert-ブトキシドまたは $K_3PO_4$ など）の存在下にブッフバルト・ハートウィッグ反応を用いて、アミンIXをX（説明のために、ヨーゾドを示した）などのアリールハライドまたはトリフレートと反応させて、本発明の化合物を得ることができる。別法として、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もしくは水素化ホウ素シアノナトリウム（酢酸などの酸を添加または添加せず）などの水素化物還元剤の存在下に還元的アミノ化によって、IXをアルデヒドまたはケトンと反応させることで、本発明の化合物を得ることができる。あるいは還元的アミノ化は、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での水素化の使用によって実施することができる。あるいは、求核芳香族置換反応によって、アミンIXをアルキルハライドなどの親電子試薬と、またはアリール親電子剤（好適に電子不足のアリールおよびヘテロアリールハライドおよびトリフレート）と反応させることで、本発明の化合物を得ることができる。

【0390】

【化217】



R = アリルまたは置換されたベンジル

図式 III

10

20

30

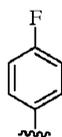
40

50

別の非限定的例として、本発明の化合物は、図式 I V に示した方法に従って式 I I および式 I I I の化合物を原料として製造することができ、式 I I および式 I I I での  $X_5$  はハロゲン（例えば、Cl、Br または F）またはニトロ基を表す。I V などの 1, 4 - ジケトン、図式 I I について I V の製造に関して前述した公知の方法を用いて製造することができる。NaBH<sub>4</sub>、LiAlH<sub>4</sub> または DIBAL の作用によって、1, 4 - ジケトン I V を V などの 1, 4 - ジオールに還元することができる。あるいは、I V などの 1, 4 - ジケトンのエナンチオマー選択的還元を、図式 I I について V の製造に関して前述した方法によって行うことができる。得られたラセミ体、エナンチオマー豊富またはメソ体 1, 4 - ジオール V をメタンスルホニルクロライドと反応させて、ジメシレート V I を得ることができる。あるいは、図式 I I について上記の方法により、V をジトリフレートまたはジトシレートに変換することができる。アニリン、3, 5 - ジフルオロアニリン、3, 4 - ジフルオロアニリン、4 - フルオロアニリン、3 - フルオロアニリン、4 - トリフルオロメチルアニリン、4 - クロロアニリン、ヘテロアリールアミン類、アルキルアミン類、シクロアルキルアミン類、置換されたベンジルアミン類またはアリルアミンなど（これらに限定されるものではない）のアミンとジメシレート、ジトリフレート、ジトシレートまたはジハライドを反応させて、V I I を得ることができる。式 V I I での  $X_5$  がニトロである場合、NH<sub>4</sub>Cl、HCl もしくは酢酸の存在下に Fe を用いて、またはエタノールまたは THF などの溶媒中で水素化ホウ素ナトリウム（BiCl<sub>3</sub>、SbCl<sub>3</sub>、NiCl<sub>2</sub>、Cu<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> または CoCl<sub>2</sub> などの遷移金属塩を添加するか添加せず）などの水素化物還元剤で、ニトロ基を還元してテトラアミノ生成物 I X とすることができる。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、V I I ( $X_5$  = ニトロ) を生成物 I X に還元することができる。あるいは、 $X_5$  = ハロゲンである化合物 V I I を、アンモニア (R = H) または好適な保護基を有するアミン (R = 4 - メトキシベンジルまたは 2, 4 - ジメトキシベンジルなどの置換されたベンジルであるか、R = アリルである。) と反応させることができる。得られた生成物 V I I I を、R 保護基の脱離に有用な試薬 (R = アリルの場合には Rh(Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>Cl などのロジウム触媒、R = 4 - メトキシベンジルまたは 2, 4 - ジメトキシベンジルの場合には TFA または HCl などの酸による処理、R = 置換されたベンジルの場合には Pd 触媒による水素化分解) で処理して、生成物 I X を得ることができる。THF、DMF、ジクロロメタンまたは DMSO などの溶媒中で EDAC/HOBT、PyBO P、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、式 I X 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 X を得ることができる。ベンズイミダゾール化合物 X I への変換は、酢酸中で X を加熱することで実施することができる (50 から 100 )。あるいは、X I は、I X のアルデヒドとの反応と次に Cu(OAc)<sub>2</sub> または MnO<sub>2</sub> 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 (Penning et al., Bioorg. Med. Chem. 16: 6965 - 6975 (2008) 参照)。X I から Boc 保護基を脱離させた後 (TFA、HCl またはギ酸などの酸による処理によって行う。) 、得られたジアミン X I I を図式 I I に関して前述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。図式 I V 内の各式における

【0391】

【化218】



10

20

30

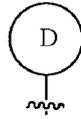
40

50

は、

【0392】

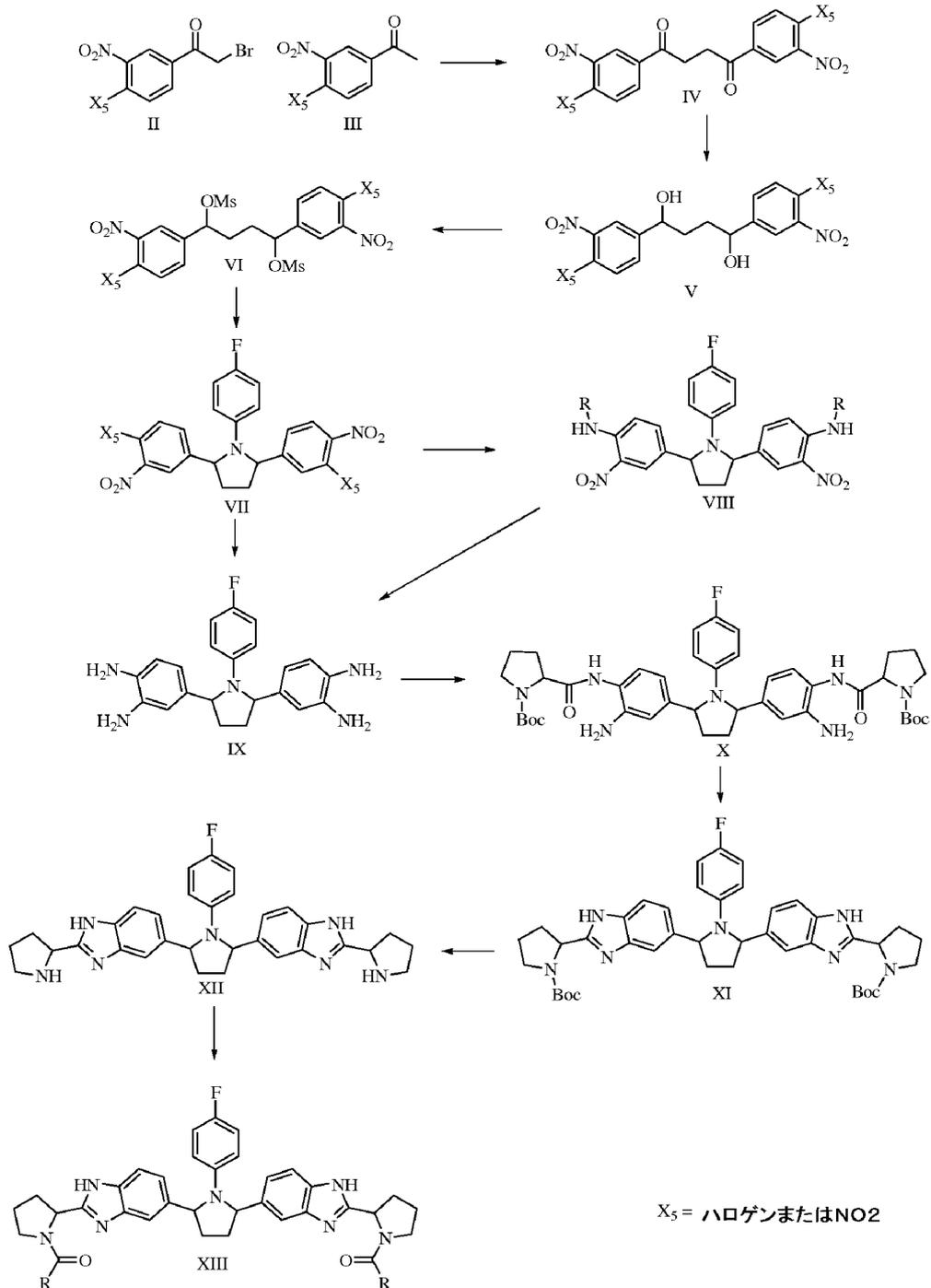
【化219】



で置き換えることができ、Dは上記で定義されており、そのような化合物は、図式IVに記載の方法に従って容易に製造することができる。

【0393】

【化220】



図式IV

10

20

30

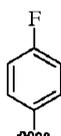
40

50

あるいは、図式 I V 中の I X は、図式 V に示した方法に従って式 I I の化合物から製造することができる。図式 I I からの化合物 V I I I を塩化アセチルまたは無水酢酸などのアシル化剤で処理して、化合物 I I を得ることができる（図式 V）。化合物 I I のニトロ化による I I I の取得は、硫酸などの酸の存在下に硝酸または硝酸カリウムで処理したり、 $\text{NO}_2\text{BF}_4$  で処理する等の公知の方法を用いて行うことができる。DMA P の存在下に Boc 無水物で処理することでアセトアミド保護基の脱離を行って I V を得て、次に順次に、I V を水酸化物（NaOH、KOH または LiOH など）で処理してアセチル基を脱離させ、そして TFA または HCl などの強酸で処理して Boc 保護基を脱離させる。図式 I V について前述した方法を用いて、V におけるニトロ基をアミノ基に還元することができる。図式 V 内の各式での

10

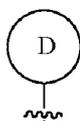
【 0 3 9 4 】  
【 化 2 2 1 】



は、

【 0 3 9 5 】  
【 化 2 2 2 】

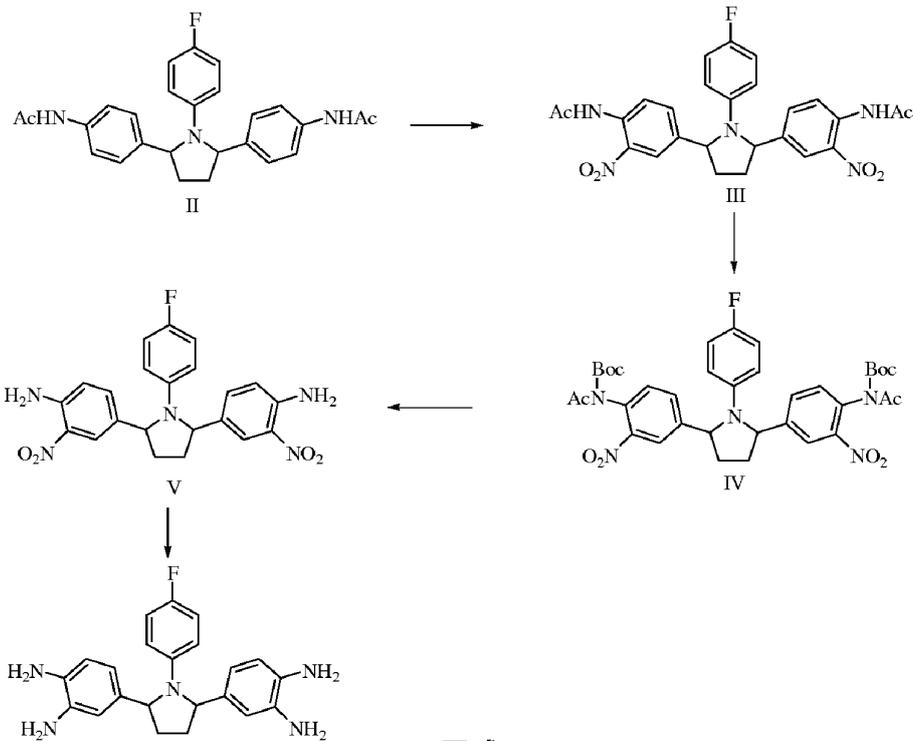
20



で置き換えることができ、D は上記で定義されており、そのような化合物は、図式 V に記載の方法に従って容易に製造することができる。

【 0 3 9 6 】

## 【化 2 2 3】



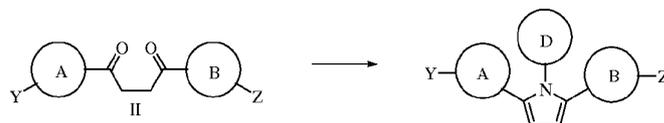
図式IVでのIX

図式V

さらに別の非限定的例として、本発明の化合物は、図式V I に示した方法に従って式 I I の化合物を原料として製造することができる。A、B、D、YおよびZは上記で記載の通りである。酢酸、T F A、ギ酸またはH C lなどの酸触媒条件下に、アニリン、3, 5 - ジフルオロアニリン、3, 4 - ジフルオロアニリン、4 - フルオロアニリン、3 - フルオロアニリン、4 - トリフルオロメチルアニリン、4 - クロロアニリン、ヘテロアリールアミン類、アルキルアミン類、シクロアルキルアミン類、置換されたベンジルアミン類またはアリルアミンなど（これらに限定されるものではない）のアミンと、式 I I の1, 4 - ジケトン化合物（図式 I I I に記載の方法に従って製造）を反応させて、本発明の化合物を得ることができる。

【 0 3 9 7】

【化 2 2 4】



図式VI

別の非限定的例として、本発明の化合物は、図式V I I に示した方法に従って式 I I の化合物から製造することができる。R<sub>x</sub>がプロモ、クロモもしくはヨードなどのハロゲンまたはトリフレートもしくはノナフレートである式 I I の化合物を、Rが水素、メチル、エチルまたは環状ピナコレートエステルである式 I I I などのボロン酸もしくはエステルに変換することができる。例えば、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）などの触媒および例えばトリ - t - ブチルホスフィンなどの配位子の存在下に、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサンまたはトルエンなどの溶媒中、室温から約130の範囲の温度で、式 I I の化合物をピナコール - ボランで処理することで I I I の化合物

10

20

30

40

50

に変換することができる。あるいは、例えば CombiPhos - Pd6 (CombiPhos Catalysts, Inc. (NJ, USA)、ジクロロ[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物または酢酸パラジウムなどの触媒の存在下に、例えば 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,4,6-トリイソプロピルピフェニル(XPhos)などの配位子および例えば酢酸カリウムなどの塩基の存在下に、例えばトルエン、ジオキサン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドまたはジメチルスルホキシドなどの溶媒中、約60から約130の温度で、化合物IIをビス(ピナコラト)ジボロンと反応させることで化合物IIIを得ることができる。あるいは、式IIの化合物を、n-BuLi、sec-BuLiまたはt-BuLiなどの有機リチウム試薬と反応させ、次にホウ酸トリメチルまたはホウ酸トリエチルと反応させることで、式IIIの化合物を得ることができる。

10

## 【0398】

図式VII中の式IIIの化合物を、スズキ反応条件下で、R<sub>Y</sub>がブromo、クロロまたはヨードなどのハロゲンである式IVの化合物とカップリングさせることで、式Vの化合物を得ることができる。そのような条件には例えば、例えばトリス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムまたはジクロロ[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物などのパラジウム触媒；例えば炭酸カリウム、リン酸カリウム、カリウムt-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムまたはフッ化セシウムなどの塩基；約40から約130の温度範囲に加熱した例えばトルエン、エタノール、水もしくはテトラヒドロフランまたはそれらの混合物などの溶媒の使用などがある。

20

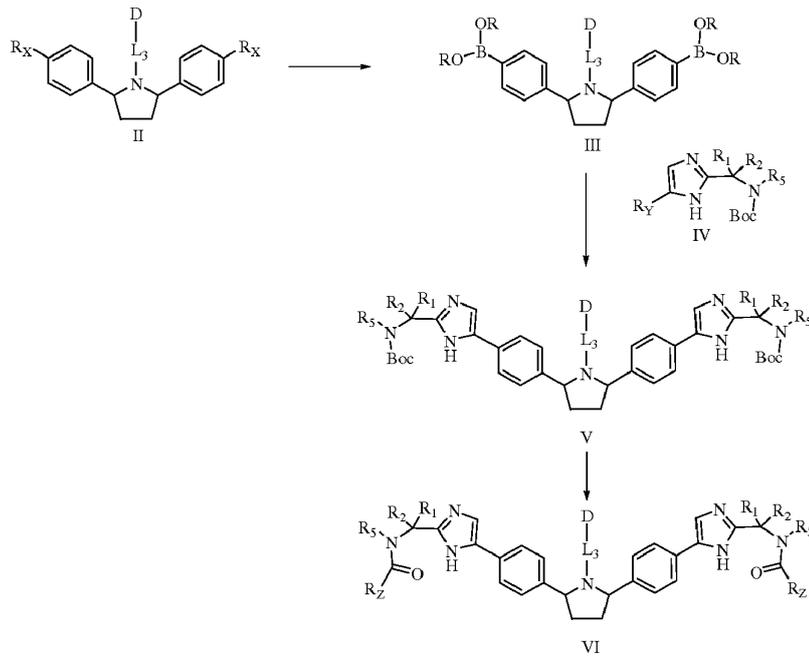
## 【0399】

VからのBoc保護基の脱離は、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。得られたアミノ化合物を、THF、DMF、ジクロロメタンまたはDMSOなどの溶媒中、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したり添加せずに、EDAC/HOBT、PyBOP、HATUまたはDEBPTなどの標準的なペプチドカップリング試薬を用いて、選択された酸とカップリングさせることで、VIなどの本発明の化合物を製造することができる。各R<sub>Z</sub>は独立に、-L<sub>Y</sub>-M-R<sub>D</sub>(例えば、-L<sub>Y</sub>-N(R<sub>B</sub>)C(O)-L<sub>S</sub>-R<sub>E</sub>)であり、D、L<sub>3</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>5</sub>、L<sub>Y</sub>、R<sub>B</sub>L<sub>S</sub>、R<sub>E</sub>、L<sub>Y</sub>、MおよびR<sub>D</sub>は、上記で定義の通りである。

30

## 【0400】

## 【化 2 2 5】



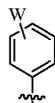
図式VII

別の非限定的例として、式 I I の化合物を原料とし、図式 V I I I に従って、最初にジオールを酸化的に開裂させ、次にアセトニドを酸加水分解することで、本発明の化合物を製造することができる。次に、このジアルデヒド中間体をボロン酸アリールまたはアリールボロン酸（AおよびYが前記の通りである化合物 I V または化合物 V I I）およびアニリン I I I（WはR<sub>M</sub>またはJであり、R<sub>M</sub>およびJは上記で定義の通りである。）で処理して、それぞれ式 V または式 V I I I を生成する。水素化ナトリウム、ブチルリチウムまたは水素化カリウムなどの強塩基でヒドロキシル基を脱保護し、次にR<sub>S</sub>-ハロゲンでアルキル化することで、式 V を誘導体化することができる。あるいは、やはり式 V I I I を強塩基（例えば、水素化ナトリウム）で脱プロトン化し、R<sub>S</sub>-ハロゲンでアルキル化し、次にフェノール保護基を酸加水分解することができる。得られたフェノールを、DMFなどの極性非プロトン性溶媒中炭酸カリウムなどの中和剤の存在下にノナフルオロブチルスルホニルフルオリドでスルホニル化し、次に加熱することで、式 I X の化合物を得る。X - p h o s および P d<sub>2</sub> ( d b a )<sub>3</sub> などのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下にジオキサンなどの有機溶媒中で式 I X をビス（ピナコラト）ジボロンとともに加熱することで、式 X のボロン酸エステルを製造する。P d C l<sub>2</sub> ( d p p f ) などのパラジウム触媒の存在下に、炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下に、トルエンおよびエタノールの混合物中で、好適に置換されたヘテロアリールハライドを加熱することで、式 X をさらに誘導体化して最終生成物とする。R<sub>S</sub> は上記で定義の通りである。図式 V I I I 内の各式における

30

## 【 0 4 0 1】

## 【化 2 2 6】



は、

## 【 0 4 0 2】

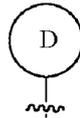
10

20

30

40

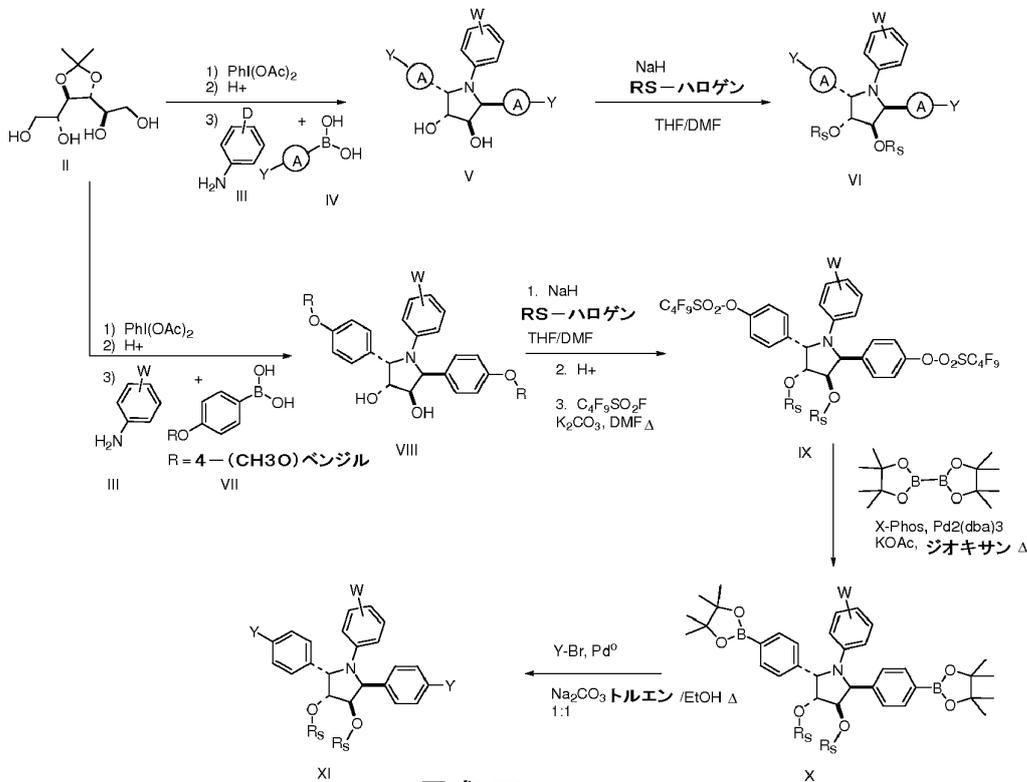
【化 2 2 7】



で置き換えることができ、Dは上記で定義されており、そのような化合物は、図式VII I Iに記載の方法に従って容易に製造することができる。

【0 4 0 3】

【化 2 2 8】



図式VIII

さらに別の非限定的例として、式IIおよび式IIIの化合物を原料として図式IXに従って、本発明の化合物を製造することができる。ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下にクロルギ酸イソブチル、DCC、EDACまたはHATUなどの試薬を用いて、式IIIのカルボン酸をカップリングに向けて活性化する。活性化したら、式IIのジアニリンを反応液に加え、中間体のアミドを単離し、それを酢酸中にて好ましくは60で加熱して、式Vの化合物を得る。THFなどの非プロトン性溶媒中塩基の存在下に、式VのベンズイミダゾールをSEM-Clで処理することで、2種類の保護されたベンズイミダゾール位置異性体Vを得る。PdCl<sub>2</sub>(dppf)、X-Phosなどのパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基の存在下に、ジオキサンなどの有機溶媒中で、式Vをビス(ピナコラト)ジボロンとともに加熱することで、ボロン酸エステルVIを製造する。加熱によって、両方のベンズイミダゾール位置異性体VIが得られる。ジオールVIIを酸化的に開裂させ、次にアセトニドを酸加水分解する。次に、このジアルデヒド中間体をボロン酸アリールVIおよびアニリンVIII(WはR<sub>M</sub>またはJであり、R<sub>M</sub>およびJは上記で定義の通りである。)で処理することで、式Xの3種類のベンズイミダゾール位置異性体が生成する。水素化ナトリウム、ブチルリチウムまたは水素化カリウムなどの強塩基でヒドロキシル基を脱プロトン化し、次にR<sub>S</sub>-ハロゲンでアルキル化し、次に好ましくはメタノールなどのアルコール系溶媒中で塩酸などの鉱酸で処理することでピロリジンおよびベンズイミダゾール保護基を酸加水分解することで、式Xを製造する。ジイソプロピルエチルアミンなどの有機塩基の存在下にクロルギ酸イソブチル、

10

20

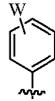
30

40

50

DCC、EDACまたはHATUなどの試薬を用いて、カルボン酸  $R_2 - COOH$  をカップリングに向けて活性化する。活性化したら、反応液に式 X を加え式 XI を単離する。図式 IX 内の各式における

【0404】  
【化229】



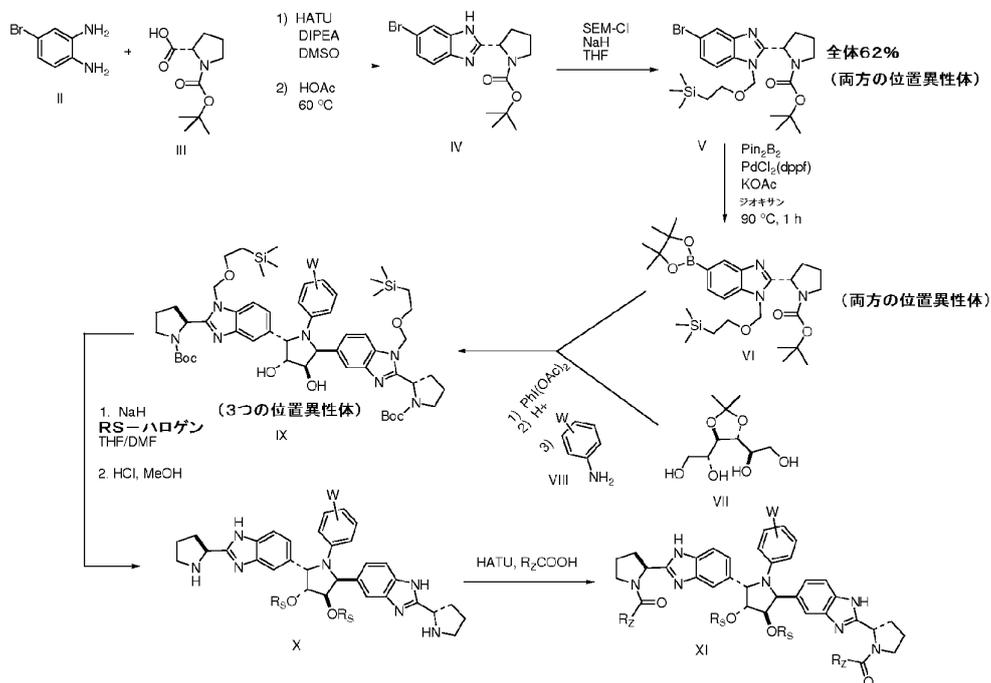
は、

【0405】  
【化230】



で置き換えることができ、Dは上記で定義されており、そのような化合物は図式IXに記載の方法に従って容易に製造することができる。

【0406】  
【化231】



図式IX

$R_2$  が  $-L_S - M - L_S - R_D$  であり、Dが上記の通りである一般式(8)の本発明の化合物は、図式Xの方法に従って製造することができる。図式IIで前述のルイス酸介在条件を用いてプロモアルキルケトン(1)をアリールアルキルケトン(2)と反応させて、ジアリールジケトン(3)を得ることができる。酢酸カリウムなどの塩基、PdCl<sub>2</sub>(dppf) - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>などの触媒の存在下に、DMSO、ジメトキシエタンまたはジオキサンなどの溶媒中、60から100に加熱しながら、ジケトン(3)をビス(ピナコラト)ジボロンとの反応によってビスボロン酸エステル(4)に変換することができる。図式VIIに記載のスズキ条件を同様に用いて、スズキ反応によってビスボロン酸エステル(4)を中間体(5)に変換することができる。図式VIに記載の類似の

10

20

30

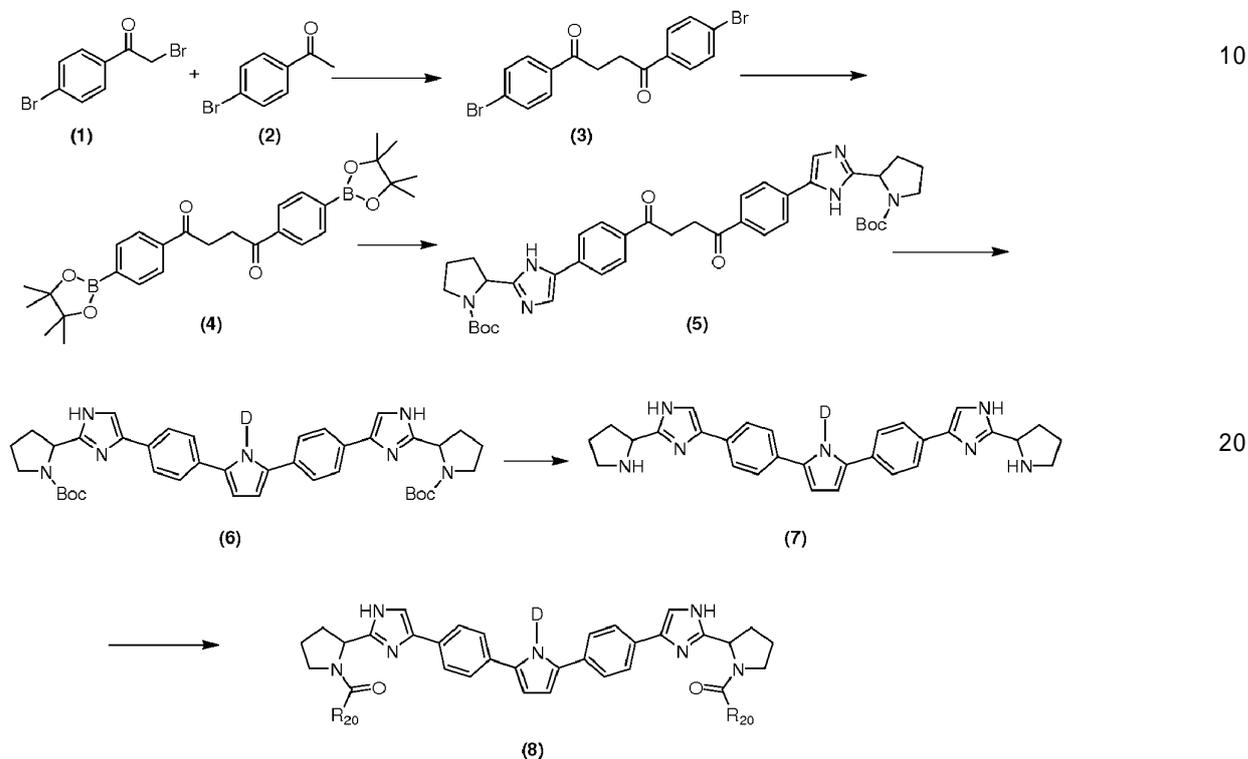
40

50

条件下でアミン D - NH<sub>2</sub> と反応させることで、中間体 (5) を (6) に変換することができる。例えば、TFA など (これらに限定されるものではない) の酸の存在下に、トルエン (これに限定されるものではない) などの溶媒中、110 以下に加熱しながら、(5) を D - NH<sub>2</sub> と反応させることで、一般構造 (6) の中間体を得ることができる。図式 V I I に記載の方法を同様に用いて、化合物 (6) を一般式 (7) および次に (8) の化合物に変換することができる。

【0407】

【化232】

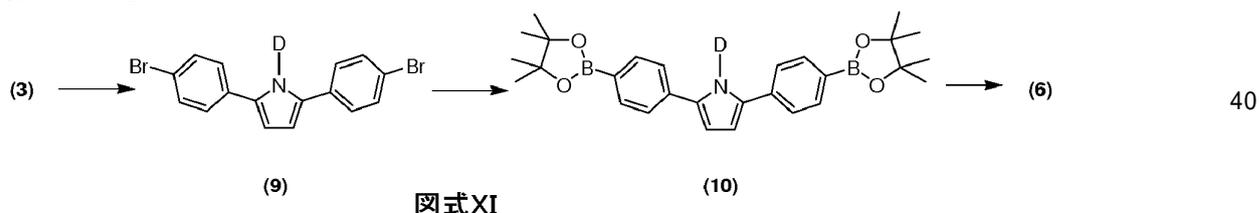


図式X

中間体 (6) は、図式 X I に描いた経路を用いても製造することができる。図式 V I および X に記載の条件を同様に用いて、中間体 (3) をアミン D - NH<sub>2</sub> と反応させて中間体 (9) を得ることができ、それを図式 X で前述の条件を同様に用いて (10) に変換することができる；そして次に、図式 V I I に記載のスズキ反応条件を用いて、(10) を化合物 (6) に変換することができる。

【0408】

【化233】



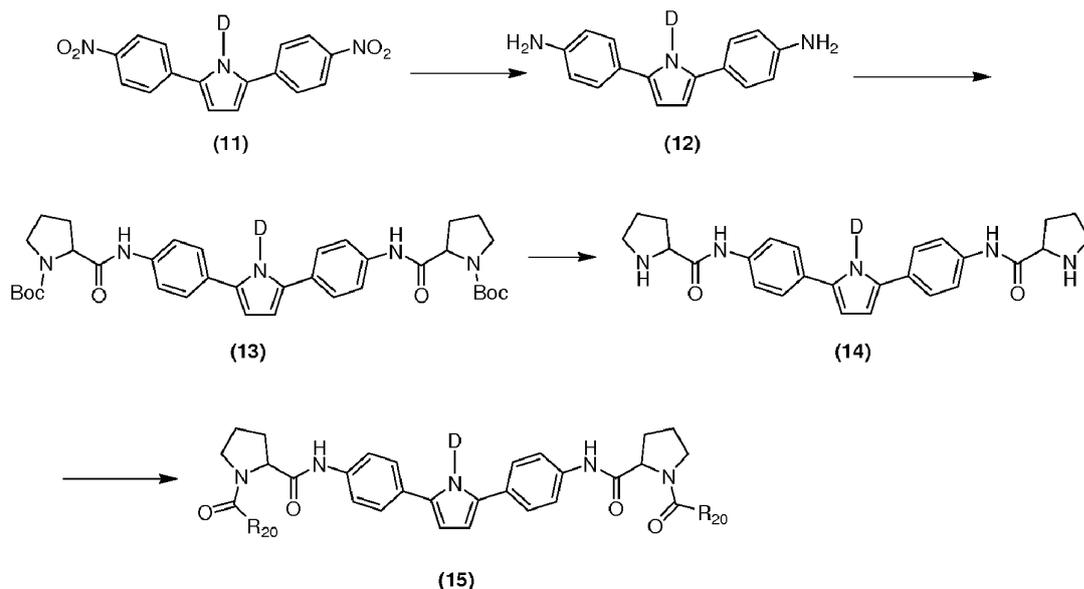
図式XI

R<sub>20</sub> が -L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - R<sub>D</sub> であり、D が上記で記載の通りである一般式 (15) の本発明の化合物は、図式 X I I の方法に従って製造することができる。酢酸中で約 70 の温度まで加熱しながら適切なニトロフェニルジケトン をアミン D - NH<sub>2</sub> と反応させる等、図式 V I に記載の一般的条件を用いて、(3) から (9) に変換する手順に従って化合物 (11) を製造することができる。図式 I I に記載の還元条件を用いて、化合物 (11) を (12) に変換することができる。図式 I I で前述の方法を同様に用いることで、化合物 (12) を順次一般式 (13)、(14) および (15) の化合物に

変換することができる。

【0409】

【化234】



10

図式XII

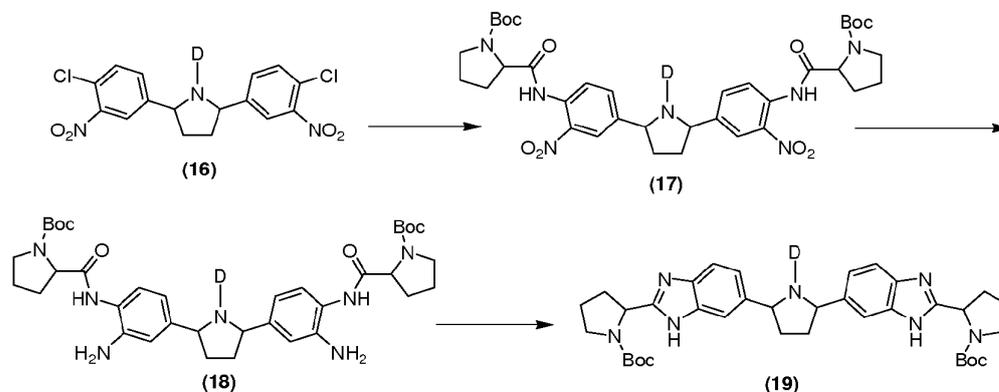
20

Dが上記の通りである一般式(19)の化合物は、図式XIIIの方法に従って製造することができる。tert-ブチル-2-カルバモイルピロリジン-1-カルボキシレートによるブッフバルト反応を用いて、一般式(16)の化合物を一般式(17)の化合物に変換することができる。このブッフバルト反応は、塩基(例えば、炭酸セシウム)、パラジウム触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0))、ホスフィン配位子(例えば、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)の存在下に、ジオキサンなどの溶媒中で、約80から120まで加熱しながら実施することができる。図式IVに記載した条件を同様に用いて、中間体(17)を還元して(18)とし、環化させて(19)とすることができる。化合物(19)を図式IVに描いた方法でさらに反応させて、本発明の化合物を得ることができる。

30

【0410】

【化235】



40

図式XIII

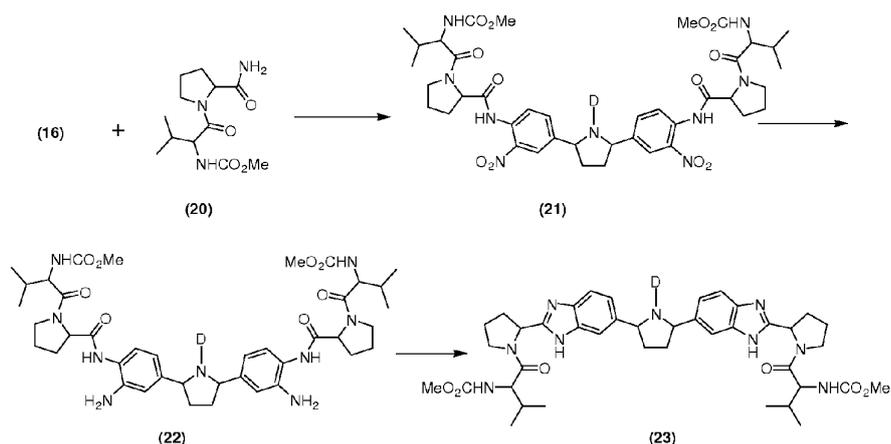
Dが上記の通りである一般式(23)の本発明の化合物は、図式XIVの方法に従って製造することができる。図式XIIIに記載したブッフバルト反応を用いて、化合物(16)を化合物(20)と反応させて、化合物(21)を得ることができる。前出の図式に記載の条件を同様に用いて、化合物(21)を化合物(22)に変換し、環化して(23

50

)とすることができる。

【0411】

【化236】

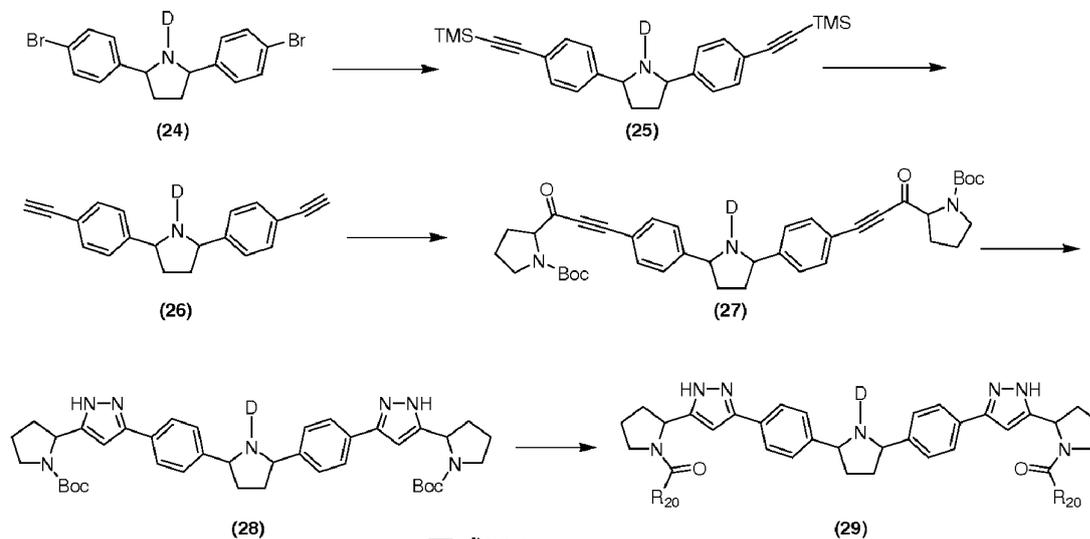


図式XIV

$R_{20}$ が  $-L_S - M - L_S - R_D$  であり、Dが上記の通りである一般式(29)の本発明の化合物は、図式XVの方法に従って製造することができる。トリメチルシリルアセチレン、パラジウム触媒(例えば、ピス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II))、銅触媒(例えば、銅(I)ヨード)および塩基(例えば、トリエチルアミン)と反応させることで、式(24)の化合物を式(25)の化合物に変換することができる(ソノガシラ反応)、アミン塩基を溶媒として用いることもできる。THFなどの溶媒中フルオリド源(例えば、フッ化テトラブチルアンモニウム)との反応によって、その化合物(25)を脱シリル化して化合物(26)とすることができる。 $n$ -ブチルリチウムによる(26)のジアニオンの生成とそれに続くワインレブアミド(例えば、*N*-(*tert*-ブトキシカルボニル)-*L*-プロリン-*N*-メトキシ-*N*-メチルアミド)との反応によって、化合物(26)を化合物(27)に変換することができる。この反応は、THFまたはジメトキシエタンなどの適切な溶媒中で行うことができる。エタノールなどの溶媒中、ヒドラジンとの反応によって、化合物(27)を化合物(28)に変換することができる。前出の図式に記載の方法を用いて、化合物(28)を化合物(29)に変換することができる。

【0412】

【化237】



図式XV

$R_{20}$ が  $-L_S - M - L_S - R_D$  であり、Dが上記の通りである一般式(34)

10

20

30

40

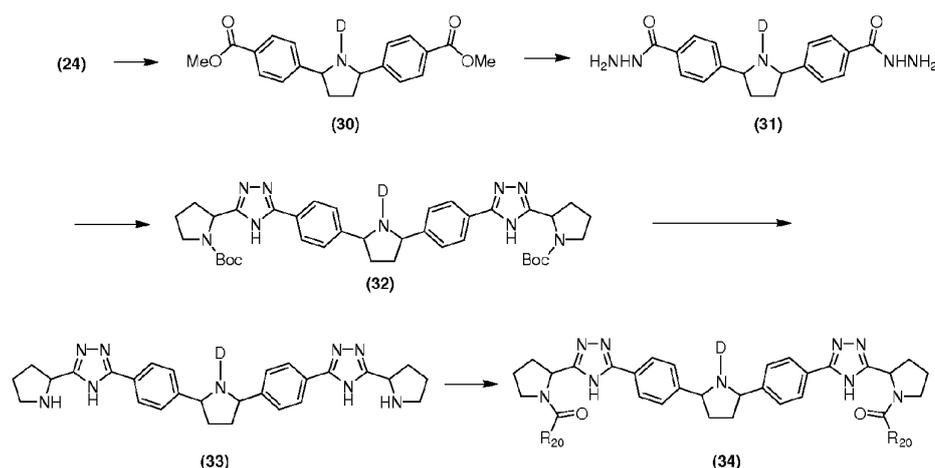
50

の本発明の化合物は、図式XVIの方法に従って製造することができる。溶媒としてのメタノール中、約100℃まで加熱しながら、パラジウム触媒（例えば、PdCl<sub>2</sub>(dppf)）の存在下に圧力（約0.41MPa（約60psi））下に(24)をCO（気体）と反応させることで、化合物(24)を化合物(30)に変換することができる。メタノールなどの溶媒中約60から80℃に加熱しながらヒドラジンと反応させることで、化合物(30)を化合物(31)に変換することができる。ブタノールなどの溶媒中、マイクロ波リアクター中での照射によって約150℃に加熱しながら、塩基（例：炭酸カリウム）の存在下にN-Boc-2-シアノ-ピロリジンと反応させることで、化合物(31)を化合物(32)に変換することができる。前出の図式に記載の条件を同様に用いて、化合物(32)を脱保護して化合物(33)とし、アシル化して(34)とすることができる。

10

【0413】

【化238】



20

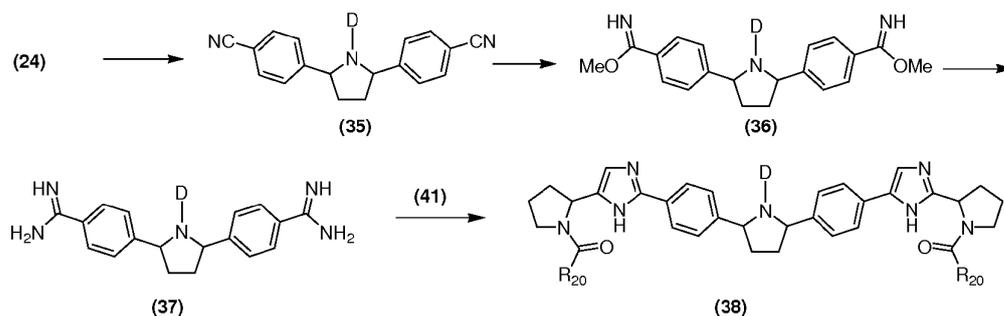
図式XVI

R<sub>20</sub>が-L<sub>S</sub>-M-L<sub>S</sub>-R<sub>D</sub>であり、Dが上記の通りである一般式(38)の本発明の化合物は、図式XVIIの方法に従って製造することができる。DMFなどの溶媒中、マイクロ波照射によって約160℃に加熱しながら、CuCNと反応させることで、式(24)の化合物を化合物(35)に変換することができる。脱水メタノール中HCl（気体）と0℃で反応させ、昇温させて室温とすることで、化合物(35)を化合物(36)に変換することができる。脱水メタノール中0℃でNH<sub>3</sub>（気体）と反応させ、昇温させて室温とすることで、化合物(36)を化合物(37)に変換することができる。塩基（例えば、炭酸カリウム）の存在下にTHF中にて(41)と反応させることで、化合物(37)を化合物(38)に変換することができる。

30

【0414】

【化239】



40

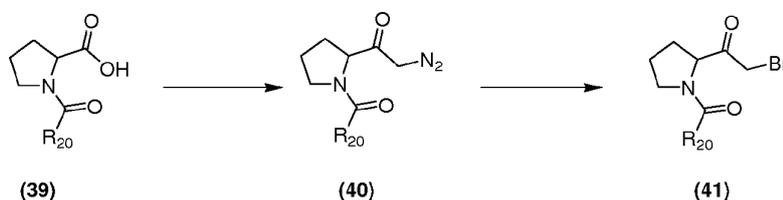
図式XVII

50

$R_{20}$  が  $-L_S - M - L_S - R_D$  である式(41)の化合物は、図式XVII Iの方法を用いて製造することができる。(39)をTHF中0 でクロルギ酸イソブチルと反応させ、次にジアゾメタンと反応させることで、化合物(39)を化合物(40)に変換することができる。酢酸中HBrと反応させることで、化合物(40)を化合物(41)に変換することができる。

【0415】

【化240】



10

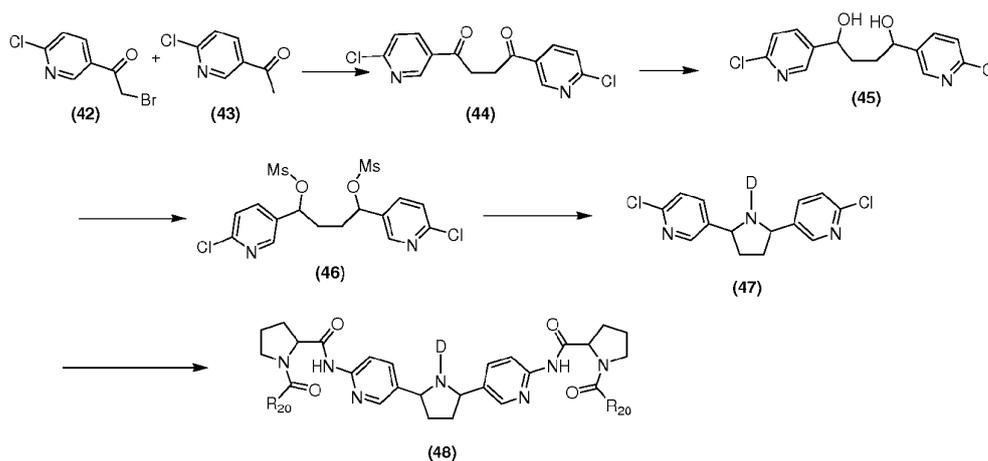
図式XVIII

$R_{20}$  が  $-L_S - M - L_S - R_D$  であり、Dが上記の通りである一般式(48)の本発明の化合物は、図式XIXの方法に従って製造することができる。図式IIで上述のルイス酸介在条件を同様に用いて、化合物(42)を化合物(43)と反応させて、化合物(44)を得ることができる。図式IIの条件を同様に用いて、化合物(44)をジ

20

【0416】

【化241】



30

図式XIX

40

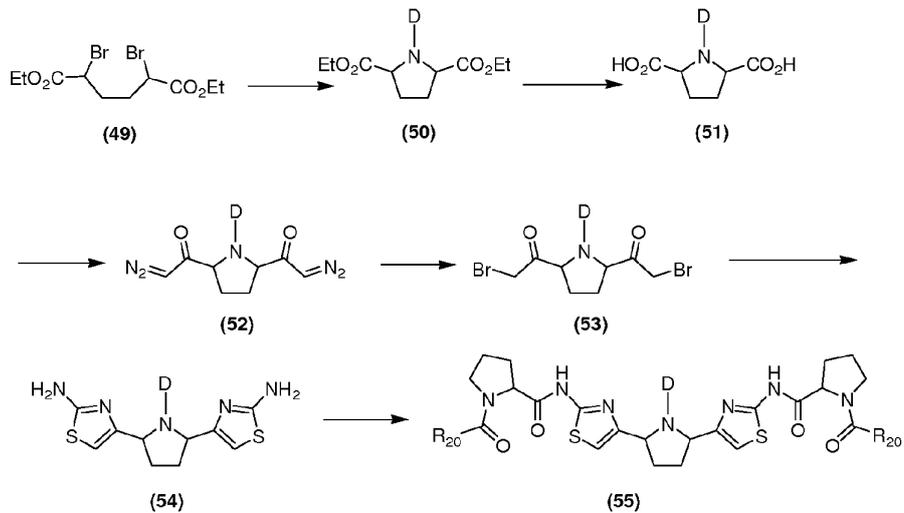
$R_{20}$  が  $-L_S - M - L_S - R_D$  であり、Dが上記のとおりである一般式(55)の本発明の化合物は、図式XXの方法に従って製造することができる。THF、ジオキサンまたはジメトキシエタンなどの溶媒中、50から100 で加熱しながら、メソ-2,5-ジプロモアジピン酸ジエチル(49)をアミンD-NH<sub>2</sub>と反応させて化合物(50)を得ることができる。溶媒用のアルコール(例えば、メタノール、エタノール)および水の混合物中にて塩基(例えば、NaOH、KOH)を用いたアルカリ加水分解によって、化合物(50)を(51)に変換することができる。最初にオキサリルクロライドと反応させ、中間体の酸塩化物を0 でジアゾメタンで処理することで、化合物(51)を(52)に変換することができる。HBr水溶液との反応によって、化合物(52)を(

50

53)に変換することができる。エタノールまたは類似の溶媒中チオ尿素との反応によって、化合物(53)を化合物(54)に変換することができる。図式IIで前述の条件を同様に用いて、化合物(54)を化合物(55)に変換することができる。

【0417】

【化242】

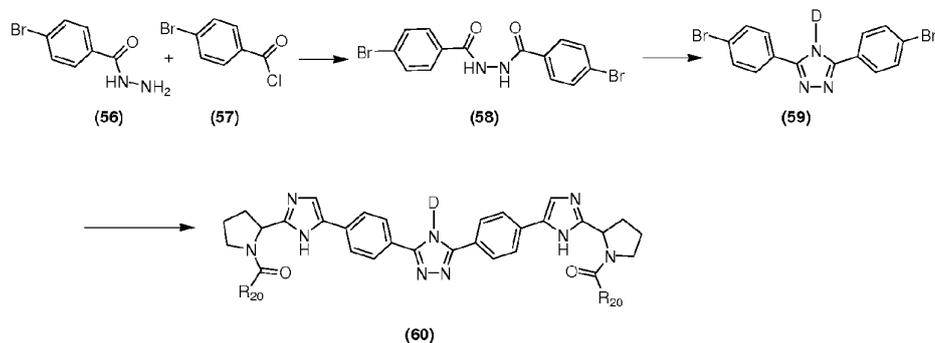


図式XX

$R_{20}$ が $-L_S-M-L_S-R_D$ であり、Dが上記の通りである一般式(60)の本発明の化合物は、図式XXIの方法に従って製造することができる。ピリジン中で約135に加熱しながら化合物(56)を化合物(57)と反応させて、化合物(58)を生成することができる。アミンD-NH<sub>2</sub>のPOCl<sub>3</sub>との反応と、続いて(58)の添加、そして1,2-ジクロロベンゼン中約200での加熱によって、化合物(58)を化合物(59)に変換することができる。図式VIIで前述の条件を同様に用いて、化合物(59)を化合物(60)に変換することができる。

【0418】

【化243】



図式XXI

$R_{20}$ が $-L_S-M-L_S-R_D$ であり、Dが上記の通りである一般式(66)の本発明の化合物は、図式XXIIの方法に従って製造することができる。0でジクロロメタン中にて一般式(61)の化合物を三臭化ホウ素と反応させることで化合物(62)を得て、それを酸化白金(II)を用いる水素化条件で処理することで、化合物(63)を得ることができる。化合物(63)とプロリン誘導体(64)の間のカップリングを、上記の標準的なカップリング条件を用いて実施することで、化合物(65)を得ることができ、それをTHF中アゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの作用によって(66)に変換することができる。

10

20

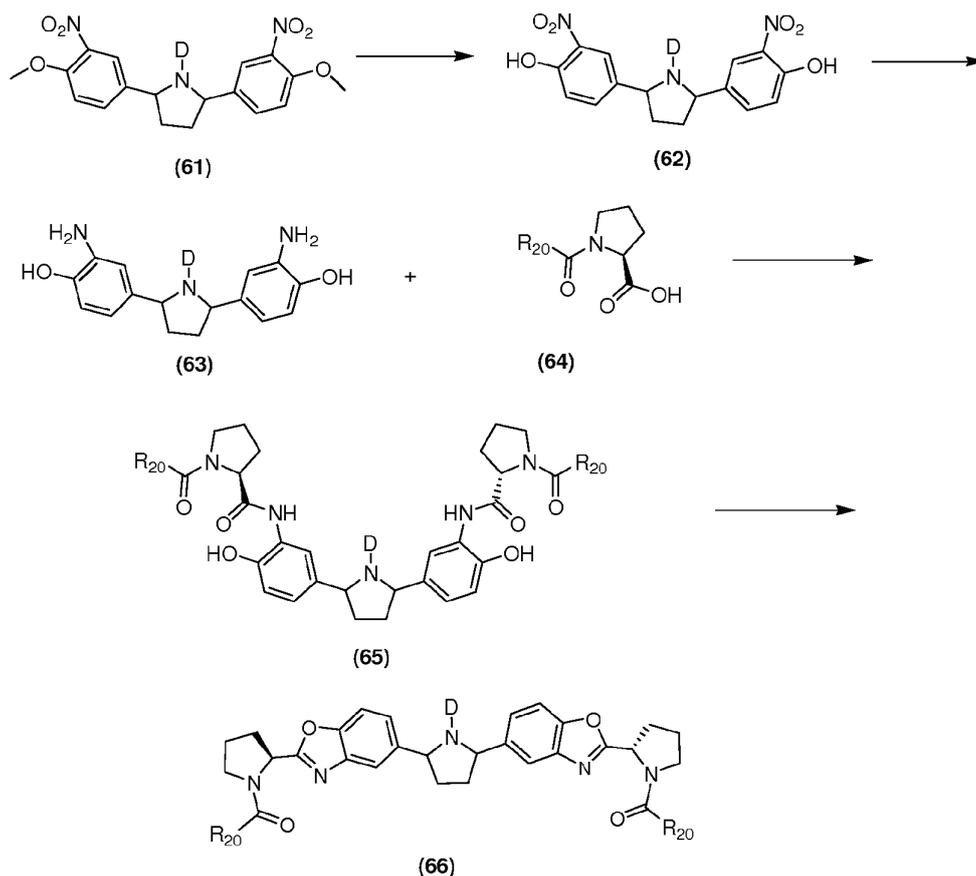
30

40

50

【 0 4 1 9 】

【 化 2 4 4 】



10

20

図式XXII

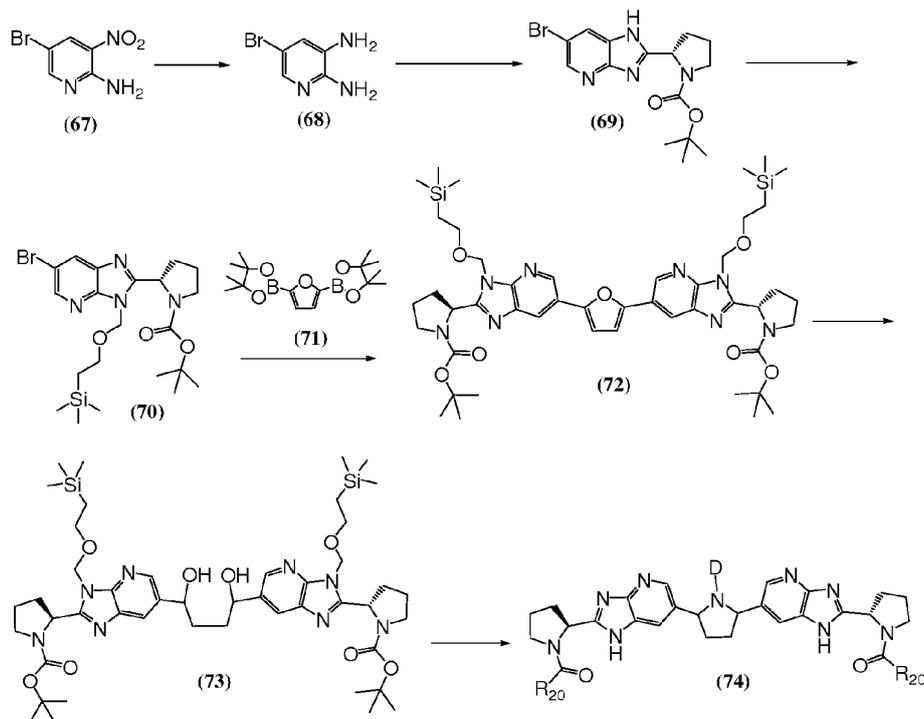
R<sub>20</sub>が -L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - R<sub>D</sub>であり、Dが上記の通りである一般式(74)の本発明の化合物は、図式XXIIIの方法に従って製造することができる。エタノール中で塩化スズ(II)を用いてニトロ基を還元することで、化合物(67)を(68)に変換することができる。Boc-プロリンとのペプチドカップリングとそれに続く得られたアミドの酢酸中80℃での加熱によって、化合物(69)を(68)から製造することができる。ジクロロメタン中にて化合物(69)をSEM-Clおよびジイソプロピルエチルアミンと反応させて(70)を得ることができ、それをN,N-ジメチルホルムアミドなどの溶媒中100℃でフッ化セシウムなどの塩基を用い、PXPdなどのパラジウム触媒を用いて(71)とカップリングさせて、(72)を得ることができる。THFおよび水の混合物中でのセレクトフルオル(Selectfluor;登録商標)との反応とそれに続く酢酸エチル中での3%Pt/炭素を用いる水素化そして次にメタノール中水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元によって、化合物(72)を(73)に変換することができる。化合物(73)をジクロロメタン中-10℃でメタンスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンと反応させ、次にアミン(H<sub>2</sub>N-D)を加えることで中間体を得ることができ、それを1,4-ジオキサン中4N HClを用いる脱保護と次に上記のペプチドカップリング手順を用いるR<sub>20</sub>CO<sub>2</sub>Hとのカップリングによって(74)に変換することができる。

30

40

【 0 4 2 0 】

## 【化 2 4 5】



10

20

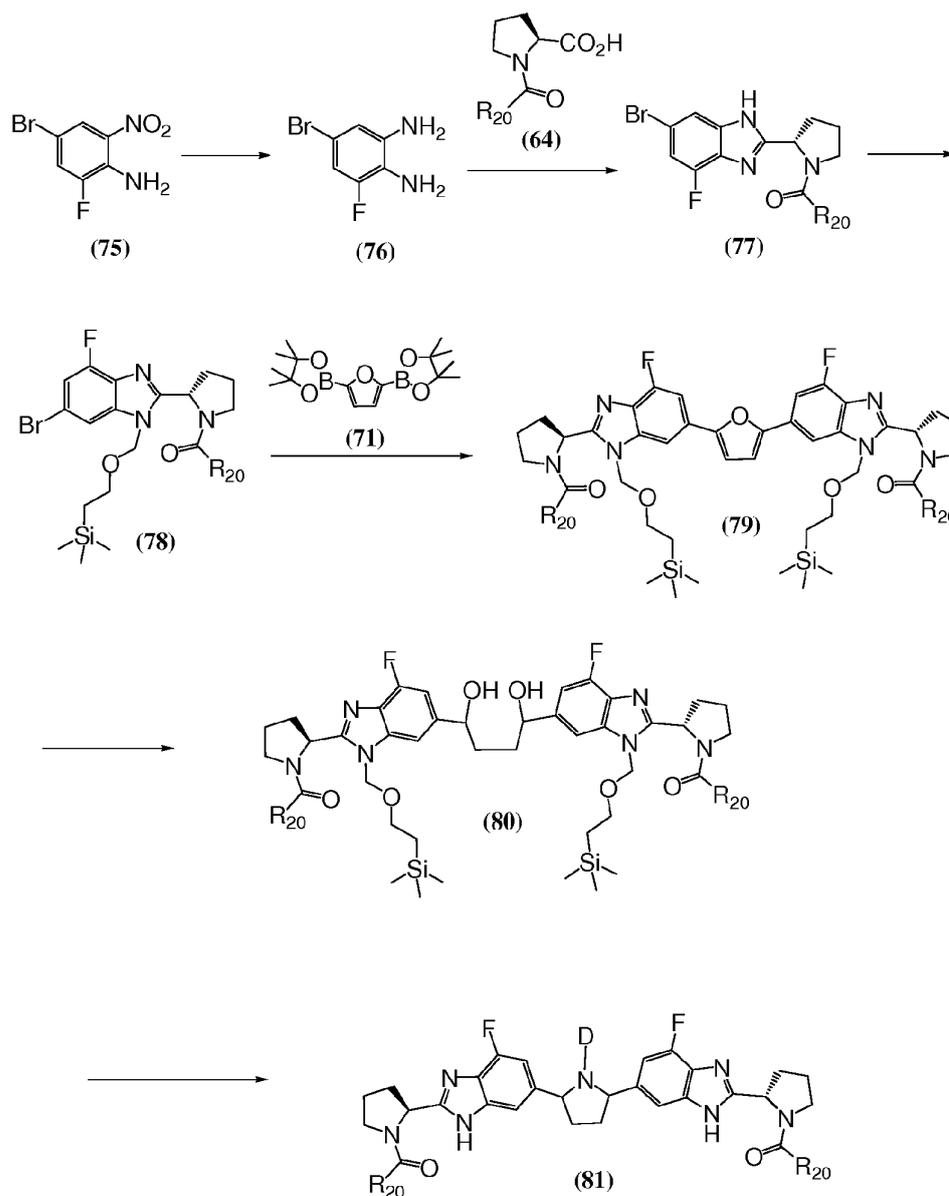
図式XXIII

R<sub>20</sub>が -L<sub>S</sub> - M - L<sub>S</sub> - R<sub>D</sub>であり、Dが上記の通りである一般式(81)の本発明の化合物は、図式XXIVの方法に従って製造することができる。エタノール中SnCl<sub>2</sub>を用いて化合物(75)を(76)に変換することができる。上記のペプチドカップリング手順を用いる(76)の(64)とのカップリングによってアミドを得て、それを酢酸中100℃で加熱することで、(77)を得ることができる。化合物(77)をジクロロメタン中SEM-Clおよびジイソプロピルエチルアミンと反応させて(78)を得ることができ、それを上記の方法に従って(71)と反応させて(79)を得ることができる。THFおよび水の混合物中セレクトフルオル(登録商標)を用い、次に酢酸エチル中Pt/炭素で水素化し、メタノール中水素化ホウ素ナトリウムで還元することで、化合物(79)を(80)に変換することができる。0℃未満の温度でメタンスルホニルクロライドおよびトリエチルアミンでメシル化し、次に1級アミンH<sub>2</sub>N-Dと反応させ、4N HCl/1,4-ジオキサンを用いて脱保護することで、化合物(80)を化合物(81)に変換することができる。

30

## 【0421】

## 【化 2 4 6】



図式XXIV

前出の図式におけるある種のアミン類 D - NH<sub>2</sub> は式 (84) によって表され、図式 X V に示した一般法に従って製造することができ、R<sub>N</sub> は上記で定義の通りであり (例えば、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル)、R<sub>M</sub> は - N (R<sub>S</sub> R<sub>S</sub>) (例えば、- NEt<sub>2</sub>)、複素環 (例えば、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イルなど) または - OR<sub>S</sub> (例えば、- O - t - ブチル、- O - イソプロピルなど) である。適宜に加熱しながら DMSO などの溶媒中二塩基性リン酸カリウムの存在下に、フルオロニトロベンゼン類 (82) を適切なアミンと反応させて、R<sub>M</sub> が - N (R<sub>S</sub> R<sub>S</sub>) (例えば、- NEt<sub>2</sub>) または複素環 (例えば、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イルなど) である中間体 (83) を得ることができる。フルオロニトロベンゼン類 (82) は、アルカリ金属アルコキシド (例えば、カリウム tert - ブトキシド) と反応させて、R<sub>M</sub> が - OR<sub>S</sub> (例えば、- O - t - ブチル、- O - イソプロピルなど) である中間体 (83) を得ることもできる。中間体 (83) は、公知のニトロ還元条件を用いて (84) に変換することができる。例えば、パラジウム / 炭素を用いる接触水素化によって、(83) を (84) に変換することができる。あるいは、溶媒としての THF / メタノール / 水中で鉄 / 塩化

10

20

30

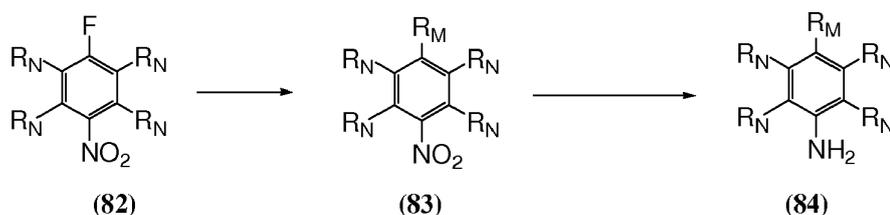
40

50

アンモニウムと反応させることで、(83)を(84)に変換することができる。ニトロ還元を行う上での他の条件には、前出の図式に記載のものならびに当業者に公知のものなどがある。

【0422】

【化247】



図式XXV

上記の図式において、芳香環（例えば、フェニル）が特定の位置化学（例えば、パラ）での基で置換された化合物を示している。パラ置換を有する原料または中間体は、前述の図式においてパラ置換を有する最終生成物を与える。異なる位置化学（例えばメタ）を有する原料または中間体の前述の図式での置換であれば、異なる位置化学を有する最終生成物が得られると考えられることは、当業者には明らかである。例えば、前述の図式でのパラ置換の原料または中間体をメタ置換の原料または中間体に置き換えると、メタ置換生成物となると考えられる。

【0423】

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。

【0424】

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る。

【0425】

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12（ACDv12）を用いて命名した。実施例1から50における最終化合物は、ACDv12を用いて命名したと別途断りがない限りはケムドローを用いて命名した。実施例50から後の最終化合物は、ACDv12を用いて命名した。中間体は、ACDv12を用いて命名したと別途断りがない限りはケムドローを用いて命名した。

【0426】

下記の実施例におけるある種の化合物は、逆相HPLCを用いて精製した。精製はC18またはC8逆相カラムを用いて実施した。化合物は、約10%から100%アセトニトリル/0.1% TFA水溶液；約60%から100%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液；または約10%から95%メタノール/10 mM 酢酸アンモニウム水溶液の勾配を用いて溶離した。TFAを用いて行った精製については、そうして得られた生成物がTFA塩の形態である場合がある。化合物は、TFA塩として、または中和、抽出およ

10

20

30

40

50

び単離後に遊離塩基として特性決定することができる。

【0427】

下記の実施例中のある種の化合物は、従来のフラッシュクロマトグラフィーなどの順相シリカゲルクロマトグラフィーまたはプレパックシリカゲルカラム（55または35 μmシリカゲル、イスコ・ゴールド（Isco gold）カラム）を用いる自動精製システム（例えば、イスコ・コンビ・フラッシュ（Isco Combi-Flash）、アナログクス・インテリフラッシュ（Analogix Intelliflash））を用いて精製した。

【0428】

シリカゲルクロマトグラフィー用の代表的な溶媒には、酢酸エチル/ヘキサン、ジエチルエーテル/ヘキサン、THF/ヘキサン、酢酸エチル/メチレンクロライド、メタノール/メチレンクロライド、NH<sub>4</sub>OH含有メタノール/メチレンクロライド、アセトン/ヘキサンおよびメチレンクロライド/ヘキサンなどがある。

【0429】

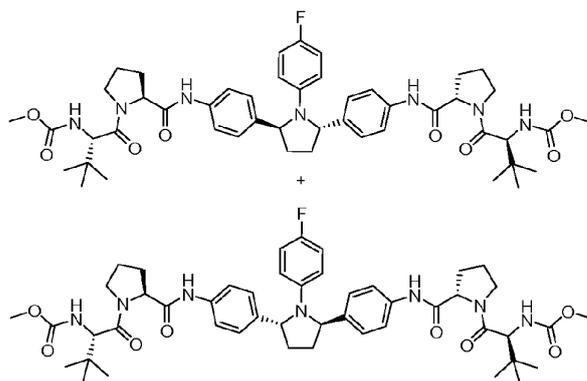
（実施例1）

ジメチル（2S, 2S）-1,1 -（（2S, 2S）-2,2 -（4,4 -（（2S, 5S）-1 -（4-フルオロフェニル）ピロリジン-2,5-ジイル）ビス（4,1-フェニレン））ビス（アザネジイル）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）ジカーバメートおよび

ジメチル（2S, 2S）-1,1 -（（2S, 2S）-2,2 -（4,4 -（（2R, 5R）-1 -（4-フルオロフェニル）ピロリジン-2,5-ジイル）ビス（4,1-フェニレン））ビス（アザネジイル）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

【0430】

【化248】



実施例1A

1,4-ビス（4-ニトロフェニル）ブタン-1,4-ジオン

無水塩化亜鉛（II）（2.73 g、20.00 mmol）を脱水ベンゼン（15 mL）中で攪拌しながら、ジエチルアミン（1.558 mL、15.00 mmol）およびt-ブタノール（1.435 mL、15.00 mmol）を加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌して濁った溶液を得た。この混合物に、2-プロモ-1-（4-ニトロフェニル）エタノン（2.44 g、10.00 mmol）および1-（4-ニトロフェニル）エタノン（2.477 g、15.00 mmol）を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水（50 mL）に投入し、酢酸エチルで抽出した（50 mLで3回）。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物をジクロロメタンで磨砕して橙赤色固体を得て、それを濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合

物を得た ( 2 . 0 g 、 収率 6 1 % ) 。

【 0 4 3 1 】

実施例 1 B

1 , 4 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) ブタン - 1 , 4 - ジオール

実施例 1 A からの生成物 ( 1 . 0 g 、 3 . 0 5 m m o l ) の脱水 T H F ( 3 0 m L ) 中溶液に 0 で、水素化ホウ素ナトリウム ( 0 . 3 5 7 g 、 9 . 4 4 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 5 0 で終夜攪拌した。冷却された混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。得られた固体をジクロロメタンで磨砕して黄褐色固体を得て、それを濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た ( 0 . 8 2 g 、 収率 8 1 % ) 。

10

【 0 4 3 2 】

実施例 1 C

ジメタンスルホン酸 1 , 4 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) ブタン - 1 , 4 - ジイル

実施例 1 B からの生成物 ( 0 . 8 0 g 、 2 . 4 0 7 m m o l ) の脱水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2 5 m L ) 中溶液に 0 で、トリエチルアミン ( 1 . 0 0 7 m L 、 7 . 2 2 m m o l ) を加え、次にメタンスルホニルクロライド ( 0 . 4 6 9 m L 、 6 . 0 2 m m o l ) を滴下した。得られた混合物を 0 で 3 0 分間攪拌し、その間に原料はゆっくり溶液となった。0 でさらに 1 時間攪拌後、沈澱が生成し始めた。飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 ( 4 m L ) を加え、攪拌を室温で 2 0 分間続けた。混合物を水で洗浄し ( 1 0 m L で 2 回 ) 、有機層をヘキサン ( 1 0 m L ) で処理して橙赤色固体を得て、それを濾過によって回収して標題化合物を得た ( 0 . 7 5 g 、 収率 6 4 % ) 。

20

【 0 4 3 3 】

実施例 1 D

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) ピロリジン

実施例 1 C からの生成物 ( 0 . 6 g 、 1 . 2 2 8 m m o l ) および 4 - フルオロアニリン ( 2 . 0 m L 、 2 0 . 8 2 m m o l ) を合わせ、5 0 で終夜攪拌した。得られた混合物を 0 . 2 N  $\text{HCl}$  ( 5 0 m L ) と酢酸エチル ( 5 0 m L で 3 回 ) との間で分配し、合わせた有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0 % から 4 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た ( 0 . 5 g 、 収率 1 0 0 % ) 。

30

【 0 4 3 4 】

実施例 1 E

4 , 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジアニリン

実施例 1 D からの生成物 ( 0 . 5 0 1 g 、 1 . 2 3 m m o l ) のエタノール ( 5 m L ) および T H F ( 5 . 0 0 m L ) 中溶液に、鉄粉末 ( 0 . 4 1 2 g 、 7 . 3 8 m m o l ) および塩化アンモニウム ( 0 . 1 9 7 g 、 3 . 6 9 m m o l ) の水 ( 1 . 0 m L ) 中溶液を加えが。得られた混合物を 8 0 で 4 5 分間攪拌した。混合物を冷却し、セライトで濾過し、エタノールで洗浄し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0 % から 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物をシスおよびトランス異性体の混合物として得た ( 0 . 1 3 5 g 、 3 2 % ) 。

40

【 0 4 3 5 】

実施例 1 F

2 , 2 - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - t e r t - ブチル

実施例 1 E からの生成物 ( 0 . 1 3 g 、 0 . 3 7 4 m m o l ) 、 ( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 2 0 1 g 、 0 . 9 3 5 m m o l ) および H A T U ( 0 . 3 5 6 g 、 0 . 9 3 5 m m o l ) の D M S O ( 3 m L ) 中混合物に、ヒューニツヒ塩基 ( 0 . 1 9 6 m L 、 1 . 1 2 3 m m o l ) を加え、反応混合物

50

を室温で90分間攪拌した。混合物を水に投入し、酢酸エチルによって抽出した。有機抽出液を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 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5%から100%酢酸エチル/ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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(0.28g、100%)。

## 【0436】

## 実施例1G

(2S, 2S) - N, N - (4, 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミド  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.0 mL) 中の実施例1Fからの生成物(0.28g、0.377 mmol)に、TFA (2.0 mL)を加えた。反応混合物を室温で45分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を3:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ :2-PrOHと飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液との間で分配した。有機層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(0.195g、収率95%)。

10

## 【0437】

## 実施例1H

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(アザネジイル) 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 - オキシブタン - 2, 1 - ジイル) ジカーバメートおよび

20

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(アザネジイル) 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 - オキシブタン - 2, 1 - ジイル) ジカーバメート

実施例1Gからの生成物(0.03g、0.055 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(0.0262g、0.138 mmol)およびHATU(0.0526g、0.138 mmol)のDMSO(0.5 mL)中混合物に、ヒューニツヒ塩基(0.029 mL、0.166 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(2 mL)に投入し、酢酸エチルによって抽出し(2 mLで2回)、合わせた有機層を濃縮し、10%から100%アセトニトリル/0.1% TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行った。トランス置換されたピロリジン異性体は、溶出した二つの立体異性体の最初のものであり、標題化合物がジアステレオマーの1:1混合物として得られた(0.014g、収率29%)。 $^1\text{H}$  NMR (TFA塩) (400 MHz、DMSO -  $\text{D}_6$ ) ppm 0.93 - 1.01 (m、 $J = 4.99$  Hz、18H) 1.62 - 1.68 (m、2H) 1.81 - 1.93 (m、6H) 1.94 - 2.04 (m、2H) 2.09 - 2.20 (m、2H) 3.54 (s、6H) 3.59 - 3.69 (m、2H) 3.73 - 3.81 (m、2H) 4.18 - 4.24 (m、2H) 4.43 (dd、 $J = 7.81$ 、5.42 Hz、2H) 5.16 (d、2H) 6.20 (dd、 $J = 9.05$ 、4.39 Hz、2H) 6.78 (t、 $J = 8.89$  Hz、2H) 7.09 (d、 $J = 8.89$  Hz、2H) 7.12 (d、4H) 7.50 (d、 $J = 8.02$  Hz、4H) 9.99 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満の $\text{EC}_{50}$ 値を示した。1b-Con1レプリコンアッセイについては、下記で説明する。

30

40

## 【0438】

## (実施例2)

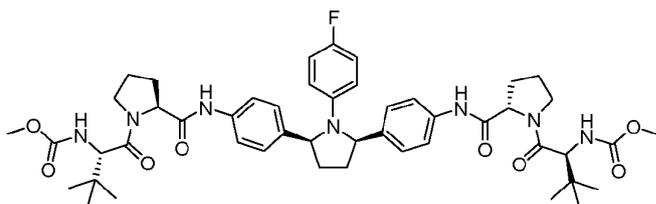
ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(アザネジイル) ビス(オキシメチレン) ビス(ピロリジン

50

- 2, 1 - ジイル) ) ビス ( 3, 3 - ジメチル - 1 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル) ジ  
カーバメート

【 0 4 3 9 】

【 化 2 4 9 】



10

実施例 1 G からの生成物 ( 0 . 0 3 g, 0 . 0 5 5 m m o l )、( 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 . 0 2 6 2 g, 0 . 1 3 8 m m o l ) および H A T U ( 0 . 0 5 2 6 g, 0 . 1 3 8 m m o l ) の D M S O ( 0 . 5 m L ) 中混合物にヒューニツヒ塩基 ( 0 . 0 2 9 m L, 0 . 1 6 6 m m o l ) を加え、得られた混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。混合物を水 ( 2 m L ) に投入し、酢酸エチルによって抽出し ( 2 m L で 2 回 )、合わせた有機層を濃縮し、1 0 % から 1 0 0 % アセトニトリル / 0 . 1 % T F A 水溶液の勾配を用いる半分取 C 1 8 逆相カラムでの H P L C 精製を行った。シス置換されたピロリジン異性体は、溶出した二つの立体異性体の第 2 のものであり、  
 20  
 標題化合物を得た ( 0 . 0 1 8 g, 収率 3 7 % ) : <sup>1</sup> H N M R ( T F A 塩 ) ( 4 0 0 M H z, D M S O - D 6 ) p p m 0 . 9 3 - 1 . 0 1 ( m, J = 3 . 0 4 H z, 1 8 H ) 1 . 7 5 - 1 . 9 4 ( m, 6 H ) 1 . 9 4 - 2 . 0 5 ( m, 2 H ) 2 . 1 1 - 2 . 2 2 ( m, 2 H ) 2 . 3 1 - 2 . 3 5 ( m, 1 H ) 3 . 5 4 ( s, 6 H ) 3 . 6 1 - 3 . 7 0 ( m, 2 H ) 3 . 7 4 - 3 . 8 3 ( m, 2 H ) 4 . 2 2 ( d, J = 8 . 7 8 H z, 2 H ) 4 . 4 6 ( d d, J = 8 . 0 2, 5 . 4 2 H z, 2 H ) 4 . 6 5 ( t, 2 H ) 6 . 3 4 ( d d, 2 H ) 6 . 8 6 ( t, J = 8 . 8 9 H z, 2 H ) 7 . 0 8 ( d, 2 H ) 7 . 4 3 ( d, J = 7 . 8 1 H z, 4 H ) 7 . 6 0 ( d, J = 8 . 5 7 H z, 4 H ) 1 0 . 0 5 ( s, 2 H )。標題化合物は、5 % F B S 存在下での H C V 1 b - C o n 1 レプリコンアッセイで約 0 . 1 n M 未満の E C <sub>50</sub> 値を示した。

20

【 0 4 4 0 】

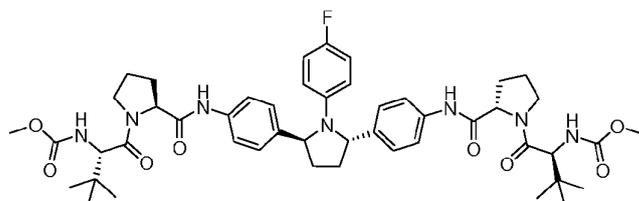
30

( 実施例 3 )

ジメチル ( 2 S, 2 S ) - 1, 1 - ( ( 2 S, 2 S ) - 2, 2 - ( 4, 4 - ( ( 2 S, 5 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス ( 4, 1 - フェニレン) )ビス (アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル) ジ  
カーバメート

【 0 4 4 1 】

【 化 2 5 0 】



40

実施例 1 H からの生成物を、ヘキサン : ( 2 : 1 I P A : E t O H ) の 1 : 1 混合物で溶離を行うキラルパック A D - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、二つの溶出する立体異性体のうちの最初のものであった。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z, D M S O - D 6 ) p p m 0 . 9 7 ( s, 1 8 H ) 1 . 6 1 - 1 . 6 7 ( m, J = 5 . 6 4 H z, 2 H ) 1 . 7 9 - 1 . 9 2 ( m, 6 H ) 1 . 9 3 - 2  
 50

. 04 (m、J = 5.86 Hz、2H) 2.07 - 2.20 (m、J = 6.51 Hz、2H) 3.54 (s、6H) 3.59 - 3.69 (m、2H) 3.71 - 3.83 (m、2H) 4.21 (d、J = 8.89 Hz、2H) 4.43 (dd、J = 7.97、5.37 Hz、2H) 5.15 (d、J = 6.51 Hz、2H) 6.20 (dd、2H) 6.78 (t、J = 8.95 Hz、2H) 7.13 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.57 Hz、4H) 9.99 (s、2H)。標題化合物は、約0.1 nM 5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

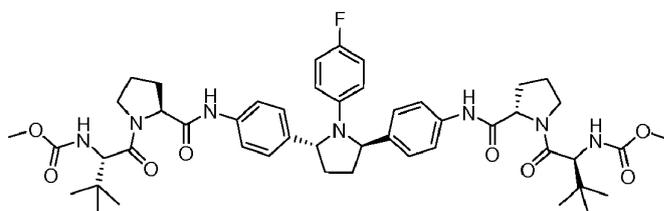
## 【0442】

(実施例4)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

## 【0443】

【化251】



実施例1Hからの生成物を、ヘキサン:(2:1 IPA EtOH)の1:1混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、二つの溶出する立体異性体のうちの2番目であった。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.96 (s、18H) 1.64 (d、J = 5.53 Hz、2H) 1.78 - 1.93 (m、6H) 1.94 - 2.06 (m、2H) 2.09 - 2.21 (m、2H) 3.54 (s、6H) 3.59 - 3.69 (m、2H) 3.72 - 3.83 (m、2H) 4.20 (d、J = 8.89 Hz、2H) 4.43 (dd、J = 7.92、5.42 Hz、2H) 5.16 (d、J = 6.29 Hz、2H) 6.20 (dd、J = 9.16、4.39 Hz、2H) 6.77 (t、J = 8.95 Hz、2H) 7.12 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.57 Hz、4H) 9.99 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

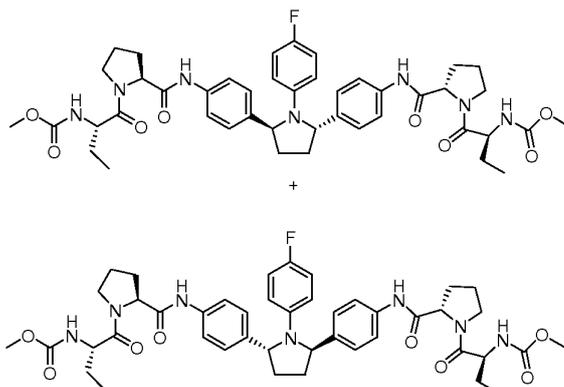
## 【0444】

(実施例5)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよび  
ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

## 【0445】

## 【化 2 5 2】



10

実施例 5 A

4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジアニリンおよび 4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジアニリン

実施例 1 E からの生成物を、0% から 100% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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た。標題化合物は二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出し、トランスジアステレオマーのラセミ混合物として得られた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 1.57 (d、J = 5.64 Hz、2H) 2.36 - 2.42 (m、2H) 4.86 - 4.91 (m、4H) 4.96 (d、J = 6.61 Hz、2H) 6.17 - 6.25 (m、2H) 6.47 (d、J = 8.35 Hz、4H) 6.74 (t、2H) 6.82 (d、J = 8.35 Hz、4H)。

20

## 【0446】

実施例 5 B

2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(アザネジイル) ビス(オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチルおよび 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(アザネジイル) ビス(オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

30

実施例 5 A からの生成物(50 mg、0.144 mmol)を、実施例 1 F に記載の条件で処理して標題化合物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た(105 mg、98%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 1.34 (d、18H) 1.66 (d、J = 5.10 Hz、2H) 1.74 - 1.89 (m、6H) 2.07 - 2.23 (m、2H) 4.15 - 4.25 (m、2H) 5.18 (d、J = 3.47 Hz、2H) 6.18 - 6.25 (m、2H) 6.78 (t、J = 8.95 Hz、2H) 7.14 (d、J = 8.24 Hz、4H) 7.51 (t、J = 8.29 Hz、4H) 9.92 (d、2H)。

40

## 【0447】

実施例 5 C

(2S, 2S) - N, N - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミドおよび (2S, 2S) - N, N - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) 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 5 B からの生成物を、実施例 1 G に記載の条件で処理して標題化合物をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。

50

## 【0448】

## 実施例5D

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメートおよび  
ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

10

実施例5Cからの生成物(0.102g、0.188mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(0.064g、0.395mmol)およびHATU(0.150g、0.395mmol)のDMSO(2mL)中混合物に、ヒューニツヒ塩基(0.099mL、0.565mmol)を加え、反応液を室温で45分間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>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/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、標題化合物を立体異性体の1:1混合物として得た(0.158g、収率94%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.86 - 0.96(m、6H) 1.53(d、J = 4.34Hz、2H) 1.59 - 1.73(m、2H) 1.80 - 1.96(m、J = 6.29Hz、4H) 1.96 - 2.06(m、2H) 2.08 - 2.20(m、2H) 3.52(s、6H) 3.67 - 3.79(m、2H) 4.12 - 4.23(m、2H) 4.42(dd、J = 8.13、4.66Hz、2H) 5.16(d、J = 6.40Hz、2H) 6.20(dd、J = 9.22、4.45Hz、2H) 6.77(t、J = 8.89Hz、2H) 7.12(d、J = 7.59Hz、4H) 7.30(dd、J = 7.59、3.25Hz、2H) 7.50(d、J = 8.24Hz、4H) 8.16(s、2H) 9.95(s、2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

20

## 【0449】

## (実施例6)

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメートおよび

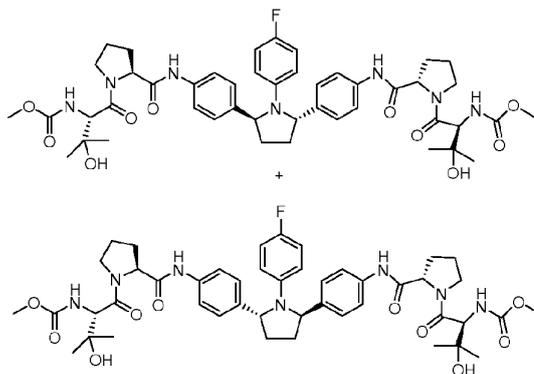
30

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

40

## 【0450】

## 【化 2 5 3】



10

実施例 5 C からの生成物 (0.1 g、0.185 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 (0.074 g、0.388 mmol) および HATU (0.147 g、0.388 mmol) の DMSO (2 mL) 中混合物に、ヒューニツヒ塩基 (0.097 mL、0.554 mmol) を加え、反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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 / 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、標題化合物を立体異性体の 1 : 1 混合物として得た (0.162 g、収率 97%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $\text{D}_6$ ) ppm 1.15 (d、 $J = 10.19$  Hz、2 H) 1.64 (d、 $J = 5.64$  Hz、2 H) 1.87 - 1.98 (m、6 H) 2.09 - 2.22 (m、2 H) 3.55 (s、6 H) 3.58 - 3.66 (m、2 H) 3.66 - 3.74 (m、2 H) 3.83 - 3.92 (m、2 H) 4.37 (s、2 H) 4.44 - 4.50 (m、2 H) 5.07 (s、2 H) 5.11 (s、2 H) 5.17 (d、 $J = 6.18$  Hz、2 H) 6.15 - 6.28 (m、2 H) 6.78 (t、 $J = 8.89$  Hz、2 H) 7.13 (d、 $J = 8.13$  Hz、4 H) 7.51 (d、 $J = 7.81$  Hz、4 H) 8.11 - 8.23 (m、2 H) 9.67 (d、 $J = 9.11$  Hz、2 H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の  $\text{EC}_{50}$  値を示した。

20

30

## 【0451】

(実施例 7)

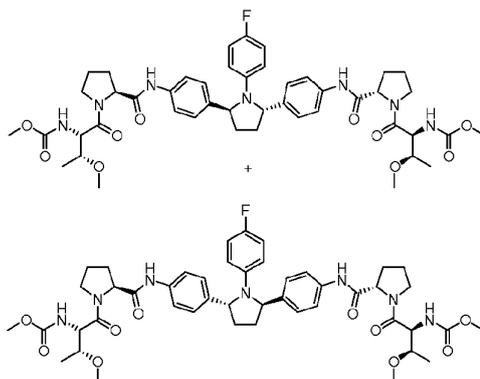
ジメチル(2S, 2S, 3R, 3R)-1,1-((2S, 2S)-2,2-((4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S, 3R, 3R)-1,1-((2S, 2S)-2,2-((4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

40

## 【0452】

## 【化254】



10

実施例5Cからの生成物(0.025g、0.046mmol)、(2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸(0.01941g、0.102mmol)およびHATU(0.0439g、0.115mmol)のDMSO(0.2mL)中混合物にヒューニツヒ塩基(0.024mL、0.138mmol)を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を、0%から5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶媒勾配を用いる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(0.040g、収率93%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>)

ppm 1.09 - 1.31 (m, 6H) 1.64 (d, J = 5.10 Hz, 2H) 1.83 - 1.93 (m, J = 12.42, 12.42 Hz, 4H) 1.93 - 2.03 (m, 2H) 2.11 - 2.19 (m, 2H) 3.10 - 3.18 (m, J = 6.94 Hz, 2H) 3.24 (d, J = 4.99 Hz, 6H) 3.42 - 3.49 (m, J = 10.84, 6.72 Hz, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.58 - 3.70 (m, 2H) 3.79 - 3.89 (m, 2H) 4.26 (t, J = 7.10 Hz, 2H) 4.41 (dd, J = 7.97, 4.93 Hz, 2H) 5.16 (d, J = 6.29 Hz, 2H) 6.20 (dd, J = 9.11, 4.34 Hz, 2H) 6.78 (t, J = 8.95 Hz, 2H) 7.12 (d, 4H) 7.33 (dd, J = 7.70, 3.47 Hz, 2H) 7.50 (d, J = 8.13 Hz, 4H) 9.95 (s, 2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

20

30

## 【0453】

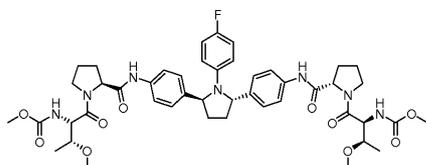
(実施例8)

ジメチル(2S,2S,3R,3R)-1,1-((2S,2S)-2,2-((4,4-((2S,5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

## 【0454】

## 【化255】

40



実施例7からの生成物を、ヘキサン:(1:1IPA:EtOH)の1:3混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、溶出した二つの立体異性体のうちの最初のものであった。<sup>1</sup>H

50

NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 1.13 (d, J = 6.18 Hz, 6 H) 1.64 (d, J = 5.64 Hz, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 4 H) 1.95 - 2.04 (m, 2 H) 2.10 - 2.19 (m, 2 H) 3.25 (s, 6 H) 3.44 - 3.48 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.62 - 3.71 (m, 2 H) 3.79 - 3.87 (m, 2 H) 4.26 (t, J = 7.75 Hz, 2 H) 4.41 (dd, J = 7.92, 4.99 Hz, 2 H) 5.16 (d, J = 6.51 Hz, 2 H) 6.20 (dd, J = 9.16, 4.39 Hz, 2 H) 6.78 (t, J = 8.89 Hz, 2 H) 7.13 (d, J = 8.57 Hz, 4 H) 7.34 (d, J = 7.92 Hz, 2 H) 7.50 (d, J = 8.57 Hz, 4 H) 9.95 (s, 2 H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

10

【0455】

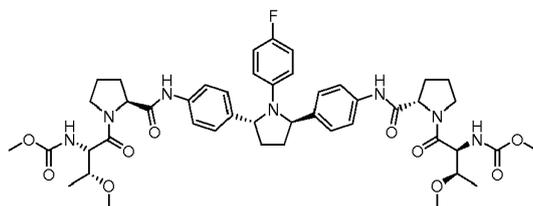
(実施例9)

ジメチル(2S, 2S, 3R, 3R)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メトキシ-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0456】

【化256】

20



実施例7からの生成物を、ヘキサン:(1:1 IPA:EtOH)の1:3混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、二つの溶出する立体異性体のうちの2番目であった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 1.12 (d, J = 6.18 Hz, 6 H) 1.64 (d, J = 5.64 Hz, 2 H) 1.82 - 1.93 (m, 4 H) 1.95 - 2.06 (m, 2 H) 2.10 - 2.21 (m, 2 H) 3.24 (s, 6 H) 3.42 - 3.48 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.61 - 3.73 (m, 2 H) 3.78 - 3.88 (m, 2 H) 4.26 (t, J = 7.75 Hz, 2 H) 4.41 (dd, J = 7.92, 4.99 Hz, 2 H) 5.16 (d, J = 6.18 Hz, 2 H) 6.20 (dd, 2 H) 6.78 (t, J = 8.89 Hz, 2 H) 7.13 (d, J = 8.46 Hz, 4 H) 7.33 (d, J = 7.81 Hz, 2 H) 7.49 (d, J = 8.46 Hz, 4 H) 9.95 (s, 2 H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1 nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

30

【0457】

(実施例10)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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)ジカーバメートおよび

40

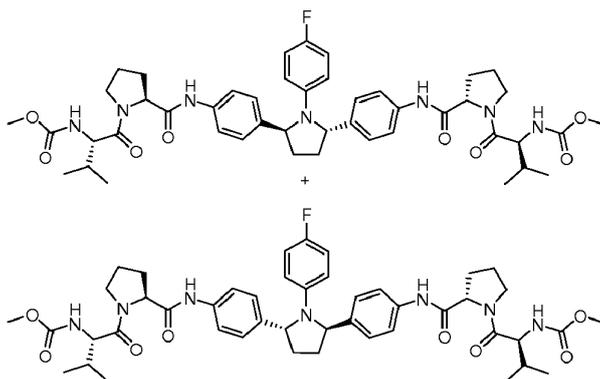
ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバ

50

メート

【0458】

【化257】



10

実施例 1 G からの生成物 (0.030 g、0.055 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.024 g、0.14 mmol) および HATU (0.052 g、0.14 mmol) の DMSO (0.3 mL) 中混合物にヒューニツヒ塩基 (0.024 mL、0.166 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 90 分間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を濃縮し、10% から 100% アセトニトリル / 0.1% TFA 水溶液の勾配を用いる半分取 C18 逆相カラムでの HPLC 精製を行った。トランス置換されたピロリジン異性体は溶出した二つの異性体のうちの最初のものであり、標題化合物がジアステレオマーの 1:1 混合物として得られた (9 mg、16%)。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.85 - 0.96 (m、12H) 1.64 (d、J = 5.75 Hz、2H) 1.82 - 1.92 (m、6H) 1.95 - 2.06 (m、2H) 2.08 - 2.20 (m、2H) 3.52 (s、6H) 3.57 - 3.68 (m、2H) 3.74 - 3.86 (m、J = 5.86 Hz、2H) 4.02 (t、J = 8.35 Hz、2H) 4.42 (dd、J = 7.92、4.88 Hz、2H) 5.16 (d、J = 6.18 Hz、2H) 6.20 (dd、J = 9.16、4.39 Hz、2H) 6.77 (t、J = 8.89 Hz、2H) 7.12 (dd、J = 8.51、1.68 Hz、4H) 7.31 (dd、J = 8.24、3.36 Hz、2H) 7.50 (d、J = 7.26 Hz、4H) 9.99 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

20

30

【0459】

(実施例 11)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

40

【0460】

【化258】



実施例 1 G からの生成物 (0.030 g、0.055 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.024 g、0.14 mmol) およ

50

びHATU(0.052g、0.14mmol)のDMSO(0.3mL)中混合物にヒューニツヒ塩基(0.024mL、0.166mmol)を加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を濃縮し、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行った。シス置換されたピロリジン異性体は溶出した二つの異性体のうちの2番目のものであり、標題化合物を与えた(11mg、20%)：<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz、DMSO-D6) ppm 9.35(s、2H) 8.26(s、2H) 7.77-7.83(m、4H) 7.68-7.73(m、4H) 7.01(t、J=8.95Hz、2H) 6.61-6.71(m、2H) 6.23(d、J=8.35Hz、2H) 4.87-4.97(m、2H) 4.67-4.78(m、2H) 4.42-4.52(m、2H) 3.99-4.09(m、2H) 3.87-3.97(m、2H) 3.84(s、6H) 1.22(dd、J=6.78、2.11Hz、6H) 1.15(dd、J=6.72、2.06Hz、6H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0461】

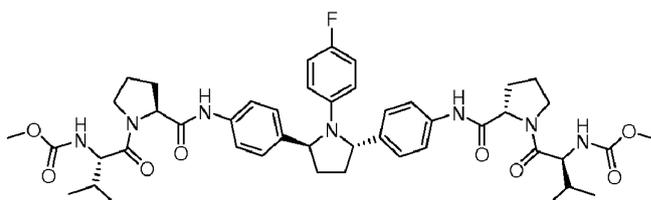
(実施例12)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

【0462】

【化259】



実施例10からの生成物を、ヘキサン(2:1 2-PrOH:EtOH)の1:1混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.84-0.97(m、12H) 1.64(d、J=5.64Hz、2H) 1.88(s、6H) 1.95-2.05(m、2H) 2.08-2.19(m、2H) 3.52(s、6H) 3.58-3.66(m、2H) 3.76-3.85(m、2H) 4.02(t、J=8.51Hz、2H) 4.42(dd、J=8.02、4.88Hz、2H) 5.15(d、J=6.51Hz、2H) 6.20(dd、J=9.16、4.39Hz、2H) 6.78(t、J=8.89Hz、2H) 7.13(d、J=8.46Hz、4H) 7.31(d、J=8.35Hz、2H) 7.50(d、J=8.46Hz、4H) 9.99(s、2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0463】

(実施例13)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

10

20

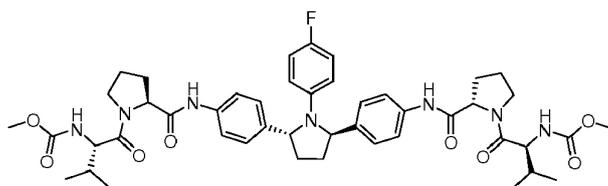
30

40

50

【 0 4 6 4 】

【 化 2 6 0 】



実施例 10 からの生成物を、ヘキサン：(2 : 1 2 - P r O H : E t O H) の 1 : 1 10  
 混合物で溶離を行うキラルパック AD - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーに  
 よって分離した。標題化合物は、二つの立体異性体の 2 番目のものとして溶出した。<sup>1</sup> H  
 NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.82 - 0.97 (m、12 H)  
 1.65 (d、2 H) 1.80 - 2.05 (m、8 H) 2.08 - 2.20 (m、2 H)  
 3.52 (s、6 H) 3.57 - 3.68 (m、2 H) 3.76 - 3.87 (m、2 H)  
 4.01 (t、2 H) 4.42 (dd、2 H) 5.16 (d、J = 6.40 Hz、2 H)  
 6.20 (dd、J = 9.22、4.45 Hz、2 H) 6.77 (t、J = 8.95 Hz  
 、2 H) 7.12 (d、J = 8.57 Hz、4 H) 7.30 (d、J = 8.35 Hz、2  
 H) 7.50 (d、J = 8.46 Hz、4 H) 9.98 (s、2 H)。標題化合物は、5 20  
 % FBS 存在下での HCV 1b - Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の E  
 C<sub>50</sub> 値を示した。

【 0 4 6 5 】

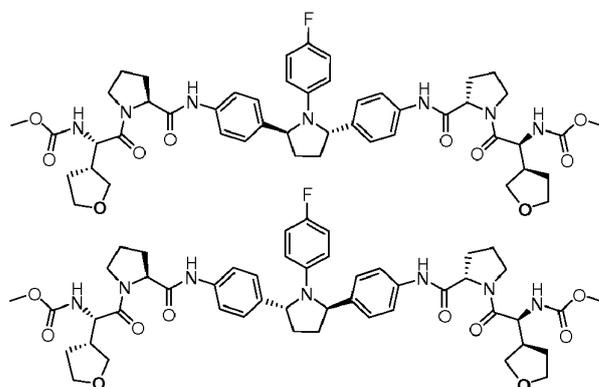
( 実施例 14 )

ジメチル (1S, 1S) - 2, 2 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 -  
((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(  
4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン  
- 2, 1 - ジイル))ビス(2 - オキソ - 1 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル  
)エタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル (1S, 1S) - 2, 2 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 -  
((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(  
4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン  
- 2, 1 - ジイル))ビス(2 - オキソ - 1 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル  
)エタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

【 0 4 6 6 】

【 化 2 6 1 】



実施例 5C からの生成物 (0.013 g、0.024 mmol)、HATU (0.02  
 275 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 (0.0107 g、0.053 mmol  
 1) の DMSO (0.200 mL) 中混合物にヒューニツヒ塩基 (0.013 mL、0. 50

0.72 mmol)を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、水に投入し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮し、粗取得物を10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムで精製して、標題化合物を得た(6.9 mg、収率28%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.61 - 1.77 (m、4H) 1.80 - 1.94 (m、6H) 1.93 - 2.06 (m、2H) 2.08 - 2.21 (m、2H) 3.44 (dd、J = 8.46、6.29 Hz、2H) 3.53 (s、6H) 3.56 - 3.68 (m、8H) 3.68 - 3.77 (m、2H) 3.80 - 3.90 (m、2H) 4.23 (t、J = 8.84 Hz、2H) 4.43 (dd、J = 8.02、4.77 Hz、2H) 5.16 (d、J = 6.29 Hz、2H) 6.20 (dd、J = 9.11、4.45 Hz、2H) 6.77 (t、J = 8.95 Hz、2H) 7.13 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.60 (d、J = 7.92 Hz、2H) 9.98 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1 nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

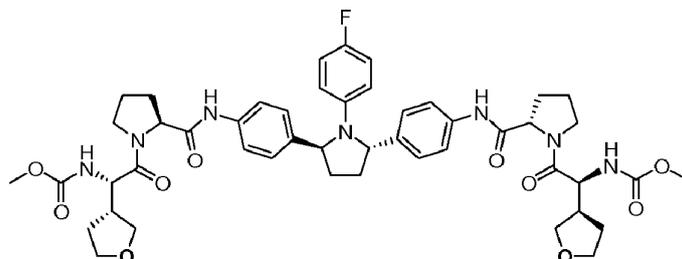
【0467】

(実施例15)

ジメチル(1S, 1S)-2,2-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0468】

【化262】



実施例14からの生成物を、ヘキサン:(1:1 2-PrOH:EtOH)の2:3混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出した。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.59 - 1.78 (m、4H) 1.79 - 1.94 (m、6H) 1.94 - 2.05 (m、2H) 2.09 - 2.23 (m、J = 5.10 Hz、2H) 3.44 (dd、J = 8.35、6.40 Hz、2H) 3.53 (s、6H) 3.57 - 3.73 (m、8H) 3.71 - 3.80 (m、2H) 3.81 - 3.89 (m、2H) 4.23 (t、J = 8.78 Hz、2H) 4.43 (dd、J = 7.97、4.83 Hz、2H) 5.16 (d、J = 6.07 Hz、2H) 6.16 - 6.24 (m、2H) 6.78 (t、J = 8.89 Hz、2H) 7.13 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.46 Hz、4H) 7.60 (d、J = 8.02 Hz、2H) 9.98 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0469】

(実施例16)

ジメチル(1S, 1S)-2,2-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(2-オキソ-1-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)エタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

10

20

30

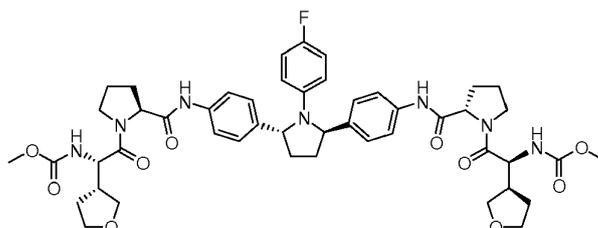
40

50

)エタン - 2 , 1 - ジイル)ジカーバメート

【0470】

【化263】



10

実施例14からの生成物を、ヘキサン：(1:1 2-PrOH:EtOH)の2:3混合物で溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、二つの立体異性体の2番目のものとして溶出した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.61-1.77(m、4H) 1.80-1.94(m、6H) 1.93-2.06(m、2H) 2.08-2.21(m、2H) 3.44(dd、J=8.46、6.29Hz、2H) 3.53(s、6H) 3.56-3.68(m、8H) 3.68-3.77(m、2H) 3.80-3.90(m、2H) 4.23(t、J=8.84Hz、2H) 4.43(dd、J=8.02、4.77Hz、2H) 5.16(d、J=6.29Hz、2H) 6.20(dd、J=9.11、4.45Hz、2H) 6.77(t、J=8.95Hz、2H) 7.13(d、J=8.57Hz、4H) 7.50(d、J=8.57Hz、4H) 7.60(d、J=7.92Hz、2H) 9.98(s、2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

20

【0471】

(実施例17)

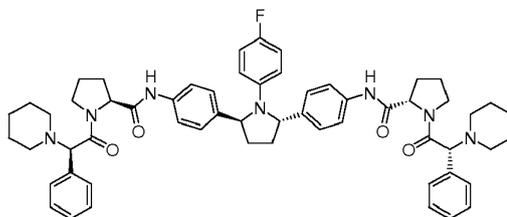
(R,2S,2S)-N,N-(4,4-((2S,5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1-(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド)および

(R,2S,2S)-N,N-(4,4-((2R,5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(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)

30

【0472】

【化264】



40

(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)酢酸TFA塩(0.0455mg、0.137mmol)、実施例1Gからの生成物(0.030g、0.055mmol)およびHATU(0.0526g、0.138mmol)のDMSO(0.300mL)中混合物にヒューニツヒ塩基(0.029.0mL、0.166mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物について、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行った(8.3mg、11%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400

50

MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.20 - 1.42 (m, 4H) 1.61 - 2.02 (m, 16H) 2.62 - 2.81 (m, 4H) 3.01 - 3.23 (m, J = 9.32 Hz, 4H) 3.87 - 3.98 (m, 2H) 4.40 - 4.47 (m, J = 8.24 Hz, 2H) 5.14 - 5.24 (m, 2H) 5.50 (d, J = 8.78 Hz, 2H) 6.23 (dd, J = 8.89, 4.34 Hz, 2H) 6.75 - 6.84 (m, 2H) 7.16 (d, J = 7.81 Hz, 4H) 7.48 - 7.59 (m, 12H) 7.62 (d, J = 3.69 Hz, 4H) 9.89 (s, 2H) 10.17 (s, 2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1 nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

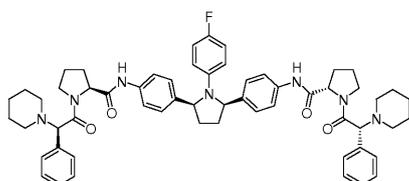
【0473】

(実施例18)

(R, 2S, 2S) - N, N - (4, 4 - ((2S, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(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)

【0474】

【化265】



(R) - 2 - フェニル - 2 - (ピペリジン - 1 - イル)酢酸TFA塩(0.0455 mg、0.137 mmol)、実施例1Gからの生成物(0.030 g、0.055 mmol)およびHATU(0.0526 g、0.138 mmol)のDMSO(0.300 mL)中混合物に、ヒューニツヒ塩基(0.029.0 mL、0.166 mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層をNaSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物について、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行った(8.7 mg、12%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 1.22 - 1.43 (m, 4H) 1.62 - 2.03 (m, J = 80.02 Hz, 16H) 2.08 - 2.18 (m, 2H) 2.62 - 2.85 (m, 4H) 3.04 - 3.24 (m, 4H) 3.88 - 3.99 (m, 2H) 4.41 - 4.52 (m, 2H) 4.64 - 4.72 (m, 2H) 5.52 (d, J = 8.24 Hz, 2H) 6.36 (dd, J = 9.05, 4.50 Hz, 2H) 6.88 (t, J = 8.89 Hz, 2H) 7.41 - 7.68 (m, 18H) 9.89 (s, 2H) 10.23 (s, 2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0475】

(実施例19)

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

ト  
【0476】

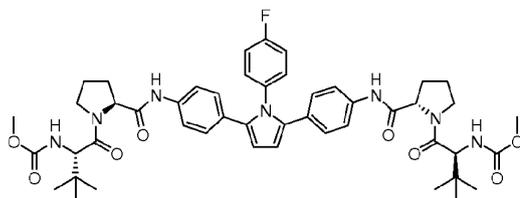
10

20

30

40

## 【化266】

実施例 19 A1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) - 1 H - ピロール

実施例 1 A からの生成物 ( 1 . 5 g 、 4 . 5 7 m m o l ) の酢酸 ( 2 2 . 8 5 m L ) 中スラリーに、4 - フルオロアニリン ( 4 . 3 3 m L 、 4 5 . 7 m m o l ) を加えた。混合物を加熱して 7 0 ° C として 2 4 時間経過させた。冷却して室温とした後、混合物を水およびエーテルで希釈し、高撹拌し、濾過し、乾燥させて、標題化合物 1 . 6 7 g ( 9 1 % ) を得た。

## 【0477】

実施例 19 B4 , 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル ) ジア  
ニリン

実施例 1 9 A ( 1 . 0 1 7 g 、 2 . 4 9 6 m m o l ) のエタノール ( 1 5 m L ) および T H F ( 1 5 m L ) 中溶液に鉄粉末 ( 0 . 8 3 6 g 、 1 4 . 9 8 m m o l ) と次に塩化アンモニウム ( 0 . 4 0 1 g 、 7 . 4 9 m m o l ) および水 ( 3 . 7 5 m L ) を加えた。反応混合物を 4 5 分間還流した。スラリーをセライトで濾過し、エタノールで洗浄し、合わせた濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー ( 3 0 % から 5 0 % E t O A c : ヘキサンの勾配溶離 ) によって精製して、標題化合物 1 . 0 9 g ( 7 7 % ) を得た。

## 【0478】

実施例 19 C2 , 2 - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 , 5 -  
ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ジ  
ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - t e r t - ブチル

実施例 1 9 B ( 1 . 0 9 g 、 3 . 1 7 m m o l ) の D M F ( 1 5 . 8 7 m L ) 中溶液に室温で、H A T U ( 2 . 6 6 g 、 6 . 9 8 m m o l ) 、 ( S ) - 1 - ( t e r t - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 . 5 0 3 g 、 6 . 9 8 m m o l ) およびヒューニツヒ塩基 ( 2 . 2 1 8 m L 、 1 2 . 7 0 m m o l ) を加えた。撹拌を終夜続けた。混合物を水と E t O A c との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー ( 2 0 % から 5 0 % E t O A c / ヘキサンの勾配溶離 ) によって精製した。MS ( E S I ; M + H ) m / z = 7 3 8 。

## 【0479】

実施例 19 D( 2 S , 2 S ) - N , N - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H -  
ピロール - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ジピロリジン - 2 - カルボキ  
サミド

C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 2 . 0 m L ) 中の実施例 1 9 C からの生成物 ( 1 0 0 m g 、 0 . 1 3 6 m m o l ) に、T F A ( 1 . 0 m L ) を加え、反応液を 1 時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物を水と 2 5 % I P A - C H C l <sub>3</sub> との間で分配し、N a H C O <sub>3</sub> で中和した。有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を白色固体として得て、それ以上精製せずに用いた。MS ( D C I ; M + H ) m / z = 5 3 8 。

## 【0480】

実施例 19 Eジメチル ( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 -

10

20

30

40

50

(1 - (4 - フルオロフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン) ビス(アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

実施例 19D からの生成物 (0.073 g、0.136 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 mL) 中混合物に室温で、ヒューニツヒ塩基 (0.070 mL、0.407 mmol) を加えた。次に、それに (S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - 酪酸 (0.054 g、0.285 mmol) と次に HATU (0.114 g、0.299 mmol) を加えた。混合物を 2 時間攪拌し、次に飽和  $\text{NaHCO}_3$  で洗浄し、有機相を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィー (0% から 3%  $\text{MeOH} - \text{CH}_2\text{Cl}_2$  の 1% 勾配溶離) によって精製して、所望の化合物を明黄褐色固体として得た。MS (ESI;  $M+H$ )  $m/z = 881$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 0.96 (s、18H)、1.81 - 1.89 (m、4H)、1.95 - 2.00 (m、2H)、2.11 - 2.16 (m、2H)、3.53 (s、6H)、3.61 - 3.65 (m、2H)、3.75 - 3.79 (m、2H)、4.20 (d、 $J = 8.85$  Hz、2H)、4.39 - 4.42 (m、2H)、6.39 (s、2H)、6.96 (d、 $J = 8.69$  Hz、4H)、7.07 - 7.10 (m、4H)、7.17 (dd、 $J = 8.70$ 、8.70 Hz、2H)、7.41 (d、 $J = 8.70$  Hz、4H)、10.01 (br s、2H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b - Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の  $\text{EC}_{50}$  値を示した。

【0481】

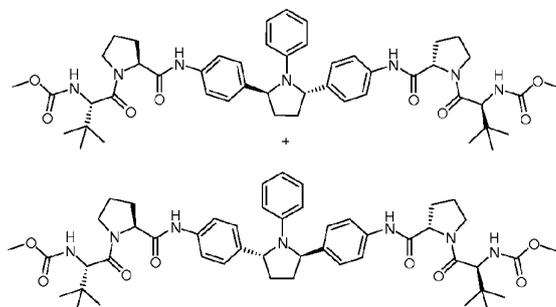
(実施例 20)

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート および

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

【0482】

【化267】



実施例 20A

2, 5 - ビス(4 - ニトロフェニル) - 1 - フェニルピロリジン

実施例 1C からの生成物 (50 mg、0.102 mmol) およびアニリン (0.2 mL、2.19 mmol) の混合物を室温で 48 時間攪拌した。混合物を 1N  $\text{HCl}$  水溶液と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0% から 50% 酢酸エチル/ヘキサン 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た。標題化合物を黄色固体として得た (19 mg、48%)。

10

20

30

40

50

## 【0483】

## 実施例20B

2,2 - (4,4 - (1 - フェニルピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S,2S) - tert - ブチル

実施例20Aからの生成物(19mg、0.049mmol)を、実施例1Eに記載の条件で処理した。粗生成物を、実施例1Fに記載の条件で処理して標題化合物を得た(33mg、93%)。

## 【0484】

## 実施例20C

ジメチル(2S,2S) - 1,1 - ((2S,2S) - 2,2 - (4,4 - ((2S,5S) - 1 - フェニルピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S,2S) - 1,1 - ((2S,2S) - 2,2 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - フェニルピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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20Bからの生成物(30mg、0.041mmol)を、実施例1Gに記載の条件で処理し、粗生成物を、実施例1Hに記載の条件で処理した。粗生成物について、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行った。トランス置換されたピロリジン異性体は溶出した二つの異性体のうちの最初のものであり、標題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として与えた(7mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.95(d、J = 5.31Hz、18H) 1.59 - 1.67(m、2H) 1.79 - 1.91(m、4H) 1.91 - 2.02(m、2H) 2.08 - 2.17(m、2H) 3.52(s、6H) 3.58 - 3.68(m、2H) 3.71 - 3.82(m、2H) 4.19(d、J = 9.00Hz、2H) 4.42(dd、2H) 5.17(d、J = 5.64Hz、2H) 6.24(d、J = 8.35Hz、2H) 6.39(t、J = 7.37Hz、2H) 6.90(t、J = 7.92Hz、2H) 7.07(d、2H) 7.11(d、4H) 7.48(d、J = 8.24Hz、4H) 9.98(s、2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b - Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

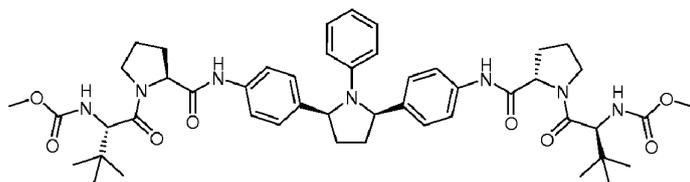
## 【0485】

(実施例21)

ジメチル(2S,2S) - 1,1 - ((2S,2S) - 2,2 - (4,4 - ((2S,5R) - 1 - フェニルピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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

## 【0486】

## 【化268】



実施例20Bからの生成物(30mg、0.041mmol)を、実施例1Gに記載の条件で処理し、粗生成物を、実施例1Hに記載の条件で処理した。粗生成物について、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆

10

20

30

40

50

相カラムでのHPLC精製を行った。シス置換されたピロリジン異性体は溶出した二つの異性体のうちの2番目のものであり、標題化合物を与えた(8.5 mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.96(d、J = 3.25 Hz、18H) 1.74 - 1.91(m、6H) 1.93 - 2.03(m、2H) 2.10 - 2.20(m、2H) 3.53(s、6H) 3.58 - 3.69(m、2H) 3.72 - 3.83(m、2H) 4.20(d、J = 8.89 Hz、2H) 4.45(dd、J = 7.97、5.37 Hz、2H) 4.68(t、J = 5.20 Hz、2H) 6.37(d、J = 8.24 Hz、2H) 6.56(t、J = 7.26 Hz、2H) 6.98(t、J = 7.92 Hz、2H) 7.07(d、2H) 7.42(d、J = 8.02 Hz、4H) 7.58(d、J = 8.57 Hz、4H) 10.03(s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0487】

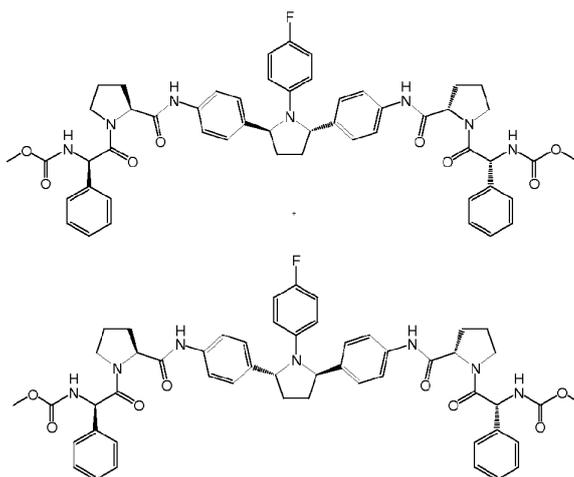
(実施例22)

ジメチル(1R, 1'R) - 2, 2' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - ((2S, 5S) - 1 - (4-フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1-ジイル))ビス(2-オキシ - 1-フェニルエタン - 2, 1-ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(1R, 1'R) - 2, 2' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - ((2R, 5R) - 1 - (4-フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1-ジイル))ビス(2-オキシ - 1-フェニルエタン - 2, 1-ジイル)ジカーバメート

【0488】

【化269】



(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸に代えて(R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸を用いた以外は、実施例5Cからの生成物(25 mg、0.046 mmol)を実施例5Dに記載の条件で処理して、標題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として得た(42 mg、48%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 9.83(s、2H) 7.67(d、J = 7.81 Hz、2H) 7.51 - 7.57(m、4H) 7.29 - 7.44(m、8H) 7.15(d、J = 8.46 Hz、4H) 6.74 - 6.83(m、2H) 6.17 - 6.28(m、J = 9.00、4.34 Hz、2H) 5.48(d、J = 7.81 Hz、2H) 5.12 - 5.24(m、1H) 4.33 - 4.43(m、J = 8.13 Hz、2H) 3.75 - 3.87(m、2H) 3.54(s、6H) 1.73 - 2.05(m、8H) 1.62 - 1

. 70 (m, 2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0489】

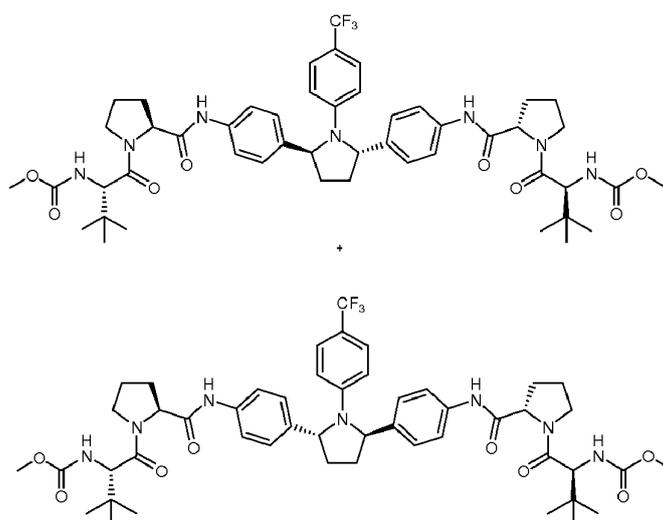
(実施例23)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0490】

【化270】



実施例23A

4,4-((2S, 5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジアニンおよび4,4-((2R, 5R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジアニン

4-フルオロアニリンに代えて4-(トリフルオロメチル)アニリンを用いた以外は、実施例1Cからの生成物(0.74g、1.5mmol)を実施例1Dに記載の条件で処理した。そうして得られた生成物を、実施例1Eに記載の条件で処理して、標題化合物をトランス置換されたピロリジン立体異性体のラセミ混合物として得た(0.10g、17%)。

【0491】

実施例23B

(2S, 2S)-N,N-((4,4-((2S, 5S)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ジピロリジン-2-カルボキサミドおよび(2S, 2S)-N,N-((4,4-((2R, 5R)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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23Aからの生成物(0.95g、0.24mmol)を、実施例1Fに記載の条件で処理して固体(0.166g、88%)を得て、それを4M HCl/1,4-ジオキサン(2mL)に溶かし、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。得られた混合

10

20

30

40

50

物を濃縮し、真空乾燥して、標題化合物のHCl塩を立体異性体の1:1混合物として得た。

## 【0492】

## 実施例23C

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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23Bからの生成物(58mg、0.083mmol)を、実施例1Hに記載の条件で処理して、標題化合物を無色固体として得た(30mg、39%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基)(400MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 10.03(s, 2H) 7.52(d, J = 8.46Hz, 4H) 7.25(d, J = 8.89Hz, 2H) 7.14(d, J = 7.48Hz, 4H) 7.06 - 7.11(m, 2H) 6.36(d, J = 8.35Hz, 2H) 5.23 - 5.33(m, 2H) 4.39 - 4.48(m, 2H) 4.21(d, J = 8.46Hz, 2H) 3.71 - 3.82(m, 2H) 3.58 - 3.69(m, 2H) 3.54(s, 6H) 2.08 - 2.21(m, 2H) 1.93 - 2.06(m, 2H) 1.76 - 1.94(m, 4H) 1.61 - 1.73(m, 2H) 0.96(m, 18H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b - Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

## 【0493】

## (実施例24)

ジメチル(2S, 2S, 3S, 3S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S, 3S, 3S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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

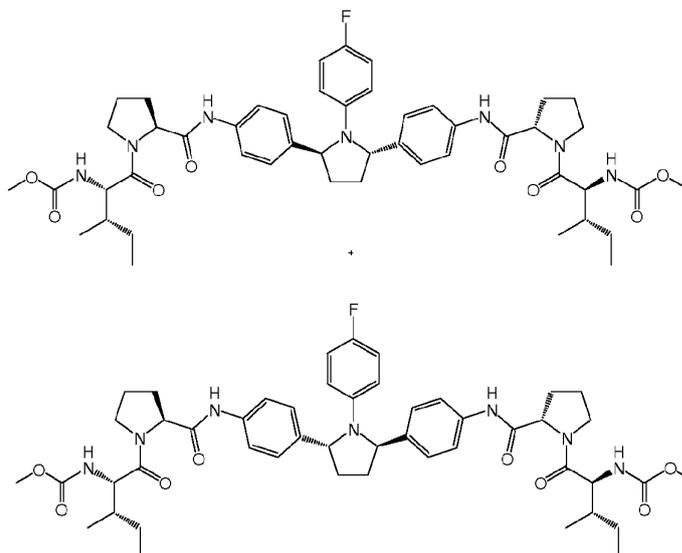
## 【0494】

10

20

30

## 【化 2 7 1】



10

(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(2S,3S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルペンタン酸(15.4mg、0.081mmol)を用いた以外は、実施例1Gからの生成物(20mg、0.037mmol)を、実施例1Hに記載の条件で処理した。標題化合物をシリカゲルクロマトグラフィー(0%から5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)後にジアステレオマーの1:1混合物(13.5mg、41%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 9.99(s, 2H) 7.50(dd, J=8.46, 1.52 Hz, 4H) 7.36(dd, J=8.35, 3.04 Hz, 2H) 7.13(dd, J=8.62, 1.79 Hz, 4H) 6.78(t, J=8.89 Hz, 2H) 6.20(dd, J=9.16, 4.39 Hz, 2H) 5.16(d, J=6.29 Hz, 2H) 4.43(dd, J=7.92, 4.77 Hz, 2H) 4.02-4.13(m, 2H) 3.77-3.89(m, 2H) 3.57-3.67(m, 2H) 3.52(s, 6H) 2.08-2.21(m, J=14.96 Hz, 2H) 1.94-2.05(m, 2H) 1.81-1.93(m, J=5.42 Hz, 4H) 1.60-1.79(m, 4H) 1.42-1.57(m, 2H) 1.04-1.18(m, 2H) 0.89(t, J=6.51 Hz, 6H) 0.76-0.85(m, 6H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

20

30

## 【0495】

(実施例25)

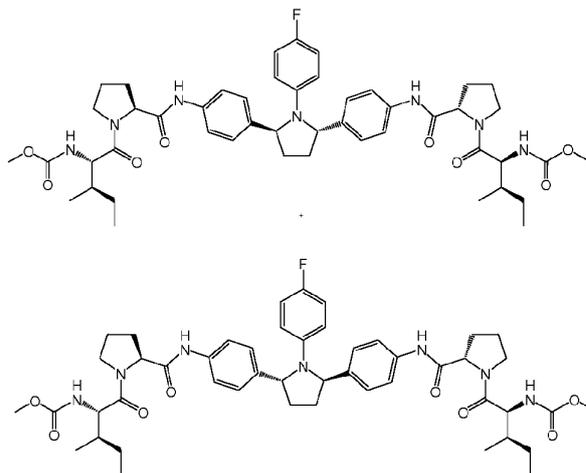
ジメチル(2S,2S,3R,3R)-1,1-((2S,2S)-2,2-(4,4-((2S,5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソペンタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよび

40

ジメチル(2S,2S,3R,3R)-1,1-((2S,2S)-2,2-(4,4-((2R,5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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-オキソペンタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

## 【0496】

## 【化272】



10

(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(2S,3R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルペンタン酸(19.2mg、0.102mmol)を用いた以外は、実施例1Gからの生成物(25mg、0.046mmol)を、実施例1Hに記載の条件で処理した。シリカゲルクロマトグラフィー(0%から5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)後に、標題化合物をジアステレオマーの1:1混合物として得た(20.5mg、50%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 9.96(s, 2H) 7.49(d, J = 8.35 Hz, 4H) 7.14(t, J = 7.43 Hz, 4H) 6.77(t, J = 8.89 Hz, 2H) 6.20(dd, J = 9.11, 4.45 Hz, 2H) 5.16(d, J = 6.40 Hz, 2H) 4.38-4.48(m, 2H) 4.18-4.28(m, 2H) 3.69-3.82(m, 2H) 3.55-3.64(m, 2H) 3.52(s, 6H) 2.09-2.20(m, 2H) 1.95-2.05(m, 2H) 1.72-1.95(m, 6H) 1.58-1.70(m, J = 5.64 Hz, 2H) 1.40-1.55(m, 2H) 1.06-1.18(m, 2H) 0.79-0.91(m, 12H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

20

30

## 【0497】

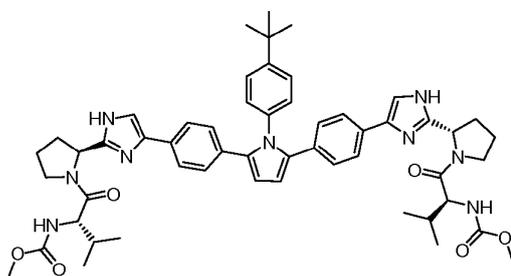
(実施例26)

ジメチル(2S,2S)-1,1-((2S,2S)-2,2-(4,4-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル))-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル)ビス(ピロリジン-2,1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

## 【0498】

## 【化273】

40



## 実施例26A

50

2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

窒素でバージした乾燥機乾燥 500 mL 3 頸フラスコに、オキサリルクロライド (5.32 mL、60.8 mmol) および脱水ジクロロメタン (125 mL) を加え、溶液を冷却して -78 とした。脱水 DMSO (7.30 mL、103 mmol) の脱水ジクロロメタン (25 mL) 中溶液を定圧滴下漏斗から 20 分間かけて滴下した。2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (9.41 g、46.8 mmol) の脱水ジクロロメタン (50 mL) 中溶液を定圧滴下漏斗から 20 分間かけて滴下し、反応混合物を -78 で 30 分間撹拌した。トリエチルアミン (32.6 mL、234 mmol) を注射器によって 5 分間かけて滴下し、粘稠白色混合物を氷水浴で 30 分間撹拌した。10% (重量/体積) クエン酸水溶液 (30 mL) で反応停止し、反応液を Et<sub>2</sub>O (550 mL) および 10% (重量/体積) クエン酸水溶液とともに分液漏斗に入れ、層を分離し、有機相を水およびブラインで洗浄した。有機相を無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、黄色油状物 (9.4 g) を得て、それを次の反応に直接用いた。

10

【0499】

実施例 26B2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 26A からの生成物 (20 g、100 mmol) をメタノール (50.2 mL) に溶かし、水酸化アンモニウム (50.2 mL) を加えた。この溶液に、グリオキサール (40% 水溶液; 24.08 mL、211 mmol) を 10 分間かけて滴下した。反応液を室温で終夜撹拌した。反応液を減圧下に濃縮し、水 50 mL で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮して黄褐色固体を得た。固体をエーテルで処理し、濃縮した。固体を 2 : 1 ジエチルエーテル : ヘキサン (150 mL) で磨砕して固体 17 g を得て、それを次の反応に直接用いた。

20

【0500】

実施例 26C2 - (4, 5 - ジブプロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 26B からの生成物 (12.05 g、50.8 mmol) のジクロロメタン (200 mL) 中溶液を冷却し (0)、それに N - プロモコハク酸イミド (108 mmol) を加えた。氷浴で 2 時間撹拌してから、濃縮し、酢酸エチル (250 mL) に溶かし、水 (150 mL で 3 回)、ブライン (100 mL で 1 回) で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して非常に暗色の残留物を得て、ジクロロメタン / ヘキサン (1 : 1) で追い出して褐色固体を得た (約 19 g)。固体をエーテル (約 100 mL) で磨砕し、濾過して、黄褐色固体を単離した (13.23 g、収率 65%)。

30

【0501】

実施例 26D2 - (5 - プロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル または 2 - (4 - プロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

冷却管およびガラス栓を取り付けた 1 リットル丸底フラスコ中、実施例 26C からの生成物 (6.25 g、15.82 mmol) をジオキサン (200 mL) および水 (200 mL) に溶かし、亜硫酸ナトリウム (22.38 g、174 mmol) の水 (200 mL) 中溶液を加え、マントルヒーターで 16 時間加熱還流した。反応液は赤色様 - 琥珀色の均一溶液であった。反応液を冷却して室温とし、ジオキサンおよび少量の水をロータリーエバポレータによって除去し、ジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出液をブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、2 : 1 ヘキサン / ジクロロメタン (100 mL) との共留去を行ってベージュ泡状物を得た (4.38 g)。泡状物をジクロロメタン (2 mL) に溶かし、ヘ

40

50

キサン(2 mL)を加え、溶液をカラムに負荷し、30%から80%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色固体として得た(3.48 g)。

【0502】

実施例 26 E

1,4-ビス(4-プロモフェニル)ブタン-1,4-ジオン

塩化亜鉛(II)(19.62 g、144 mmol)のベンゼン(108 mL)中溶液に、ジエチルアミン(11.16 mL、108 mmol)および2-メチルプロパン-2-オール(10.32 mL、108 mmol)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。2-プロモ-1-(4-プロモフェニル)エタノン(20.0 g、72 mmol)および1-(4-プロモフェニル)エタノン(21.48 g、108 mmol)を1回に加え、混合物を終夜(18時間)攪拌した。5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(500 mL)で反応停止し、高攪拌して生成物の沈澱を誘発し、それを真空濾過によって回収し、ベンゼン、水、メタノール、ジクロロメタンの順で洗浄した。生成物を真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た(11.15 g、収率39.1%)。

10

【0503】

実施例 26 F

2,5-ビス(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール

実施例 26 Eからの生成物(4.00 g、10.10 mmol)のトルエン(40 mL)中溶液に、4-tert-ブチルアニリン(1.81 g、12.12 mmol)と次にTFA(2.30 g、20.20 mmol)を加えた。混合物を加熱して110℃として2時間経過させた。混合物冷却して室温とし、水およびジエチルエーテルを加えた。15分間攪拌し、濾過し、水およびジエチルエーテルで洗浄し、乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た(4.61 g; 収率90%)。

20

【0504】

実施例 26 G

1-(4-tert-ブチルフェニル)-2,5-ビス(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1H-ピロール

実施例 26 Fからの生成物(2.32 g、4.56 mmol)のDMSO(26 mL)中溶液に室温で、ビス(ピナコラト)ジボラン(2.54 g、10.02 mmol)、酢酸カリウム(5.00 g、36.4 mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(dppf)(744 mg、0.91 mmol)を加えた。混合物を脱気し、加熱して85℃とした。4時間後、混合物を冷却して室温とし、ジクロロメタンで希釈し、水と次にブラインで洗浄した。有機相を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮した。残留物を20%酢酸エチル:ヘキサンに取り、短いシリカゲル層で濾過し(20%酢酸エチル:ヘキサンでの溶離)、濃縮して、標題化合物を明黄色固体として得た(1.62 g; 収率59%)。

30

【0505】

実施例 26 H

2,2-(4,4-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸(2S,2S)-tert-ブチル

実施例 26 Dからの生成物(664 mg、2.10 mmol)、実施例 26 Gからの生成物(1.48 g、2.45 mmol)、2M炭酸ナトリウム(1400 μL、2.80 mmol)およびPd(dppf)Cl<sub>2</sub>(51.2 mg、0.070 mmol)のDME(2800 μL)中混合物に対して、140℃で20分間マイクロ波照射を行った。混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。生成物を、30%から70%酢酸エチル:ヘキサンで溶離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物を得た(140 mg; 収率24%)。

40

50

## 【0506】

## 実施例26I

(2S, 2S) - 4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - (ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

実施例26Hからの生成物(135mg、0.164mmol)のジクロロメタン(2mL)中溶液に室温で、TFA(0.60mL)を加えた。3時間後、溶媒を除去し、残留物を水と25%イソプロピルアルコール:CHCl<sub>3</sub>との間で分配し、NaHCO<sub>3</sub>で中和した。有機相を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。残留物を次の反応で直接用いた(98mg; 収率96%)。

10

## 【0507】

## 実施例26J

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

実施例26Iからの生成物(98mg、0.158mmol)のDMF(2mL)中溶液に室温で、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(61mg、0.347mmol)、EDAC(66mg、0.347mmol)および1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(53mg、0.347mmol)を加えた。3時間後、混合物を酢酸エチルおよび水を用いて分液漏斗に移した。有機相を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー(0%から4%メタノール:ジクロロメタンの1%勾配溶離)によって精製して、所望物を明黄色固体として得た(70mg; 収率30%)。<sup>1</sup>H NMR(MeOH-d<sub>4</sub>; 400MHz): 7.55 - 7.30(m, 6H)、7.25 - 6.96(m, 8H)、6.45(s, 2H)、5.12(dd, J = 5.43, 5.43Hz, 2H)、4.20(d, J = 7.26Hz, 2H)、4.02 - 3.90(m, 2H)、3.85 - 3.80(m, 2H)、3.64(s, 6H)、2.36 - 1.93(m, 10H)、1.31(s, 9H)、0.97 - 0.86(m, 12H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

20

30

## 【0508】

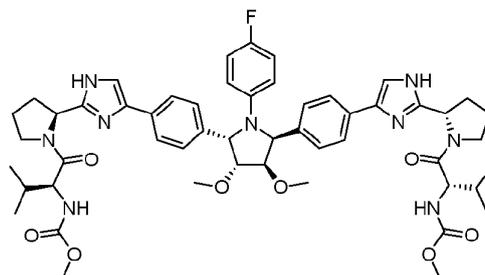
(実施例27)

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

## 【0509】

## 【化274】

40



## 実施例27A

(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 5 - ビス(4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - フル

50

オロフェニル)ピロリジン - 3, 4 - ジオール

3, 4 - O - イソプロピリデン - D - マントール ( 2 . 2 4 g、1 0 . 0 8 m m o l ) の 2 : 1 メタノール - ジクロロメタン ( 4 5 m L ) 中溶液をヨードベンゼンジアセテート ( 7 . 9 5 g、2 4 . 1 9 m m o l ) で処理し、次に室温で5時間攪拌した。混合物をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、残留物を 0 . 1 M 硫酸水溶液 ( 2 0 . 6 m L ) に溶かし、次に室温で18時間攪拌した。固体重炭酸ナトリウムを加えることで、混合物を pH 6 に調節した。混合物を 4 - フルオロアニリン ( 1 . 9 6 m L、2 0 . 1 6 m m o l )、4 - ブロモフェニルボロン酸 ( 3 . 6 4 g、1 8 . 1 4 m m o l ) および純粋エタノール ( 4 0 m L ) で順次処理した。混合物を油浴 ( 1 1 0 ) で加熱して20時間還流させた。暗褐色混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) に取り、水 ( 5 0 m L )、0 . 3 3 M 三塩基性リン酸カリウム水溶液 ( 5 0 m L で2回) およびブライン ( 5 0 m L ) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して暗赤色様 - 褐色油状物を得た。油状物をジクロロメタン - ヘキサンに溶かし、減圧下に濃縮し、真空乾燥して、暗褐色泡状物を得た。10%から15%酢酸エチル/ジクロロメタンの段階的勾配で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、純粋な生成物を黄色固体として得た ( 1 . 2 1 6 g、2 4 % )。

10

【 0 5 1 0 】

実施例 2 7 B

( 2 S, 3 R, 4 R, 5 S ) - 2, 5 - ビス ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン

20

窒素雰囲気下に、実施例 2 7 A の生成物 ( 2 3 7 m g、0 . 4 6 7 m m o l ) を THF ( 3 m L ) および DMF ( 1 m L ) の混合物に溶かし、冷却して 0 として。鉱油中 6 0 % 水素化ナトリウム分散品 ( 5 6 . 1 m g、1 . 4 0 2 m m o l ) を少量ずつ加え、混合物を 0 1 5 分間攪拌した。次に無希釈のヨードメタン ( 6 5 μ L、1 . 0 2 8 m m o l ) を加え、冷却浴を外し、反応液を室温で 1 4 . 5 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル ( 5 0 m L ) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 ( 2 5 m L )、水 ( 2 5 m L で2回) およびブライン ( 2 5 m L ) で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮した。黄色残留物を、30%ヘキサン/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を白色泡状物として得た ( 2 0 6 m g、8 2 % )。

30

【 0 5 1 1 】

実施例 2 7 C

( 2 S, 3 R, 4 R, 5 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ビス ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン

窒素パージしたフラスコに、実施例 2 7 B の生成物 ( 2 0 4 m g、0 . 3 8 1 m m o l )、ビス ( ピナコラト ) ジボロン ( 2 4 2 m g、0 . 9 5 3 m m o l )、酢酸カリウム ( 1 1 2 m g、1 . 1 4 3 m m o l ) および脱水ジオキサン ( 2 m L ) を入れた。混合物に窒素を30分間吹き込み、1, 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( II ) ジクロライドジクロロメタン錯体 ( 3 1 . 1 m g、0 . 0 3 8 m m o l ) を加え、混合物に再度窒素を5分間吹き込み、8 5 の油浴で6時間加熱した。セライト 5 4 5 の小さい床で反応液を真空濾過し、回収固体を5%メタノール/ジクロロメタンで十分に洗浄し、濾液を減圧下に濃縮し、残留物をジクロロメタン/ヘキサンで取って、黄褐色固体を得た。5%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物をサーモン色固体として得た ( 2 3 8 m g、9 9 % )。

40

【 0 5 1 2 】

実施例 2 7 D

2, 2 - ( 4, 4 - ( 4, 4 - ( ( 2 S, 3 R, 4 R, 5 S ) - 1 - ( 4 - フル

50

オロフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

窒素パージした5 mLマイクロ波管に実施例27Cの生成物(237 mg、0.377 mmol)、実施例26Dからの生成物(298 mg、0.941 mmol)および純粋エタノール(1.5 mL)およびトルエン(1.5 mL)の混合物を入れた。超音波処理して濁った橙赤色混合物を得て、1 M炭酸ナトリウム水溶液(0.941 mL、0.941 mmol)を加え、窒素を20分間吹き込んだ。1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体(30.8 mg、0.038 mmol)を加え、混合物に再度窒素を5分間吹き込み、反応管をアルミニウム圧着キャップで密閉し、マイクロ波リアクターで攪拌しながら100 °Cにて1時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、酢酸エチル(75 mL)で希釈し、水(25 mLで2回)およびブライン(25 mL)で洗浄し、有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して暗黄色固体を得た。4%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を黄色固体として得た(221 mg、69%)。

【0513】

実施例27E

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

実施例27Dの生成物(147.5 mg、0.174 mmol)の脱水ジクロロメタン(2 mL)中溶液を窒素下にTFA(1 mL)で処理し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、1:10ジクロロメタン - ヘキサンで追い出して(50 mLで3回)、淡黄色固体を得た(193 mg)。固体のTFA塩を脱水メタノール(15 mL)に溶かし、乾燥アンバーライト(Amberlite)IRA-400(OII)樹脂(1.66 g、湿った樹脂(Supelco)10 gを脱イオン水(25 mLで3回)およびメタノール(25 mLで3回)で洗浄し、次に真空乾燥しておいたもの)で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物を真空濾過し、回収した樹脂をメタノールで十分に洗浄し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、残留物を1:10ジクロロメタン - ヘキサンで追い出して、標題化合物を明黄色固体として得た(94 mg、0.145 mmol、83%)。

【0514】

実施例27F

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル)) ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

乾燥機乾燥した丸底フラスコ中、窒素下に実施例27Eの生成物(92 mg、0.142 mmol)をDMF(1 mL)およびDMSO(1 mL)の混合物に溶かし、溶液を冷却して0 °Cとした。(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(53.5 mg、0.305 mmol)、EDAC(61.1 mg、0.312 mmol)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(47.8 mg、0.312 mmol)およびN - メチルモルホリン(47 μL、0.426 mmol)をこの順に加えた。冷却浴を外し、室温で15時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(25 mL)、水(25 mLで2回)およびブライン(25 mL)で洗浄した。有機相を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮した。5%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を淡黄色固体として得た(7

10

20

30

40

50

8 mg、56%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.86 (dd, J = 17.67, 6.72 Hz, 12H), 0.97 - 1.37 (m, 3H), 1.41 - 2.29 (m, 11H), 3.53 (s, 6H), 3.69 - 3.86 (m, 4H), 4.04 (q, J = 8.02 Hz, 2H), 4.12 - 4.23 (m, 2H), 5.07 (d, J = 3.80 Hz, 2H), 5.35 - 5.48 (m, 2H), 6.31 (dd, J = 9.16, 4.39 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 8.89 Hz, 2H), 7.12 - 7.71 (m, 12H), 11.53 - 12.31 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 963 (M+H)<sup>+</sup>。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

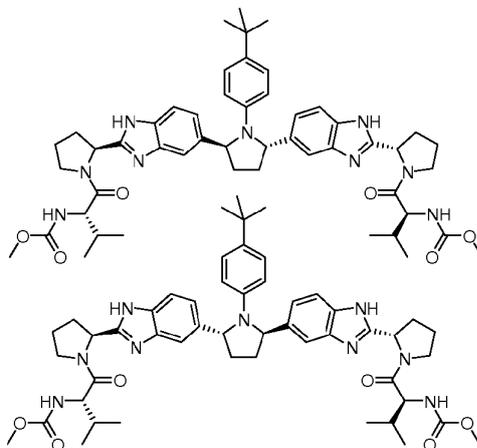
【0515】

(実施例28)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2R, 5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート  
 およびジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0516】

【化275】



実施例28A

1,4-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオン

塩化亜鉛(27.4 g、201 mmol)、ジエチルアミン(15.6 mL、151 mmol)およびt-ブタノール(14.4 mL、151 mmol)を、室温で窒素雰囲気下にて、ベンゼン(151 mL)中で合わせ、2時間攪拌した。1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン(30.1 g、151 mmol)および2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン(28 g、101 mmol)を加えた。混合物を20時間高攪拌し、固体生成物を濾過によって回収し、ベンゼン、水、メタノールおよびジクロロメタンで洗った。固体を真空乾燥機で乾燥させた。

【0517】

実施例28B

1,4-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオール

実施例28Aの生成物(5.75 g、14.48 mmol)を室温でエタノール(150 mL)に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム(1.21 g、31.9 mmol)を少量ずつ5分間かけて加えた。溶液を70℃で1時間加熱し、冷却して室温とし、水で反応停止

10

20

30

40

50

し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮乾固させて、オフホワイト固体 4.81 g (83%) を得た。

【0518】

実施例 28C

ジメタンスルホン酸 1, 4 - ビス ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ブタン - 1, 4 - ジイル

実施例 28B の生成物 ( 4.81 g, 11.99 mmol ) およびトリエチルアミン ( 5.85 mL, 42.0 mmol ) を室温でジクロロメタン ( 80 mL ) に溶かし、メタンスルホニルクロライド ( 2.34 mL, 30.0 mmol ) を 10 分間かけて滴下した。得られた溶液を 2 時間攪拌し、濃縮乾固させ、次の段階で直接用いた。

10

【0519】

実施例 28D

1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 2, 5 - ビス ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ピロリジン

実施例 28C からの生成物 ( 6.6 g, 11.84 mmol ) を DMF ( 30 mL ) 中でスラリーとし、4 - t - ブチルアニリン ( 18.7 mL, 118 mmol ) を加え、溶液を 55 で 2 時間加熱し、冷却し、水に投入し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮し、残留物を 0% から 5% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離を行うシリカゲル 120 g カラムでのクロマトグラフィーによって精製して、粘稠油状物 4.41 g ( 72% ) を得た。

20

【0520】

実施例 28E

4, 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( N - ( 4 - メトキシベンジル ) - 2 - ニトロアニリン )

実施例 28D からの生成物 ( 4.41 g, 8.57 mmol ) を無希釈で p - メトキシベンジルアミン ( 8.93 mL, 68.6 mmol ) と合わせ、145 で 1 時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を 0.5 M HCl、次に NaHCO<sub>3</sub> 溶液、次にブラインで洗浄し、濃縮し、0% から 50% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離を行う 80 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、橙赤色泡状固体 4.13 g ( 67% ) を得た。

30

【0521】

実施例 28F

4, 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( N1 - ( 4 - メトキシベンジル ) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン )

実施例 28E からの生成物 ( 2 g, 2.79 mmol ) を THF ( 15 mL )、エタノール ( 15 mL ) および酢酸エチル ( 5 mL ) の混合物に溶かし、酸化白金 ( 0.254 g, 1.12 mmol ) を THF スラリーによって加えた。フラスコを排気し、窒素で 2 回パージし、排気し、水素風船に開放した。混合物を室温で 20 時間攪拌し、セライトで濾過し、濃縮し、0% から 40% 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶離を行う 80 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、トランス生成物の第 1 のピーク 0.508 g ( 28% ) を得た。

40

【0522】

実施例 28G

2, 2 - ( 5, 5 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( 2 - ( 4 - メトキシベンジルアミノ ) - 5, 1 - フェニレン ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキソメチレン ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2S, 2S ) - tert - ブチル

実施例 28F からの生成物 ( 0.422 g, 0.643 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 0.674 mL, 3.86 mmol ) を、室温で DMSO ( 6 mL ) に溶かし、S - Boc - プロリン ( 0.319 g, 1.48 mmol ) 次に HATU ( 0.

50

514 g、1.35 mmol) で処理した。溶液を室温で1時間攪拌し、水で希釈し、固体生成物を濾去し、0%から50%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う40 gカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体0.565 g (84%) を得た。

【0523】

実施例 28 H

2, 2 - (5, 5 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (2 - アミノ - 5, 1 - フェニレン) ビス (アザネジイル) ビス (オキソメチレン) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S, 2 S) - tert - ブチル

実施例 28 G からの生成物 (0.565 g、0.538 mmol) を、室温でジクロロメタン (5 mL) および水 (0.25 mL) に溶かし、DDQ (0.244 g、1.076 mmol) を少量ずつ2分間かけて加えた。混合物を重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮し、0%から15%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う40 gカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体0.355 g (81%) を得た。

【0524】

実施例 28 I

2, 2 - (5, 5 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) 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 (2S, 2 S) - tert - ブチル

実施例 28 H からの生成物を無希釈の酢酸 (3 mL) に溶かし、72 で2時間加熱した。溶液を濃縮し、水に投入し、重炭酸ナトリウムでpHを約7から8に調節した。生成物をジクロロメタンで抽出し、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40 gカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、明黄色固体0.185 g (55%) を得た。

【0525】

実施例 28 J

(S) - 5, 5 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール)

実施例 28 I からの生成物 (0.204 g、0.264 mmol) を室温でTHF (2 mL) に溶かし、4 M塩酸/ジオキサン (2 mL) で処理した。混合物を濃縮乾固させ、次の段階で直接用いた。

【0526】

実施例 28 K

ジメチル (2S, 2 S) - 1, 1 - ((2S, 2 S) - 2, 2 - (5, 5 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) 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 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカーバメート  
およびジメチル (2S, 2 S) - 1, 1 - ((2S, 2 S) - 2, 2 - (5, 5 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) 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 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカーバメート

実施例 28 J からの生成物 (0.150 g、0.261 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.365 mL、2.09 mmol) を室温でDMSO (3 mL) に溶かし、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (0.105 g、0.601 mmol) 次にHATU (0.204 g、0.536 mmol) で処理した。溶液を室温で1時間攪拌し、水で希釈し、固体生成物を濾去し、0%から8%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う12 gカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィ

10

20

30

40

50

ーによって精製して、黄色固体 0.143 g (60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.75 - 0.92 (m、12H) 1.07 (s、9H) 1.64 - 1.76 (m、2H) 1.85 - 2.04 (m、6H) 2.12 - 2.26 (m、4H) 2.43 (dd、J = 7.75、4.07 Hz、2H) 3.53 (s、6H) 3.76 - 3.87 (m、4H) 4.04 (dd、J = 11.49、6.51 Hz、2H) 5.12 (t、J = 7.59 Hz、2H) 5.35 (d、J = 3.25 Hz、2H) 6.25 (d、J = 8.46 Hz、2H) 6.85 - 6.96 (m、2H) 7.07 (t、J = 7.97 Hz、2H) 7.19 (s、1H) 7.28 (d、J = 8.35 Hz、3H) 7.38 (dd、J = 8.19、1.90 Hz、1H) 7.46 (d、J = 8.13 Hz、1H) 11.97 - 12.09 (m、2H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

10

## 【0527】

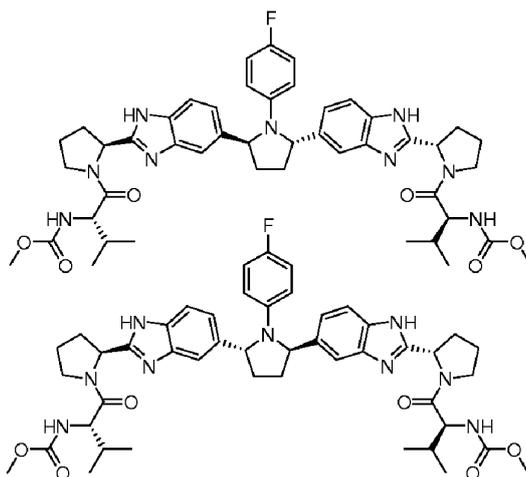
(実施例 29)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよびジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

20

## 【0528】

【化276】



30

実施例 29A

2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン

40

実施例 28C からの生成物 (2.9 g、5.2 mmol) および 4-フルオロアニリン (5.0 mL、52.0 mmol) を無希釈で合わせ、45 °C で 20 時間加熱し、冷却し、水に投入し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を濃縮し、残留物を、0% から 5% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行う 120 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、粘稠油状物 0.59 g (24%) を得た。

## 【0529】

実施例 29B

4,4-((1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(N-(4-メトキシベンジル)-2-ニトロアニリン))

50

実施例 29 A からの生成物 (0.88 g、1.86 mmol) を 4 - メトキシベンジルアミン (3.64 mL、28.0 mmol) と合わせ、マイクロ波リアクターにおいて 145 で 1 時間加熱した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、0% から 60% 酢酸エチル / ヘキサンで溶離を行う 330 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、橙赤色泡状物固体 0.79 g (62%) を得た。

## 【0530】

実施例 29 C

4, 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(2 - ニトロアニリン)

実施例 29 B からの生成物 (0.78 g、1.15 mmol) を室温でジクロロメタン (10 mL) に溶かし、TFA (1.8 mL、23.0 mmol) で 3 時間処理した。残留物を濃縮し、ジクロロメタンと重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。有機層を濃縮し、ジクロロメタンで溶離を行う 40 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、トランス異性体 0.218 g (43%) を得た。

## 【0531】

実施例 29 D

4, 4 - (1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ジベンゼン - 1, 2 - ジアミン

実施例 29 C からの生成物 (0.218 g、0.50 mmol) を DMF (5 mL) に溶かし、酸化白金 (0.226 g、0.99 mmol) を THF スラリーによって加えた。フラスコを排気し、窒素で 2 回パージし、排気しおよび水素風船に対して開放した。混合物を室温で 20 時間攪拌した。その溶液を精製せずに次の段階に用いた。

## 【0532】

実施例 29 E

2, 2 - (5, 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(2 - アミノ - 5, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

粗実施例 29 D からの生成物の DMF 溶液を、ジイソプロピルエチルアミン (0.296 mL、1.70 mmol) および S - Boc - プロリン (0.192 g、0.89 mmol) と次に HATU (0.322 g、0.85 mmol) で処理した。溶液を室温で 1.5 時間攪拌し、水で希釈し、固体生成物を濾去し、0% から 3% メタノール / ジクロロメタンで溶離を行う 12 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体 0.235 g (72%) を得た。

## 【0533】

実施例 29 F

2, 2 - (5, 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)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(2S, 2S) - tert - ブチル

実施例 29 E からの生成物を無希釈の酢酸 (2 mL) に溶かし、60 で 1 時間加熱した。溶液を濃縮し、水に投入し、重炭酸ナトリウムによって pH を約 7 から 8 に調節した。生成物をジクロロメタンで抽出し、濃縮し、0% から 20% 酢酸エチル / ジクロロメタンで溶離を行う 12 g カラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、明黄色固体 0.124 g (55%) を得た。

## 【0534】

実施例 29 G

(S) - 5, 5 - (1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール)

実施例 29 F からの生成物 (0.120 g、0.163 mmol) を室温でジクロロメタン (2 mL) に溶かし、TFA (1 mL) で処理した。混合物を濃縮乾固させ、25%

10

20

30

40

50

イソプロピルアルコール/ジクロロメタンに溶かし、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。得られた固体を濾去し、脱水し、有機層を濃縮し、乾燥させて、オフホワイト固体の標題化合物(0.062g、収率72%)を得た。

【0535】

実施例29H

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよびジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

実施例29Gからの生成物(0.062g、0.116mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.101mL、0.58mmol)を室温でDMSO(2mL)に溶かし、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(0.051g、0.289mmol)と次にHATU(0.092g、0.243mmol)で処理した。溶液を室温で1時間攪拌し、水で希釈し、固体生成物を濾去し、0%から7%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う12gカラムを用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、黄色固体0.021g(21%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.78-0.90(m, 12H) 1.70(s, 2H) 1.87-2.03(m, 6H) 2.13-2.26(m, 4H) 2.54-2.62(m, 2H) 3.54(s, 6H) 3.82(s, 4H) 4.03-4.11(m, 2H) 5.09-5.18(m, 2H) 5.32-5.42(m, 2H) 6.28(dd, J=8.89, 4.34Hz, 2H) 6.70-6.80(m, 2H) 7.01-7.10(m, 2H) 7.20(d, J=9.32Hz, 1H) 7.27-7.34(m, 3H) 7.38(dd, J=8.13, 2.71Hz, 1H) 7.45(d, J=8.02Hz, 1H) 12.03(s, 2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

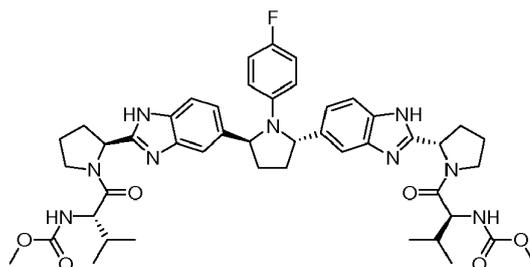
【0536】

(実施例30)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(5,5-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)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-オキサブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0537】

【化277】



実施例29Hからの生成物を、ヘキサン/EtOH/MeOH/1,2ジクロロエタン/ジエチルアミンの混合物(25/25/25/25/0.1)で溶離を行うキラパック(Chirapak)1Aカラムでのキラクロマトグラフィーによって精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.75-0.89(m, 12H) 1.64-1.73(m, 2H) 1.85-2.03(m, 6H) 2.12-2.24(m, 4H) 2.54-2.62(m, 2H) 3.54(s, 6H) 3.82(s, 4H) 4.03-4.11(m, 2H) 5.09-5.18(m, 2H) 5.32-5.42(m, 2H) 6.28(dd, J=8.89, 4.34Hz, 2H) 6.70-6.80(m, 2H) 7.01-7.10(m, 2H) 7.20(d, J=9.32Hz, 1H) 7.27-7.34(m, 3H) 7.38(dd, J=8.13, 2.71Hz, 1H) 7.45(d, J=8.02Hz, 1H) 12.03(s, 2H)。

m、4 H) 2.81 - 2.90 (m、2 H) 3.52 (s、6 H) 3.76 - 3.87 (m、4 H) 4.01 - 4.09 (m、2 H) 5.08 - 5.16 (m、2 H) 5.34 (q、J = 6.65 Hz、2 H) 6.26 (dd、J = 9.05、4.50 Hz、2 H) 6.67 - 6.78 (m、2 H) 7.03 (t、J = 8.02 Hz、2 H) 7.20 (s、1 H) 7.24 - 7.32 (m、3 H) 7.36 (d、J = 8.13 Hz、1 H) 7.44 (d、J = 7.92 Hz、1 H) 12.01 - 12.07 (m、2 H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

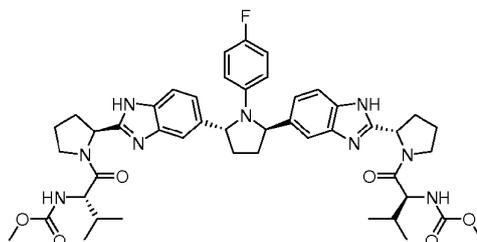
【0538】

(実施例 31)

ジメチル(2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)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 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

【0539】

【化278】



実施例 29H からの生成物を、ヘキサン/EtOH/MeOH/1, 2 - ジクロロエタン/ジエチルアミン(25/25/25/25/01)の混合物で溶離を行うキラパック 1A カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.74 - 0.93 (m、12 H) 1.69 (t、J = 9.65 Hz、2 H) 1.82 - 2.06 (m、6 H) 2.09 - 2.26 (m、4 H) 3.04 - 3.23 (m、2 H) 3.52 (s、6 H) 3.73 - 3.90 (m、4 H) 4.06 (t、J = 8.46 Hz、2 H) 5.05 - 5.21 (m、2 H) 5.29 - 5.44 (m、2 H) 6.21 - 6.32 (m、2 H) 6.67 - 6.86 (m、2 H) 7.05 (t、J = 8.78 Hz、2 H) 7.18 (s、1 H) 7.23 - 7.33 (m、3 H) 7.37 (d、J = 8.13 Hz、1 H) 7.45 (d、J = 8.02 Hz、1 H) 12.04 (d、J = 14.96 Hz、2 H) 標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

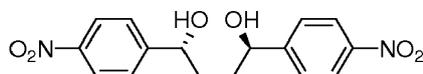
【0540】

(実施例 32)

(1R, 4R) - 1, 4 - ビス(4 - ニトロフェニル)ブタン - 1, 4 - ジオール

【0541】

【化279】



(S) - (-) - , - ジフェニル - 2 - ピロリジンメタノール(2.71 g、10.70 mmol)に、23 で THF (80 mL)を加えた。その非常に薄い懸濁液をホウ酸トリメチル(1.44 g、13.86 mmol)で30秒間かけて処理し、得られた溶液を23 で1時間混和した。その溶液を冷却して16から19 とし、N,N - ジエチルアニリンボラン(21.45 g、13.2 mmol)を注射器によって3から5分かけて滴下し(注意! 激しいH<sub>2</sub>発生)、その間は内部温度を16から19 に維持した。15分

10

20

30

40

50

後、 $H_2$  発生は停止していた。別の容器に、実施例 1 A からの生成物 (22.04 g、95 重量%、63.8 mmol) と次に THF (80 mL) を加えて、橙赤色スラリーを形成した。スラリーを冷却して 11 °C とした後、ボラン溶液をカニューレによって 3 から 5 分かけて上記ジオンスラリーに移し入れた。その間、スラリーの内部温度は 16 °C まで上昇した。添加完了後、反応液をさらに 2.5 時間 20 °C から 27 °C に維持した。反応完了後、混合物を冷却して 5 °C とし、内部温度を < 20 °C に維持しながら、メタノール (16.7 g、521 mmol) を 5 から 10 分間かけて滴下した (注: 激しい  $H_2$  発生があった)。発熱が停止した後 (約 10 分)、温度を 23 °C に調節し、固体が完全に溶媒するまで反応液を混和した。酢酸エチル (300 mL) および 1 M HCl (120 mL) を加え、相を分配した。有機相を 1 M HCl (120 mL で 2 回)、 $H_2O$  (65 mL) および 10% NaCl 水溶液 (65 mL) の順で洗浄した。有機層を  $MgSO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。濃縮中に生成物の結晶化が生じた。得られたスラリーを昇温させて 50 °C とし、ヘプタン (250 mL) を 15 分間かけて加えた。次に、スラリーを 23 °C で 30 分間混和し、濾過した。湿ったケーキを 3 : 1 ヘプタン : 酢酸エチル (75 mL) で洗浄し、橙赤色の結晶固体を 45 °C で 24 時間乾燥させて、標題化合物 (15.35 g、99.3% ee、収率 61%) を得たが、それは 11% のメソ異性体 (dl 異性体に対して) を不純物として含んでいた。

10

【0542】

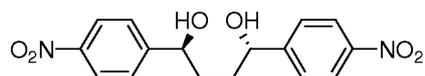
(実施例 33)

(1S, 4S) - 1, 4 - ビス(4 - ニトロフェニル)ブタン - 1, 4 - ジオール

20

【0543】

【化280】



(S) - (-) - , - ジフェニル - 2 - ピロリジンメタノールに代えて (R) - (-) - , - ジフェニル - 2 - ピロリジンメタノールを用いた以外は、実施例 1 A からの生成物 (30 g、95 重量%、91.4 mmol) を、実施例 3 2 に記載の条件で処理して、標題化合物を得て (20.14 g、> 99.55% ee、収率 61%)、それはメソ異性体 9.7% (dl 異性体に対して) を不純物として含んでいた。

30

【0544】

(実施例 34)

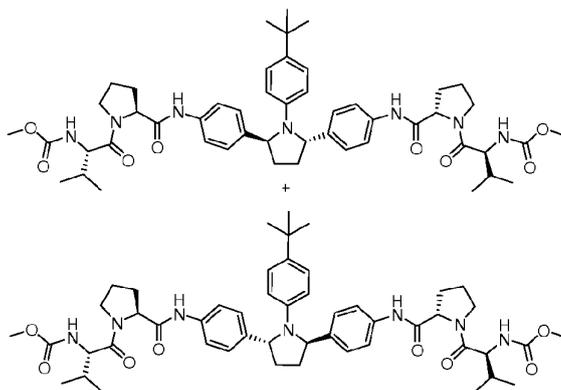
ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル)ビス(3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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 - オキサブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

40

【0545】

## 【化 2 8 1】



10

実施例 3 4 A1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) ピロリジン

DMF ( 40 mL ) 中の実施例 1 C からの生成物 ( 3 . 67 g、7 . 51 mmol ) および 4 - tert - ブチルアニリン ( 11 . 86 mL、75 mmol ) を窒素下に 50 で 4 時間攪拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、1 M HCl で処理し、10 分間攪拌し、濾過して固体を除去した。濾液有機層をを 2 回洗浄しブライン、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を酢酸エチル / ヘキサン ( 5 % から 30 % ) 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、固体を得た。その固体を最小体積の 1 : 9 酢酸エチル / ヘキサン中で磨砕して、トランスおよびシス異性体の混合物としての明黄色固体を得た ( 1 . 21 g、36 % )。

20

## 【 0 5 4 6 】

実施例 3 4 B4 , 4 - ( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジアニリン および 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジアニリン

50 mL 圧力瓶中で、実施例 3 4 A からの生成物 ( 1 . 1 g、2 . 47 mmol ) のエタノール ( 20 mL ) および THF ( 20 mL ) 中溶液に PtO<sub>2</sub> ( 0 . 22 g、0 . 97 mmol ) を加え、約 0 . 21 MPa ( 30 psi ) の水素下に室温で 1 時間攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過し、溶媒留去した。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン ( 20 % から 60 % ) 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。標題化合物は二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出した ( トランス異性体、0 . 51 g、54 % )。

30

## 【 0 5 4 7 】

実施例 3 4 C2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - tert - ブチル および 2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - tert - ブチル

40

実施例 3 4 B からの生成物 ( 250 mg、0 . 648 mmol )、( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 307 mg、1 . 427 mmol ) および HATU ( 542 mg、1 . 427 mmol ) の DMSO ( 10 mL ) 中混合物にヒューニツヒ塩基 ( 0 . 453 mL、2 . 59 mmol ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物を、酢酸エチル / ヘキサン ( 10 % から 50 % ) 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

50

合物を得た ( 5 0 0 m g、9 9 % )。

【 0 5 4 8 】

実施例 3 4 D

( 2 S , 2 S ) - N , N - ( 4 , 4 - ( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - t e r t -  
ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル)ビス( 4 , 1 - フェニレン) )ジピロリ  
ジン - 2 - カルボキサミドおよび ( 2 S , 2 S ) - N , N - ( 4 , 4 - ( ( 2 R ,  
5 R ) - 1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル)ビス( 4  
, 1 - フェニレン) )ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

ジクロロメタン ( 4 m L ) 中の実施例 3 4 C からの生成物 ( 4 9 8 m g、0 . 6 3 8 m m o l ) に、T F A ( 6 m L ) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を 3 : 1 C H C l <sub>3</sub> : イソプロピルアルコールと飽和 N a H C O <sub>3</sub> 水溶液との間で分配した。水層を 3 : 1 C H C l <sub>3</sub> : イソプロピルアルコールによって再度抽出した。合わせた有機層を N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た ( 3 4 5 m g、9 3 % )。

10

【 0 5 4 9 】

実施例 3 4 E

ジメチル( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 -  
( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル  
)ビス( 4 , 1 - フェニレン) )ビス(アザネジイル)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)  
ジカーバメートおよび

20

ジメチル( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 -  
( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル  
)ビス( 4 , 1 - フェニレン) )ビス(アザネジイル)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

実施例 3 4 D からの生成物 ( 2 9 . 0 m g、0 . 0 5 0 m m o l )、( S ) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 ( 1 9 . 2 7 m g、0 . 1 1 0 m m o l )、E D A C ( 2 1 . 0 9 m g、0 . 1 1 0 m m o l )、H O B T ( 1 6 . 8 5 m g、0 . 1 1 0 m m o l ) および N - メチルモルホリン ( 0 . 0 2 7 m L、0 . 2 5 0 m m o l ) を D M F ( 2 m L ) 中で合わせた。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと水で分配した。有機層をブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン ( 5 0 % から 8 0 % ) 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固体を得た。その固体を酢酸エチル/ヘキサンで磨砕して標題化合物を得た ( 1 3 m g、2 9 % )。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z、D M S O - D <sub>6</sub> ) p p m 0 . 8 5 - 0 . 9 5 ( m、1 2 H ) 1 . 1 1 ( s、9 H ) 1 . 5 9 - 1 . 6 5 ( m、2 H ) 1 . 7 9 - 2 . 0 4 ( m、8 H ) 2 . 1 0 - 2 . 1 8 ( m、2 H ) 2 . 4 1 - 2 . 4 6 ( m、2 H ) 3 . 5 2 ( s、6 H ) 3 . 5 7 - 3 . 6 7 ( m、2 H ) 3 . 7 6 - 3 . 8 6 ( m、2 H ) 4 . 0 0 ( t、J = 7 . 5 6 H z、2 H ) 4 . 3 9 - 4 . 4 6 ( m、2 H ) 5 . 1 5 ( d、J = 7 . 0 0 H z、2 H ) 6 . 1 7 ( d、J = 7 . 7 0 H z、2 H ) 6 . 9 4 ( d、J = 8 . 7 8 H z、2 H ) 7 . 1 3 ( d、J = 7 . 3 7 H z、4 H ) 7 . 3 0 ( d、J = 8 . 2 0 H z、2 H ) 7 . 5 0 ( d、J = 8 . 2 4 H z、4 H ) 9 . 9 8 ( s、2 H ) ; ( E S I + ) m / z 8 9 5 ( M + H ) <sup>+</sup>。標題化合物は、5 % F B S 存在下での H C V 1 b - C o n 1 レプリコンアッセイで約 0 . 1 n M 未満の E C <sub>50</sub> 値を示した。

30

40

【 0 5 5 0 】

( 実施例 3 5 )

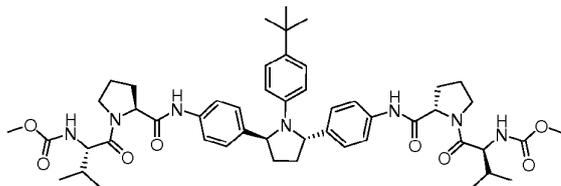
ジメチル( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 -  
( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル  
)ビス( 4 , 1 - フェニレン) )ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ビス(ピ

50

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

【 0 5 5 1 】

【 化 2 8 2 】



実施例 3 4 E からの生成物を、ヘキサン : ( 2 : 1 イソプロピルアルコール : E t O H ) の 2 : 1 混合物で溶離を行うキラルパック A D - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの一つのものであった。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - D 6 ) p p m 0 . 8 8 ( d , J = 6 . 6 1 H z , 6 H ) 0 . 9 3 ( d , J = 6 . 7 2 H z , 6 H ) 1 . 1 1 ( s , 9 H ) 1 . 6 3 ( d , J = 5 . 4 2 H z , 2 H ) 1 . 8 0 - 2 . 0 4 ( m , 8 H ) 2 . 0 9 - 2 . 1 9 ( m , 2 H ) 2 . 4 4 - 2 . 4 7 ( m , 2 H ) 3 . 5 2 ( s , 6 H ) 3 . 5 9 - 3 . 6 6 ( m , 2 H ) 3 . 7 7 - 3 . 8 4 ( m , 2 H ) 4 . 0 2 ( t , J = 8 . 4 0 H z , 2 H ) 4 . 4 2 ( d d , J = 7 . 8 6 , 4 . 8 3 H z , 2 H ) 5 . 1 4 ( d , J = 6 . 1 8 H z , 2 H ) 6 . 1 7 ( d , J = 8 . 6 7 H z , 2 H ) 6 . 9 4 ( d , J = 8 . 7 8 H z , 2 H ) 7 . 1 3 ( d , J = 8 . 4 6 H z , 4 H ) 7 . 3 1 ( d , J = 8 . 3 5 H z , 2 H ) 7 . 5 0 ( d , J = 8 . 3 5 H z , 4 H ) 9 . 9 8 ( s , 2 H ) 。 標 題 化 合 物 は 、 5 % F B S 存 在 下 で の H C V 1 b - C o n 1 レ プ リ コ ン ア ッ セ イ で 約 0 . 1 n M 未 満 の E C <sub>50</sub> 値 を 示 した。

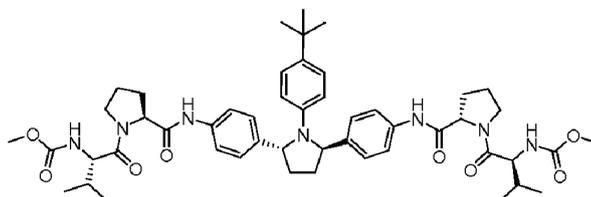
【 0 5 5 2 】

( 実 施 例 3 6 )

ジメチル ( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - t e r t - プチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) 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

【 0 5 5 3 】

【 化 2 8 3 】



実施例 3 4 E からの生成物をヘキサン : ( 2 : 1 イソプロピルアルコール : E t O H ) の 2 : 1 混合物で溶離を行うキラルパック A D - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの一つのものであった。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - D 6 ) p p m 0 . 8 7 ( d , J = 6 . 5 1 H z , 6 H ) 0 . 9 2 ( d , J = 6 . 7 2 H z , 6 H ) 1 . 1 1 ( s , 9 H ) 1 . 6 3 ( d , J = 5 . 5 3 H z , 2 H ) 1 . 8 2 - 2 . 0 4 ( m , 8 H ) 2 . 0 9 - 2 . 1 8 ( m , 2 H ) 2 . 4 1 - 2 . 4 7 ( m , 2 H ) 3 . 5 2 ( s , 6 H ) 3 . 5 8 - 3 . 6 7 ( m , 2 H ) 3 . 7 5 - 3 . 8 4 ( m , 2 H ) 4 . 0 2 ( t , J = 7 . 2 6 H z , 2 H ) 4 . 4 3 ( d d , J = 7 . 9 2 , 4 . 8 8 H z , 2 H ) 5 . 1 4 ( d , J = 6 . 1 8 H z , 2 H ) 6 . 1 7 ( d , J = 8 . 7 8 H z , 2 H ) 6 . 9 4 ( d , J = 8 . 6 7 H z , 2 H ) 7 . 1 2 ( d , J = 8 . 4 6 H z , 4 H ) 7 . 3 1 ( d , J = 8 . 3 5 H

10

20

30

40

50

z、2H) 7.49 (d、J = 8.46 Hz、4H) 9.98 (s、2H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

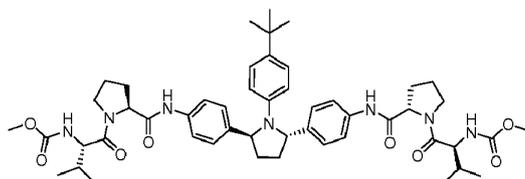
【0554】

(実施例37)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-((4,4-((2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

【0555】

【化284】



### 実施例37A

2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(S)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イル

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(19.66 g、112 mmol)およびN-ヒドロキシコハク酸イミド(13.29 g、116 mmol)の混合物に、酢酸エチル(250 mL)を加え、混合物を冷却して0から5とした。ジイソプロピルカルボジイミド(13.88 g、110 mmol)を加え、反応混合物を0から5で約1時間撹拌した。反応混合物を昇温させて室温とした。固体(ジイソプロピル尿素副生成物)を濾過し、酢酸エチルで洗った。濾液を減圧下に濃縮して油状物とした。その油状物にイソプロピルアルコール(200 mL)を加え、混合物を加熱して約50として均一溶液を得た。冷却すると、結晶固体が生成した。固体を濾過し、イソプロピルアルコールで洗浄し(20 mLで3回)、乾燥させて、標題化合物を白色固体として得た(23.2 g、収率77%)。

【0556】

### 実施例37B

(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-カルボン酸

L-プロリン(4.44 g、38.6 mmol)、水(20 mL)、アセトニトリル(20 mL)およびDIEA(9.5 g、73.5 mmol)の混合物に、実施例37Aからの生成物(10 g、36.7 mmol)のアセトニトリル(20 mL)中溶液を10分間かけて加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。溶液を減圧下に濃縮してアセトニトリルを除去した。得られた透明水溶液に、pH約2となるまで6N HCl(9 mL)を加えた。溶液を分液漏斗に移し、25% NaCl(10 mL)を加え、混合物を酢酸エチル(75 mL)で抽出し、再度酢酸エチルで抽出し(20 mLで6回)、合わせた抽出液を25% NaClで洗浄した(10 mLで2回)。溶媒を留去して粘稠油状物を得た。ヘプタンを加え、溶媒を留去して泡状物を得て、それを高真空下で乾燥させた。ジエチルエーテルを加え、溶媒を留去して泡状物を得て、それを高真空下で乾燥させて、標題化合物(10.67 g)を白色固体として得た。

【0557】

実施例37Bの化合物は、下記の手順に従っても製造することができる。フラスコにL-バリン(35 g、299 mmol)、1N水酸化ナトリウム溶液(526 mL、526 mmol)および炭酸ナトリウム(17.42 g、164 mmol)を入れた。混合物を

10

20

30

40

50

15分間攪拌して固体を溶解させ、冷却して15℃とした。クロルギ酸メチル(29.6g、314mmol)を反応混合物にゆっくり加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を冷却して15℃とし、濃HCl溶液でpHを約5.0に調節した。2-メチルテトラヒドロフラン(2-MeTHF)100mLを加え、pHが約2.0に達するまでpHの調節を続けた。2-MeTHF150mLを加え、混合物を15分間攪拌した。層を分離し、水層を2-MeTHF100mLで抽出した。合わせた有機層を無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>ケーキを2-MeTHF50mLで洗浄した。生成物溶液を濃縮して約100mLとし、IPAc120mLで2回追い出し、ヘプタン250mLをゆっくり入れ、混合物の容量を濃縮して300mLとした。混合物を加熱して45℃とし、ヘプタン160mLを入れた。混合物を冷却して2時間以内に室温とし、30分間攪拌し、濾過し、2-MeTHF/ヘプタン混合液(1:7、80mL)で洗浄した。湿ケーキを55℃で24時間乾燥させて、Moc-1-Val-OH生成物47.1gを白色固体として得た(90%)。

10

## 【0558】

Moc-1-Val-OH(150g、856mmol)、HOBt水和物(138g、899mmol)およびDMF(1500mL)をフラスコに入れた。混合物を15分間攪拌して透明溶液を得た。EDC塩酸塩(172g、899mmol)を入れ、20分間混合した。混合物を冷却して13℃とし、(L)-プロリンベンジルエステル塩酸塩(207g、856mmol)を入れた。トリエチルアミン(109g、1079mmol)を30分以内に入れた。得られた懸濁液を室温で1.5時間混和した。反応混合物を冷却して15℃とし、6.7%NaHCO<sub>3</sub>1500mLを1.5時間以内に入れ、次に水1200mLを60分かけて加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、濾過し、水/DMF混合物(1:2、250mL)で洗浄し、次に水(1500mL)で洗浄した。湿ケーキを55℃で24時間乾燥させて、生成物282gを白色固体として得た(90%)。

20

## 【0559】

得られた固体(40g)および5%Pd/アルミナを、パールリアクターに入れ、次にTHF(160mL)を入れた。リアクターを密閉し、窒素でパージし(約0.14MPa(20psi)で6回)、次に水素パージした(約0.21MPa(30psi)で6回)。リアクターを、水素で約0.21MPa(30psi)に加圧し、室温で約15時間攪拌した。得られたスラリーをGF/Fフィルターで濾過し、濃縮して溶液約135gを得た。ヘプタンを加え(120mL)、固体が生成するまで溶液を攪拌した。さらに2から3時間後、追加のヘプタンを滴下し(240mL)、約1時間スラリーを攪拌し、濾過した。固体を乾燥させて、標題化合物を得た。

30

## 【0560】

実施例37C

ジメタンスルホン酸(1R,4R)-1,4-ビス(4-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジイル

実施例32からの生成物(5.01g、13.39mmol)を2-メチルテトラヒドロフラン(70mL)と合わせ、冷却して-5℃とし、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.81g、52.7mmol)を30秒かけて加えた。別個に、無水メタンスルホン酸(6.01g、34.5mmol)の2-メチルテトラヒドロフラン(30mL)中溶液を調製し、内部温度を-15℃から-25℃に維持しながらジオールスラリーを3分間かけて加えた。-15℃で5分間混和後、冷却浴を外し、反応液をゆっくり昇温させて23℃とし、30分間混和した。A反応完了後、粗スラリーを次の段階に直接用いた。

40

## 【0561】

実施例37D

(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-2,5-ビス(4-ニトロフェニル)ピロリジン

実施例37Cからの粗生成物溶液(7.35g、13.39mmol)に、23℃で4-tert-ブチルアニリン(13.4g、90mmol)を1分間かけて加えた。反応

50

液を加熱して65℃として2時間経過させた。完了後、反応混合物を冷却して23℃とし、2-メチルテトラヒドロフラン(100mL)および1M HCl(150mL)で希釈した。相を分配した後、有機相を1M HCl(140mL)、2-メチルテトラヒドロフラン(50mL)および25重量% NaCl水溶液(100mL)で処理し、相を分配した。有機相を25重量% NaCl水溶液(50mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して約20mLとした。ヘプタン(30mL)および追加の2-メチルテトラヒドロフランを加えて結晶化を誘発した。得られたスラリーをさらに濃縮し、追加のヘプタン(40mL)をゆっくり加え、スラリーを濾過し、2-メチルテトラヒドロフラン:ヘプタン(1:4、20mL)で洗浄した。固体をMeOH(46mL)に3時間懸濁させ、濾過し、湿った固体を追加のMeOH(18mL)で洗浄した。固体を真空乾燥機中にて45℃で16時間乾燥させて、標題化合物を得た(3.08g、2段階収率51%)。

10

## 【0562】

## 実施例37E

4,4-(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジアニリン

160mLのパール攪拌機水素化容器に、窒素気流下に実施例37Dからの生成物(2g、4.49mmol)と次にTHF 60mLおよびラネーニッケルグレース(Grace) 2800(1g、50重量%(乾燥基準))を加えた。リアクターを組み立て、窒素でパージし(約0.14MPa(20psi)で8回)、次に水素でパージした(約0.21MPa(30psi)で8回)。リアクターを水素によって加圧して約0.21MPa(30psi)とし、攪拌(700rpm)を開始し、室温にて合計で16時間攪拌を続けた。スラリーを、GF/Fワットマン(Whatman)ガラス繊維フィルターを用いる減圧濾過によって濾過した。濾液の溶媒留去を行ってスラリーを得て、次にヘプタンを加え、濾過することで粗標題化合物を得て、それを乾燥させ、次の段階で直接用いた。

20

## 【0563】

## 実施例37F

ジメチル(2S,2S)-1,1-((2S,2S)-2,2-(4,4-((2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン)ビス(アザネジイル)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

30

DMF(20mL)中の実施例37Eからの生成物(1.64g、4.25mmol)、実施例37Bからの生成物(2.89g、10.63mmol)およびHATU(4.04g、10.63mmol)のDMF(150mL)中溶液に、トリエチルアミン(1.07g、10.63mmol)を加え、溶液を室温で90分間攪拌した。その反応混合物に、水20mLを投入し、得られた白色沈澱を濾過し、その固体を水で洗浄した(5mLで3回)。固体を1時間にわたりドライヤー乾燥した。粗取得物をシリカゲルカラムに負荷し、酢酸エチル/ヘプタン(3/7)で開始し純粋酢酸エチルで終了する勾配で溶離した。所望の分画を合わせ、溶媒を留去して、非常に明黄色の固体を得て、それを窒素パージしながら真空乾燥機において15時間にわたり45℃で乾燥させて、標題化合物を得た(2.3g、収率61%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88(d、J=6.61Hz、6H)0.93(d、J=6.72Hz、6H)1.11(s、9H)1.63(d、J=5.42Hz、2H)1.80-2.04(m、8H)2.09-2.19(m、2H)2.44-2.47(m、2H)3.52(s、6H)3.59-3.66(m、2H)3.77-3.84(m、2H)4.02(t、J=8.40Hz、2H)4.42(dd、J=7.86、4.83Hz、2H)5.14(d、J=6.18Hz、2H)6.17(d、J=8.67Hz、2H)6.94(d、J=8.78Hz、2H)7.13(d、J=8.46Hz、4H)7.31(d、J

40

50

= 8.35 Hz、2H) 7.50 (d、J = 8.35 Hz、4H) 9.98 (s、2H)。

【0564】

別法として、実施例37Eからの生成物(11.7g、85重量%、25.8mmol)および実施例37Bからの生成物(15.45g、56.7mmol)をEtOAc(117mL)に懸濁させ、ジイソプロピルエチルアミン(18.67g、144mmol)を加え、得られた溶液を冷却して0とする。別のフラスコ中、1-プロパンホスホン酸環状無水物(T3P;登録商標)(46.0g、EtOAc中50重量%、72.2mmol)をEtOAc(58.5mL)に溶かし、滴下漏斗に入れる。T3P溶液を反応混合物に3から4時間かけて滴下し、反応が完結するまで攪拌する。反応液を昇温させて室温とし、1M HCl/7.5重量% NaCl(100mL)で洗浄し、5% NaHCO<sub>3</sub>(100mL)で洗浄し、次に5% NaCl溶液(100mL)で洗浄する。溶液を濃縮して約60mLとし、EtOH(300mL)を加え、溶液を濃縮して溶液84gを得た。

10

【0565】

生成物のEtOH溶液の一部(29g)を加熱して40とし、40重量% EtOH/H<sub>2</sub>O 134gを加えた。58重量/重量% EtOH/H<sub>2</sub>O中のシードのスラリーを加え、40で数時間攪拌し、冷却して0とした。次に、そのスラリーを濾過し、58重量/重量% EtOH/H<sub>2</sub>Oで洗浄する。生成物を40から60で真空乾燥し、真空乾燥機内に水のトレーを置くことで再水和して標題化合物を得る。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

20

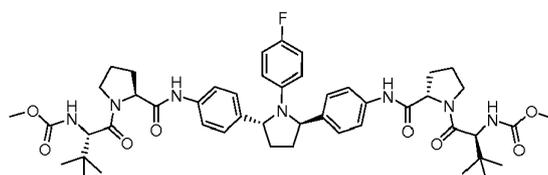
【0566】

(実施例38)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-((4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

【0567】

【化285】



実施例38A

ジメタンスルホン酸(1S, 4S)-1,4-ビス(4-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジイル

40

実施例32からの生成物に代えて実施例33からの生成物を用いた以外は、実施例37Cからの方法を用いて標題化合物を製造した。

【0568】

実施例38B

(2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ビス(4-ニトロフェニル)ピロリジン

4-tert-ブチルアニリンに代えて4-フルオロアニリンを用いた以外は、実施例37Dからの方法を用いて標題化合物を製造した。

【0569】

実施例38C

50

4, 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジアニリン

250 mL ステンレス製圧力瓶中、実施例 38B からの生成物 ( 2.34 g、5.74 mmol ) の 1 : 1 エタノール : THF ( 60 mL ) 中溶液に PtO<sub>2</sub> ( 0.47 g、2.06 mmol ) を加え、得られた混合物を H<sub>2</sub> 圧下に ( 30 psi ) 置き、室温で 90 分間攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を 0% から 65% 酢酸エチル / ヘキサ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、標題化合物を固体として得た ( 0.736 g、37% )。

【 0570 】

実施例 38D

2, 2 - ( 4, 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - tert - ブチル

実施例 38C からの生成物 ( 3.54 g、10.19 mmol )、( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 5.48 g、25.5 mmol ) および HATU ( 9.69 g、25.5 mmol ) の脱水 NMP ( 50 mL ) 中溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 5.29 mL、30.6 mmol ) を加え、反応混合物を室温で 30 から 45 分攪拌した。反応混合物を水 ( 500 mL ) で希釈した。沈澱した生成物を濾過し、水 ( 100 mL で 3 回 )、重炭酸ナトリウム溶液 ( 50 mL ) および水 ( 50 mL ) で洗浄した。生成物を 40 °C で 15 時間乾燥した。この取得物 ( 8.5 g ) をシリカゲル層に通し、酢酸エチルで溶離して、白色固体生成物を得た ( 7.9 g、99% )。

【 0571 】

実施例 38E

( 2 S , 2 S ) - N, N - ( 4, 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) 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 38D からの生成物 ( 7.9 g、10.65 mmol ) のジクロロメタン ( 50 mL ) 中溶液に、5 M HCl 溶液 / イソプロピルアルコール ( 50 mL ) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下にロータリーエバポレータによって留去し、粗取得物を 20% メタノールを含むジクロロメタン ( 200 mL ) に取った。溶液を 5% 水酸化アンモニウム溶液 ( 90 mL )、ブライン ( 50 mL ) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で脱水した。溶液を濾過し、濃縮して、粗生成物 6.5 g を得た。この取得物を酢酸エチル / ヘプタン ( 8 / 2 ) から再結晶して、標題化合物を得た ( 5.0 g、収率 87% )。

【 0572 】

実施例 38F

ジメチル ( 2 S , 2 S ) - 1, 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2, 2 - ( 4, 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) 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 - オキシブタン - 2 , 1 - ジイル ) ジカーバメート

実施例 38E からの生成物 ( 4.14 g、7.64 mmol )、( S ) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - 酪酸 ( 3.62 g、19.11 mmol ) および EDAC ( 3.66 g、19.11 mmol ) の脱水 DMF ( 80 mL ) 中溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2.96 g、22.93 mmol ) を加え、溶液を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を水 400 mL に投入し、得られた白色沈澱を濾過し、水 ( 50 mL で 3 回 )、重炭酸ナトリウム ( 50 mL )、水 ( 50 mL ) で洗浄し、真空乾燥機中にて窒素パージしながら 15 時間にわたって 45 °C で乾燥して、粗生成物 7.0 g を得た。粗取得物をシリカゲルカラム ( シリカ 150 g ) に負荷し、酢酸エチル / ヘプタン ( 7 / 3 ) で開始し酢酸エチルで終了する勾配で溶離した。所望の分画を合わせ、溶

10

20

30

40

50

媒を留去して非常に明黄色の油状物を得て、それをMTBE/ヘプタン(1:9)で1時間磨砕した。そうして得られた白色固体を濾過し、真空乾燥機において窒素パージしながら乾燥させて、生成物6.1gを得た。その固体5.5gをメタノール16mLに溶かし、この溶液を500mLフラスコ中で水(220mL)に加えた。得られたスラリーを30分間攪拌し、固体を濾過によって回収し、窒素パージしながら15時間にわたって45で乾燥して、標題化合物を得た(5.4g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.96(s、18H) 1.64(d、J=5.53Hz、2H) 1.78-1.93(m、6H) 1.94-2.06(m、2H) 2.09-2.21(m、2H) 3.54(s、6H) 3.59-3.69(m、2H) 3.72-3.83(m、2H) 4.20(d、J=8.89Hz、2H) 4.43(dd、J=7.92、5.42Hz、2H) 5.16(d、J=6.29Hz、2H) 6.20(dd、J=9.16、4.39Hz、2H) 6.77(t、J=8.95Hz、2H) 7.12(d、J=8.57Hz、4H) 7.50(d、J=8.57Hz、4H) 9.99(s、2H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

【0573】

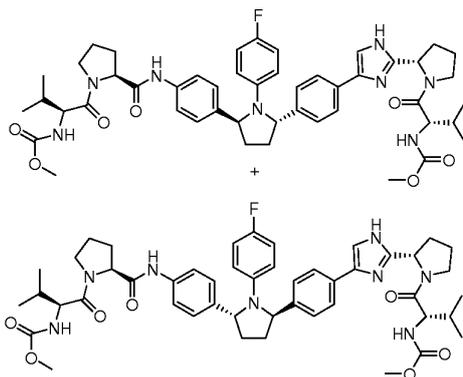
(実施例39)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-(4-{(2S,5S)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-L-プロリンアミド(ACDv12)および

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-(4-{(2R,5R)-1-(4-フルオロフェニル)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-L-プロリンアミド(ACDv12)

【0574】

【化286】



実施例39A

1-(4-プロモフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオン  
無水塩化亜鉛(II)(19.62g、144mmol)にベンゼン(108mL)を加え、次にジエチルアミン(11.16mL、108mmol)および2-メチルプロパン-2-オール(10.32mL、108mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。2-プロモ-1-(4-プロモフェニル)エタノン(20g、72.0mmol)および1-(4-ニトロフェニル)エタノン(17.83g、108mmol)を一緒に加え、混合物を18時間攪拌した。5%硫酸水溶液(50mL)を加え、高攪拌してから、生成物を濾過によって回収し、ベンゼン、水、メタノール、ジクロロメタンで洗い、真空乾燥して、生成物を得た(15.0g、収率58%、無色粉末)。

【0575】

実施例39B

1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェニル) ブタン - 1, 4 - ジオール  
 実施例 39 A からの生成物 (3.64 g、10.05 mmol) をエタノール (67 mL) に溶かし、水素化ホウ素ナトリウム (0.837 g、22.11 mmol) を少量ずつ加えた。室温で 1 時間攪拌後、混合物をセライトで濾過し、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄し、濾液を濃縮して固体を得た。その固体を酢酸エチル (200 mL) に溶かし、1 N HCl 水溶液 (200 mL) と次にブラインで抽出し、有機層を脱水し、濃縮して無色油状物を得て (3.68 g、100%)、それを次の反応で直接用いた。

【0576】

実施例 39 C

ジメタンスルホン酸 1 - (4 - ブロモフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェニル) ブタン - 1, 4 - ジイル

10

実施例 39 B からの生成物 (3.68 g、10.05 mmol) をジクロロメタン (167 mL) に溶かし、氷浴で溶液を冷却し、次にトリエチルアミン (4.20 mL、30.1 mmol) およびメタンスルホンクロライド (1.96 mL、25.1 mmol) を滴下した。15 分間攪拌後、溶液を濃縮して固体を得て (5.25 g、100%)、それを次の反応で直接用いた。

【0577】

実施例 39 D

2 - (4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン

20

実施例 39 C からの生成物 (5.25 g、10.05 mmol) を DMF (31 mL) に溶かし、4 - フルオロアニリン (9.65 mL、101 mmol) を加え、溶液を 50 で 18 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、1 N HCl 水溶液を加え (100 mL)、酢酸エチルで抽出し (200 mL で 2 回)、合わせた有機抽出液をブラインで洗浄し、脱水し、濃縮して琥珀色油状物を得て、それにメタノール (10 mL) を加え、3 時間後にトランスピロリジン異性体の 1 : 1 混合物としての標題化合物として黄色固体 (1.05 g、24%) が得られた。

【0578】

実施例 39 E

1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン

30

実施例 39 D からの生成物 (1.05 g、2.38 mmol)、4, 4, 4, 4, 5, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ (1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (0.725 g、2.86 mmol)、[1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.194 g、0.238 mmol) および酢酸カリウム (0.35 g、3.57 mmol) をジオキサン (20 mL) に溶かし、窒素ガスを溶液に 10 分間吹き込み、100 で 1.5 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、セライトで濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を脱水し、濃縮し、残留物を 10% から 50% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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 (1.09 g、94%) を黄色固体およびトランス立体異性体の 1 : 1 混合物として得た。

40

【0579】

実施例 39 F

2 - (4 - (4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ニトロフェニル) ピロリジン - 2 - イル) フェニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S) - tert - ブチル

実施例 39 E からの生成物 (1.05 g、2.15 mmol)、実施例 26 D からの生成物 (0.748 g、2.365 mmol)、[1, 1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.176 g、0.215 mmol) をト

50

ルエン (10 mL)、エタノール (10 mL) および 1 N 重炭酸ナトリウム水溶液 (2.58 mL、2.58 mmol) の混合物に溶かし、窒素ガスを溶液に 10 分間吹き込み、90 で 3 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、水 (20 mL) を加え、ジクロロメタン (50 mL) で抽出し、脱水し、濃縮し、残留物を 0% から 100% 酢酸エチル/ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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 (0.28 g、72%) を黄色固体およびトランス立体異性体の 1:1 混合物として得た。

【0580】

実施例 39 G

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

10

実施例 39 F からの生成物 (300 mg、0.502 mmol) をエタノール (5 mL) および THF (5 mL) に溶かし、酸化白金 (IV) (22.8 mg、0.1 mmol) および水素風船を加え、溶液を室温で 2.5 時間撹拌した。溶液をセライトで濾過し、メタノール (10 mL) で洗浄し、濃縮して、標題化合物 (285 mg、100%) を無色半固体および立体異性体の 1:1 混合物として得た。

【0581】

実施例 39 H

2 - (4 - (5 - (4 - (2 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2 - イル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (2 S) - tert - ブチル

20

実施例 39 G からの生成物 (285 mg、0.502 mmol)、(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (162 mg、0.753 mmol)、HATU (305 mg、0.803 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.263 mL、1.506 mmol) を DMSO (5 mL) に溶かし、室温で 1 時間撹拌した。ジクロロメタン (50 mL) を加え、次に水による抽出を行い (50 mL で 2 回)、有機抽出液を脱水し、濃縮し、残留物をメタノール (10 mL) に溶かし次に炭酸カリウム (400 mg、2.89 mmol) の添加を行い、明黄色溶液を室温で 30 分間撹拌した。その溶液を濾過し、濾液を濃縮して油状物を得て、それを 95/5 ジクロロメタン/メタノール混合物 (50 mL) に溶かし、水 (20 mL) で抽出した。有機抽出液を脱水し、濃縮して、標題生成物 (350 mg、91%) を明黄色固体および立体異性体の 1:1 混合物として得た。

30

【0582】

実施例 39 I

(2 S) - N - (4 - (1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

実施例 39 H からの生成物 (350 mg、0.458 mmol) を 4 M 塩酸/ジオキサン溶液 (6 mL) に溶かし、その溶液を室温で 30 分間撹拌し、混合物を高真空下で濃縮して、固体 (約 310 mg) を塩酸塩として得て、それを次の反応で直接用いた。

40

【0583】

実施例 39 J

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - {(2 S, 5 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (2 - {(2 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル} - 1 H - イミダゾール - 4 - イル) フェニル] ピロリジン - 2 - イル} フェニル) - L - プロリンアミド (ACDv12) および

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - {(2 R, 5 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - [4 - (2 - {(2 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル)

50



) および 4 - tert - ブチルアニリン ( 26.5 mL、166 mmol ) を、実施例 39D での手順に従って反応させて、標題化合物 ( 5.0 g、50%、黄色固体 ) を混合物シスおよびトランスピロリジン立体異性体の混合物として得た。

【0586】

実施例 40B

1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 2 - ( 4 - ニトロフェニル ) - 5 - ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル )  
ピロリジン

ジオキサソ ( 35 mL ) 中の実施例 40A からの生成物 ( 2.0 g、4.17 mmol )、4, 4, 4, 4, 5, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ ( 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ) ( 1.27 g、5.01 mmol )、[ 1, 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 0.681 g、0.834 mmol ) および酢酸カリウム ( 0.614 g、6.26 mmol ) を、実施例 39E での手順に従って反応させて、標題化合物 ( 1.5 g、68%、黄色固体 ) を立体異性体の混合物として得た。

10

【0587】

実施例 40C

2 - ( 4 - ( 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 4 - ニトロフェニル )  
ピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) - 1H - イミダゾール - 2 - イル )  
ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2S ) - tert - ブチル

20

トルエン ( 6 mL )、エタノール ( 6 mL ) および 1N 重炭酸ナトリウム水溶液 ( 1.6 mL、1.6 mmol ) の混合物中の実施例 40B からの生成物 ( 0.7 g、1.33 mmol )、2 - ( 4 - プロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( S ) - tert - ブチル ( 0.462 g、1.463 mmol )、[ 1, 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 0.109 g、0.133 mmol ) を、実施例 39F での手順に従って反応させて、標題化合物 ( 0.66 g、78%、黄色固体 ) を立体異性体の混合物として得た。

【0588】

実施例 40D

2 - ( 4 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル )  
ピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) - 1H - イミダゾール - 2 - イル )  
ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2S ) - tert - ブチル

30

エタノール ( 10 mL ) および THF ( 10 mL ) 中の実施例 40C からの生成物 ( 1.37 g、2.153 mmol ) に酸化白金 ( IV ) ( 196 mg、0.862 mmol ) および水素風船を加え、溶液を室温で 48 時間攪拌した。反応液を実施例 39G での手順に従って処理して、標題化合物 ( 1.3 g、100% ) を立体異性体の混合物として得た。

【0589】

実施例 40E

2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル )  
ピロリジン - 2 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 1 - ( 4 - tert  
- ブチルフェニル )  
ピロリジン - 2 - イル )  
フェニルカルバモイル )  
ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2R ) - tert - ブチル

40

DMSO ( 20 mL ) 中の実施例 40D からの生成物 ( 1.3 g、2.146 mmol )、( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 1.386 g、6.44 mmol )、HATU ( 1.305 g、3.43 mmol ) およびヒューニツヒ塩基 ( 1.124 mL、6.44 mmol ) を、実施例 39H での手順に従って反応させて、標題化合物 ( 1.01 g、59% ) を立体異性体の混合物として得た。

【0590】

実施例 40F

50

(2R) - N - (4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - (4 - (2 - (S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェニル)ピロリジン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

2 M 塩酸 / ジオキサン溶液 (10 mL) 中の実施例 40 E からの生成物 (610 mg、0.76 mmol) を、実施例 39 I での手順に従って反応させて、標題化合物 (495 mg) を塩酸塩および立体異性体の混合物として得た。

【0591】

実施例 40 G

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - {(2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (2 - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル]ピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル}フェニル) - L - プロリンアミド (ACDv12) および

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - {(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (2 - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル]ピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル}フェニル) - L - プロリンアミド (ACDv12)

DMSO (6 mL) およびヒューニツヒ塩基 (1.078 mL、6.17 mmol) 中の実施例 40 F からの生成物 (372 mg、0.617 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (324 mg、1.851 mmol)、HATU (821 mg、2.16 mmol) を、実施例 39 J での手順に従って反応させ、次に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 (68 mg、収率 12%、白色固体) をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.80 - 0.96 (m、12H)、1.10 (s、9H)、1.65 (d、J = 6.07 Hz、2H)、1.82 - 2.04 (m、8H)、2.07 - 2.20 (m、3H)、3.52 (s、3H)、3.53 (s、3H)、3.58 - 3.66 (m、2H)、3.73 - 3.85 (m、3H)、3.99 - 4.08 (m、2H)、4.43 (dd、J = 7.97、4.93 Hz、1H)、5.06 (dd、J = 6.99、2.87 Hz、1H)、5.17 (d、J = 6.40 Hz、2H)、6.20 (d、J = 8.89 Hz、2H)、6.93 (d、J = 8.89 Hz、2H)、7.14 (dd、J = 8.51、2.87 Hz、4H)、7.30 (t、J = 9.11 Hz、2H)、7.37 (d、J = 1.84 Hz、1H)、7.50 (d、J = 8.02 Hz、2H)、7.61 (d、J = 8.13 Hz、2H)、9.98 (s、1H)、11.68 (s、1H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b - Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

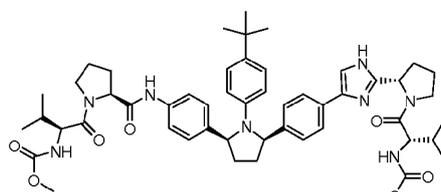
【0592】

(実施例 41)

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - {(2S, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [4 - (2 - {(2S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - L - バリル]ピロリジン - 2 - イル} - 1H - イミダゾール - 4 - イル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル}フェニル) - L - プロリンアミド (ACDv12)

【0593】

【化288】



10

20

30

40

50

DMSO (8.2 mL) 中の実施例 40F からの生成物 (493 mg、0.818 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (430 mg、2.454 mmol)、HATU (1088 mg、2.86 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (1.5 mL、8.59 mmol) を、実施例 39J での手順に従って反応させ、残留物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 (80 mg、収率 11%、白色固体) を得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.89 - 1.04 (m、12 H)、1.20 (s、9 H)、1.86 - 2.12 (m、10 H)、2.15 - 2.27 (m、3 H)、2.43 - 2.49 (m、2 H)、3.60 (s、3 H)、3.61 (s、3 H)、3.66 - 3.74 (m、1 H)、3.81 - 3.93 (m、2 H)、4.06 - 4.15 (m、2 H)、4.52 (dd、J = 7.86、4.61 Hz、1 H)、4.74 (d、J = 5.20 Hz、2 H)、5.14 (dd、J = 6.99、3.31 Hz、1 H)、6.40 (d、J = 8.78 Hz、2 H)、7.06 - 7.11 (m、2 H)、7.32 - 7.41 (m、2 H)、7.47 (d、J = 1.73 Hz、1 H)、7.51 (d、J = 7.81 Hz、4 H)、7.65 (d、J = 8.46 Hz、2 H)、7.77 (d、J = 8.24 Hz、2 H)、10.10 (s、1 H)、11.76 (s、1 H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

【0594】

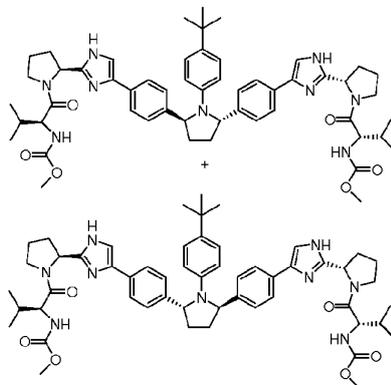
(実施例 42)

ジメチル (2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール - 4, 2-ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1-ジイル))ビス(3-メチル - 1-オキソブタン - 2, 1-ジイル)ジカーバメート および

ジメチル (2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール - 4, 2-ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1-ジイル))ビス(3-メチル - 1-オキソブタン - 2, 1-ジイル)ジカーバメート

【0595】

【化289】



実施例 42A

1, 4 - ビス(4-プロモフェニル)ブタン - 1, 4 - ジオール

実施例 26E からの生成物 (3.42 g、8.63 mmol) を、実施例 39B に記載の条件で処理して、標題生成物を得た (3.45 g、収率 100%、無色油状物)。

【0596】

実施例 42B

10

20

30

40

50

ジメタンスルホン酸 1, 4 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) ブタン - 1, 4 - ジイル  
 実施例 4 2 A からの生成物 ( 3 . 4 5 g、8 . 6 3 mmol ) を、実施例 3 9 C に記載  
 の条件で処理して、標題生成物を得た ( 4 . 8 g、1 0 0 % ) 。

【 0 5 9 7 】

実施例 4 2 C

2, 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリ  
 ジン

4 - フルオロアニリンに代えて 4 - tert - ブチルアニリン ( 1 1 . 9 1 mL、7 4  
 . 8 mmol ) を用いた以外は、実施例 4 2 B からの生成物 ( 5 . 2 g、9 . 3 5 mmol ) を実施例 3 9 D に記載の条件で処理して、標題生成物 ( 3 . 8 9 g、8 1 % ) を異性  
 体の混合物として得た。

10

【 0 5 9 8 】

実施例 4 2 D

1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 2, 5 - ビス ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テト  
 ラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン

実施例 4 2 C からの生成物 ( 3 . 8 8 g、7 . 5 6 mmol )、4, 4, 4, 4, 4, 5, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ ( 1, 3, 2 - ジオキサボロラン ) ( 6 . 7 2 g、2 6 . 5 mmol )、[ 1, 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 0 . 6 1 7 g、0 . 7 5 6 mmol ) および酢酸カリウム ( 3 . 3 4 g、3 4 . 0 mmol ) をジメトキシエタン ( 7 0 mL ) に溶かし、窒素  
 ガスを溶液に 1 0 分間吹き込み、8 5 °C で 1 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、セライトで濾過し、酢酸エチル ( 2 0 mL ) で洗浄し、濾液を脱水し、濃縮し、残留物を 0 % から 1 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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、次に得られた固体をジエチルエーテルで磨砕して、標題化合物 ( 1 . 1 4 g、2 5 % ) をトランス立体異性体の 1 : 1 混合物として得た。

20

【 0 5 9 9 】

実施例 4 2 E

2, 2 - ( 4, 4 - ( 4, 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリ  
 ジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( 1 H - イミダゾール - 4,  
 2 - ジイル ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S, 2 S ) - tert - ブチル

30

実施例 4 2 D からの生成物 ( 0 . 9 1 5 g、1 . 5 0 6 mmol )、実施例 2 6 D からの生成物 ( 1 . 4 2 9 g、4 . 5 2 mmol )、[ 1, 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン ] ジクロロパラジウム ( II ) ( 0 . 1 2 3 g、0 . 1 5 1 mmol ) をトルエン ( 7 mL )、エタノール ( 7 mL ) および 2 N 重炭酸ナトリウム水溶液 ( 2 . 6 4 mL、5 . 2 8 mmol ) の混合物に溶かし、窒素ガスを溶液に 1 0 分間吹き込み、1 0 0 °C で 3 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、水 ( 2 0 mL ) を加え、ジクロロメタン ( 5 0 mL ) で抽出し、脱水し、濃縮し、残留物を 0 % から 8 0 % 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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 ( 0 . 9 3 g、7 5 % ) をトランス立体異性体の 1 : 1 混合物として得た。

40

【 0 6 0 0 】

実施例 4 2 F

( S ) - 4, 4 - ( 4, 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン  
 - 2, 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2  
 - イル ) - 1 H - イミダゾール ) 塩酸塩

4 M 塩酸 / ジオキサン溶液 ( 5 mL ) 中の実施例 4 2 E からの生成物 ( 1 . 1 1 g、1 . 3 4 4 mmol ) を実施例 3 9 I での手順に従って反応させて、標題化合物 ( 1 . 1 2 g ) を塩酸塩および立体異性体の混合物として得た。

【 0 6 0 1 】

実施例 4 2 G

ジメチル ( 2 S, 2 S ) - 1, 1 - ( ( 2 S, 2 S ) - 2, 2 - ( 4, 4 -

50

(4,4 - ((2S,5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4,2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2,1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2,1 - ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S,2 S) - 1,1 - ((2S,2 S) - 2,2 - (4,4 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4,2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2,1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2,1 - ジイル)ジカーバメート

実施例 4 2 F からの生成物 (1.04 g、1.662 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (0.728 g、4.15 mmol) および HATU (1.295 g、3.41 mmol) の DMSO (20 mL) 中混合物にヒューニツヒ塩基 (2.322 mL、13.29 mmol) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を加えて固体を生成させ、それをジクロロメタンに溶かし、0% から 5% メタノール / ジクロロメタンの溶媒勾配で溶離を行う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固体を得て、それ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) によってさらに精製して、標題化合物 (92 mg、収率 6%、白色固体) をジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.78 - 0.92 (m、12 H)、1.09 (s、9 H)、1.63 - 1.74 (m、2 H)、1.85 - 2.00 (m、6 H)、2.05 - 2.16 (m、2 H)、3.44 - 3.50 (m、4 H)、3.52 (s、6 H)、3.70 - 3.82 (m、4 H)、4.02 - 4.09 (m、2 H)、5.04 (dd、J = 6.67、3.20 Hz、2 H)、5.19 (t、J = 6.18 Hz、2 H)、6.21 (d、J = 8.57 Hz、2 H)、6.91 (dd、J = 7.16、1.63 Hz、2 H)、7.14 (dd、J = 8.19、2.22 Hz、4 H)、7.20 - 7.30 (m、2 H)、7.36 (d、J = 1.19 Hz、2 H)、7.61 (d、J = 8.13 Hz、4 H)、11.67 (d、J = 4.01 Hz、2 H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b - Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

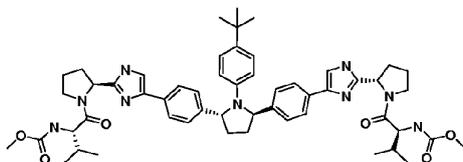
【0602】

(実施例 4 3)

ジメチル(2S,2 S) - 1,1 - ((2S,2 S) - 2,2 - (4,4 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4,2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2,1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2,1 - ジイル)ジカーバメート

【0603】

【化 290】



実施例 4 2 G からの生成物を、ヘキサン / THF / MeOH の混合物 (80 / 10 / 10) で溶離を行うキラパック IB カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、溶出した二つのジアステレオマーのうちの最初のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.78 - 0.92 (m、12 H)、1.09 (s、9 H)、1.63 - 1.74 (m、2 H)、1.85 - 2.00 (m、6

H)、2.05 - 2.16 (m、2H)、3.44 - 3.50 (m、4H)、3.52 (s、6H)、3.70 - 3.82 (m、4H)、4.02 - 4.09 (m、2H)、5.04 (dd、J = 6.67、3.20 Hz、2H)、5.19 (t、J = 6.18 Hz、2H)、6.21 (d、J = 8.57 Hz、2H)、6.91 (dd、J = 7.16、1.63 Hz、2H)、7.14 (dd、J = 8.19、2.22 Hz、4H)、7.20 - 7.30 (m、2H)、7.36 (d、J = 1.19 Hz、2H)、7.61 (d、J = 8.13 Hz、4H)、11.67 (d、J = 4.01 Hz、2H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

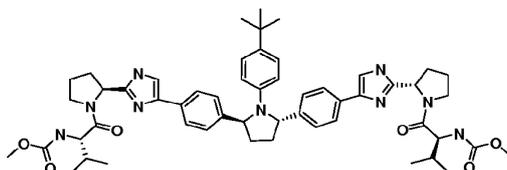
【0604】

(実施例 44)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0605】

【化291】



実施例 42G からの生成物を、ヘキサン / THF / MeOH の混合物 (80 / 10 / 10) で溶離を行うキラパック IB カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの 2 番目のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.78 - 0.92 (m、12H)、1.09 (s、9H)、1.63 - 1.74 (m、2H)、1.85 - 2.00 (m、6H)、2.05 - 2.16 (m、2H)、3.44 - 3.50 (m、4H)、3.52 (s、6H)、3.70 - 3.82 (m、4H)、4.02 - 4.09 (m、2H)、5.04 (dd、J = 6.67、3.20 Hz、2H)、5.19 (t、J = 6.18 Hz、2H)、6.21 (d、J = 8.57 Hz、2H)、6.91 (dd、J = 7.16、1.63 Hz、2H)、7.14 (dd、J = 8.19、2.22 Hz、4H)、7.20 - 7.30 (m、2H)、7.36 (d、J = 1.19 Hz、2H)、7.61 (d、J = 8.13 Hz、4H)、11.67 (d、J = 4.01 Hz、2H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

【0606】

(実施例 45)

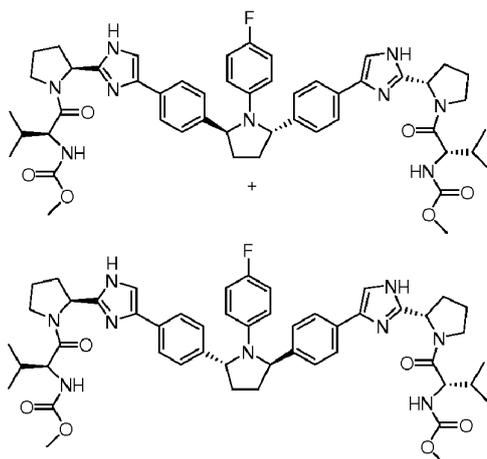
ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジ

イル)ジカーバメート

【0607】

【化292】



10

実施例 45 A

2, 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン

実施例 42 B からの生成物 ( 5 . 2 g、 9 . 35 mmol ) を、実施例 39 D に記載の条件で処理して、標題生成物 ( 6 . 41 g、 48% ) をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。

20

【0608】

実施例 45 B

1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 2, 5 - ビス ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン

実施例 45 A からの生成物 ( 2 . 17 g、 4 . 57 mmol ) を、実施例 42 D に記載の条件で処理し、0% から 15% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配で溶離を行う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 ( 1 . 65 g、 64% ) をシスおよびトランス立体異性体の混合物として得た。

30

【0609】

実施例 45 C

2, 2 - ( 4, 4 - ( 4, 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( 1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2S, 2S ) - tert - ブチル

実施例 45 B からの生成物 ( 1 . 0 g、 1 . 756 mmol ) を、実施例 42 E に記載の条件で処理して、標題生成物 ( 1 . 0 g、 72% ) をシスおよびトランス異性体の混合物として得た。

【0610】

実施例 45 D

( S ) - 4, 4 - ( 4, 4 - ( 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2, 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1H - イミダゾール )

40

実施例 45 C からの生成物 ( 150 mg、 0 . 19 mmol ) をジクロロメタン ( 1 mL ) および TFA ( 1 mL ) に溶かし、溶液を室温で 1 時間攪拌し、混合物を高真空下で濃縮し、固体を得て、それ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 ( 62 mg、収率 55% ) を、シス異性体の前に溶出したトランスジアステレオマーの 1 : 1 混合物として得た。

【0611】

実施例 45 E

50

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサプロタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサプロタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

実施例 45Dからの生成物(47mg、0.08mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(29mg、0.168mmol)およびHATU(61mg、0.16mmol)のDMSO(0.8mL)中混合物にヒューニツヒ塩基(0.035mL、0.2mmol)を加え、実施例 39Jでの手順に従って反応させ、残留物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(54mg、収率75%、白色固体)をジアステレオマーの1:1混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO - D6) ppm 11.62 - 12.13(m, 2H)、7.59 - 7.71(m, J = 8.13 Hz, 3H)、7.46 - 7.57(m, J = 8.24 Hz, 1H)、7.38(d, J = 1.84 Hz, 2H)、7.10 - 7.32(m, 6H)、6.72 - 6.83(m, 2H)、6.19 - 6.31(m, 2H)、5.17 - 5.28(m, 2H)、5.02 - 5.11(m, J = 6.72 Hz, 2H)、4.05(t, J = 8.40 Hz, 2H)、3.71 - 3.85(m, 4H)、3.53(s, 6H)、2.05 - 2.21(m, 4H)、1.94(s, 6H)、1.64 - 1.78(m, 2H)、0.77 - 0.95(m, 12H)。標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b - Con1レプリコンアッセイで約0.1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

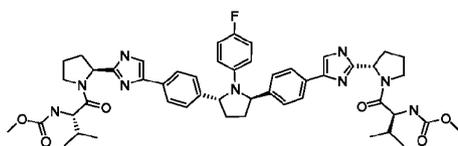
【0612】

実施例 46

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキサプロタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

【0613】

【化293】



実施例 45Eからの生成物を、ヘキサン/THF/MeOHの混合物(85/7.5/7.5)で溶離を行うキラパックIBカラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO - D6) ppm 11.62 - 12.13(m, 2H)、7.59 - 7.71(m, J = 8.13 Hz, 3H)、7.46 - 7.57(m, J = 8.24 Hz, 1H)、7.38(d, J = 1.84 Hz, 2H)、7.10 - 7.32(m, 6H)、6.72 - 6.83(m, 2H)、6.19 - 6.31(m, 2H)、5.17 - 5.28(m, 2H)、5.02 - 5.11(m, J = 6.72 Hz, 2H)、4.05(t, J = 8.40 Hz, 2H)、3.71 - 3.85(m, 4H)、3.53(s, 6H)、2.05 - 2.21(m, 4H)、1.94(s, 6H)、

1.64 - 1.78 (m, 2H)、0.77 - 0.95 (m, 12H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

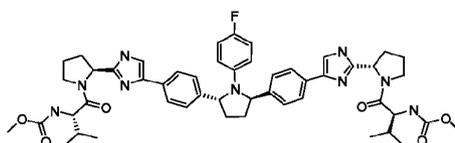
【0614】

(実施例47)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0615】

【化294】



実施例45Eからの生成物を、ヘキサン/THF/MeOHの混合物(85/7.5/7.5)で溶離を行うキラパックIBカラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-D6) ppm 11.62 - 12.13 (m, 2H)、7.59 - 7.71 (m, J = 8.13 Hz, 3H)、7.46 - 7.57 (m, J = 8.24 Hz, 1H)、7.38 (d, J = 1.84 Hz, 2H)、7.10 - 7.32 (m, 6H)、6.72 - 6.83 (m, 2H)、6.19 - 6.31 (m, 2H)、5.17 - 5.28 (m, 2H)、5.02 - 5.11 (m, J = 6.72 Hz, 2H)、4.05 (t, J = 8.40 Hz, 2H)、3.71 - 3.85 (m, 4H)、3.53 (s, 6H)、2.05 - 2.21 (m, 4H)、1.94 (s, 6H)、1.64 - 1.78 (m, 2H)、0.77 - 0.95 (m, 12H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

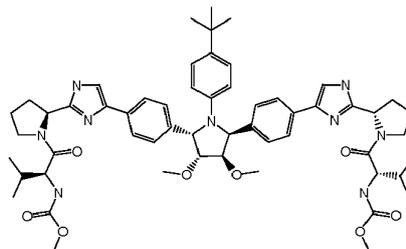
【0616】

(実施例48)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-(4,4-((2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0617】

【化295】



実施例48A

(2S, 3R, 4R, 5S)-2,5-ビス(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-3,4-ジオール  
(1R, 1R)-1,1-((4R, 5R)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4,5-ジイル)ジエタン-1,2-ジオール(200mg, 0.90 mmol)

のメタノール (6 mL) およびジクロロメタン (3 mL) 中溶液に、ヨードベンゼン・ジアセテート (696 mg、2.16 mmol) を加え、溶液を室温で5時間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物に0.1 M  $H_2SO_4$  (4 mL) を加え、攪拌を室温で18時間続けた。固体  $NaHCO_3$  でpHを約6に調節し、4-tert-ブチルアニリン (287  $\mu$ L、1.80 mmol) を加え、次に4-ベンジルオキシフェニルボロン酸 (369 mg、1.62 mmol) およびヘキサフルオロイソプロピルアルコール (4 mL) を加え、60 で2時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶かし、 $H_2O$ 、0.33 M  $K_3PO_4$ 、ブラインで洗浄し、脱水し ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを0%から20%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 (249 mg、46%)。

10

## 【0618】

## 実施例 48B

(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 5 - ビス (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン

実施例 48A からの生成物 (200 mg、0.33 mmol) の THF (2.1 mL) および DMF (0.7 mL) 中溶液に0 で水素化ナトリウム、鉱油中60%品 (40.0 mg、1.0 mmol) を少量ずつ加え、攪拌を0 で20分間続けた。ヨードメタン (0.046 mL、0.734 mmol) を加え、攪拌を室温で終夜続けた。酢酸エチルで希釈し、飽和  $NH_4Cl$ 、 $H_2O$ 、ブラインで洗浄し、脱水し ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それを0%から20%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 (170 mg、80%)。

20

## 【0619】

## 実施例 48C

4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジフェノール

実施例 48B からの生成物 (168 mg、0.268 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 中溶液に10%パラジウム/炭素 (17 mg) を加え、フラスコを排気し、 $H_2$  ガスを再充填した。溶液を  $H_2$  ガス風船下に20時間攪拌し、セライトで濾過し、酢酸エチルおよびメタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をエーテルと共沸させて、標題化合物 (120 mg、100%) を白色固体として得た。

30

## 【0620】

## 実施例 48D

4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン) ビス (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート)

実施例 48C からの生成物 (117 mg、0.261 mmol) の DMF (1.3 mL) 中溶液に、 $K_2CO_3$  (81 mg、0.588 mmol) および 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホニルフルオリド (0.101 mL、0.575 mmol) を加え、溶液を100 で1時間攪拌した。冷却した溶液を酢酸エチルで希釈し、 $H_2O$ 、ブラインで洗浄し、脱水し ( $Na_2SO_4$ )、濾過し、濃縮して油状物を得て、それを0%から20%酢酸エチル/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得た (195 mg、収率73.7%)。

40

## 【0621】

## 実施例 48E

(2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ビス (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ピロリジン

圧力管に、実施例 48D からの生成物 (193 mg、0.191 mmol)、4, 4,

50

4, 4, 5, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (102 mg, 0.401 mmol)、ジシクロヘキシル(2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル)ホスフィン(X - Phos) (14.55 mg, 0.031 mmol)、酢酸カリウム(112 mg, 1.145 mmol)およびジオキサン(1.5 mL)を加え、溶液をN<sub>2</sub>ガスで30分間脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (6.99 mg, 7.63 μmol)を加え、脱気をさらに10分間続けた。管を密閉し、攪拌しながら100 °Cで終夜加熱した。冷却した溶液を酢酸エチルで希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を3 - (メルカプトプロピル)シリカゲルで1時間処理した。溶液を濾過し、溶媒を除去して黄色固体を得て、それを0%から20%酢酸エチル/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(99 mg、収率78%)を白色固体として得た。

10

【0622】

実施例48F

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2 S) - tert - ブチル

密閉した管で、実施例48Eからの生成物(97 mg, 0.145 mmol)、実施例26Dからの生成物(115 mg, 0.363 mmol)、1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.363 mL, 0.363 mmol)、EtOH(1.0 mL)およびトルエン(1.0 mL)を合わせ、溶液をN<sub>2</sub>ガスで30分間脱気した。1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(10.63 mg, 0.015 mmol)を加え、脱気をさらに10分間続けた。管を密閉し、100 °Cで3時間加熱した。冷却した溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、残留物を酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、取得物を0%から2%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う12gシリカゲルカラムを用いる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(85 mg、収率66.1%)。

20

【0623】

実施例48G

ジメチル(2S, 2 S) - 1, 1 - ((2S, 2 S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

30

実施例48Fからの生成物(83 mg, 0.094 mmol)のジクロロメタン(1.0 mL)中溶液にTFA(1.0 mL, 12.98 mmol)を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を濃縮し、残留物をジクロロメタンと2回共沸させた。残留物を真空下に1時間置いて最終的に残った微量のTFAを除去した。この残留物(64.2 mg, 0.094 mmol)に、DMSO(500 μL)と次に(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(41.1 mg, 0.234 mmol)、HATU(89 mg, 0.234 mmol)およびヒューニツヒ塩基(82 μL, 0.469 mmol)を加えた。pHを調べ、追加のヒューニツヒ塩基を加えてpHを約9に調節した。攪拌を室温で1時間続けた。溶液を酢酸エチルで希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して粗残留物を得た。60分間かけて0%から4%メタノール/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を行って、標題化合物(7.5 mg、収率8.01%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.86(s, 12H) 1.13(s, 9H) 1.86 - 2.02(m, 2H) 2.02 - 2.12(m, 2H) 2.12 - 2.25(m, 2H) 2.25 - 2.41(m, 1H) 2.90 - 3.17(m, 2H) 3.43(s, 6H) 3.

40

50

5.3 - 3.65 (m, 2H) 3.70 (s, 6H) 3.74 - 3.89 (m, 2H) 4.16 - 4.26 (m, 2H) 4.26 - 4.37 (m, 1H) 5.18 - 5.26 (m, 2H) 5.26 - 5.32 (m, 2H) 5.33 - 5.41 (m, 2H) 6.28 (d, J = 8.78 Hz, 2H) 6.89 - 6.99 (m, 2H) 7.16 (s, 2H) 7.20 (s, 2H) 7.22 (s, 2H) 7.26 (s, 4H) 7.30 - 7.48 (brs, 1H) 7.58 - 7.82 (brs, 2H) 10.08 - 10.42 (brs, 1H)。標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

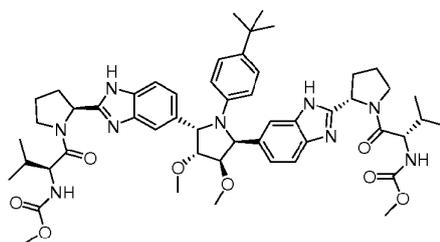
【0624】

(実施例49)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-((5,5-((2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2,5-ジイル)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-オキソプタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

【0625】

【化296】



実施例49A

2-(2-アミノ-5-プロモフェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチル

2-アミノ-4-プロモアニリン(6.0g、32.1mmol)、Boc-Pro-OH(6.90g、32.1mmol)およびHATU(13.42g、35.3mmol)の脱水DMSO(160mL)中溶液をジイソプロピルエチルアミン(14.0mL、10.4g、80mmol)で処理し、次に室温で18時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(3回)および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって褐色固体を得て、それを次の段階で直接用いた。

【0626】

実施例49B

2-(5-プロモ-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(S)-tert-ブチル

実施例49Aの化合物の水酢酸中溶液(75mL)を60℃で3時間加熱した。混合物を冷却し、トルエンで希釈し、減圧下に濃縮した。酢酸の残りをトルエンとの共沸(2回)によって除去し、残留物を25%から75%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う360gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、生成物(10.0g、85%)を明ベージュ剛性泡状物として得た。

【0627】

実施例49C

2-(6-プロモ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)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(S)-tert-ブチル

実施例49Bの化合物(2.25g、6.14mmol)の脱水THF(25mL)中溶液を水素化ナトリウム(オイル中60%品295mg、177mg、7.37mmol)で処理し、次に室温で1時間攪拌した。次に、溶液をSEM-クロライド(1.20m

10

20

30

40

50

L、1.13 g、6.76 mmol)で処理し、次に室温で18時間攪拌した。水を加えることで混合物を反応停止し、混合物を酢酸エチルで希釈した。混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって油状物を得て、それを20%から75%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行う100gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、生成物(2.24 g、73%)を粘稠な油状物として得て、それは数日間置いた後に固化した。両方の位置異性体SEM誘導体のこの混合物は、分離せずに次の段階で用いた。

【0628】

実施例49D

2 - ( 6 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) 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 ( S ) - tert - ブチル

再密閉可能な圧力管中、実施例49Cの化合物(2.24 g、4.51 mmol)、ピス(ピナコラト)ジボロン(1.26 g、4.96 mmol)および酢酸カリウム(1.33 g、13.53 mmol)の脱水ジオキサン(23 mL)中溶液を、30分間の窒素吹き込みによって脱気した。溶液を1,1-ピス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン塩化パラジウム(II)ジクロロメタン錯体(111 mg、0.14 mmol)で処理してから、さらに5分間脱気した。圧力管を密閉し、90°Cで4時間加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、次に水および飽和塩化ナトリウム溶液による抽出を行った。溶液を脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、3-メルカプトプロピル)シリカゲルとともに1時間攪拌した。濾過および減圧下での濃縮後、褐色油状物を15%から70%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う100gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、生成物(1.99 g、81%)を白色剛性泡状物として得た。

【0629】

実施例49E

2 - ( 6 - ( ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 S ) - 5 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) メチル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 3 , 4 - ジヒドロキシピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキシ ) 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 ( S ) - tert - ブチル

2,3-O-イソプロピリデン-D-マンニトール(144 mg、0.65 mmol)およびヨードベンゼン・アセテート(501 mg、1.56 mmol)の2:1メタノール-ジクロロメタン(3 mL)中溶液を室温で5時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮して白色ペーストを得て、それを0.1 M硫酸溶液(1.0 mL)に懸濁させ、次に室温で18時間攪拌した。その溶液を固体重炭酸ナトリウムを加えることでpH6に調節し、次に4-tert-ブチルアニリン(206 μL、193 mg、1.30 mmol)、実施例49Dからの生成物(634 mg、1.17 mmol)およびヘキサフルオロイソプロピルアルコール(2.6 mL)を加えた。次に、溶液を70°Cで5時間加温した。溶液を冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶かし、0.33 M三塩基性リン酸カリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって褐色油状物を得て、それを15%から85%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う50gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、回収ボロン酸エステル(208 mg)を粘稠褐色油状物として得た。カラムを0%から20%メタノール/ジクロロメタンで再度溶離して、生成物(159 mg、23%)を褐色固体として得た。

【0630】

実施例49F

2 - ( 6 - ( ( 2 S , 3 R , 4 R , 5 S ) - 5 - ( 2 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - イル ) - 1 - ( ( 2 - ( トリメチルシリル ) エトキ

シ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)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(S)-tert-ブチル

実施例49Eからの生成物(154mg、0.14mmol)の脱水THF中溶液を水素化ナトリウム(オイル中60%品13mg、8mg、0.33mmol)で処理し、次に室温で30分間攪拌した。混合物をヨウ化メチル(19μL、43mg、0.30mmol)で処理し、次に室温で2時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加えることで反応停止した。混合物を水および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって褐色油状物を得て、それを0%から15%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う25gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順により、生成物(121mg、77%)をベージュ泡状物として得た。

10

【0631】

実施例49G

(S)-5,5-(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2,5-ジイル)ビス(2-(S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール)

実施例49Fの化合物(111mg、0.10mmol)のエタノール(1mL)中溶液を4N塩酸溶液(2.0mL)で処理し、次に60℃で18時間加温した。溶液を冷却し、減圧下にエタノール-トルエン混合物(2回)とともに濃縮して、4塩酸塩を明黄色固体として得た。この取得物をメタノール(3mL)に溶かし、アンバーライト(Amberlyte)IRA400(OH-型、1.4ミリ当量/g、577mg、0.81ミリ当量)とともに1時間攪拌した。樹脂を濾過によって除去し、濾液を減圧下に濃縮して、生成物(29mg、45%)を明琥珀色ガラス状物として得た。

20

【0632】

実施例49H

ジメチル(2S,2S)-1,1-(2S,2S)-2,2-(5,5-(2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2,5-ジイル)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-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカーバメート

30

実施例49Gの化合物(29mg、0.046mmol)、HOBt水和物(18mg、0.114mmol)、EDAC(22mg、0.114mmol)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(20mg、0.114mmol)の脱水DMF(0.5mL)中溶液を0℃で、N-メチルモルホリン(15μL、14mg、0.137mmol)で処理し、次に0℃で30分間攪拌し、昇温させて室温として2時間経過させた。混合物を酢酸エチルで希釈し、水(3回)および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって油状物を得て、それをメタノールに溶かし、少量の炭酸カリウムで処理した。1時間攪拌後、混合物を濾過し、減圧下に濃縮して黄色油状物を得て、それを0%から15%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行う25gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製して、生成物(14mg、32%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.39(m、4H)、7.30(m、4H)、7.07(t、J=9.1Hz、2H)、6.87(m、2H)、6.31(d、J=8.9Hz、1H)、5.54(m、2H)、5.14(dd、J=7.6、4.6Hz、2H)、4.14(m、2H)、3.77(m、4H)、3.51(m、6H)、3.28(m、6H)、2.15(m、4H)、1.04(s、9H)、0.86(m、12H)。

40

標題化合物は、5%FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

50

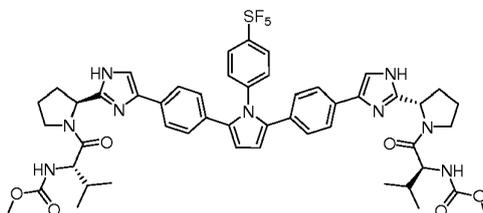
## 【0633】

(実施例50)

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

## 【0634】

【化297】



10

実施例50A

2, 5 - ビス(4 - ブロモフェニル) - 1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 1H - ピロール

4 - tert - ブチルアニリンに代えて4 - アミノフェニルサルファーペンタフルオリドを用い、実施例26Fからの方法を用いて、標題化合物を実施例26Eからの生成物から製造して所望の化合物を得た。

20

## 【0635】

実施例50B

1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 2, 5 - ビス(4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル) - 1H - ピロール

実施例26Fからの生成物に代えて実施例50Aからの生成物を用い、実施例26Gからの方法を用いて標題化合物を製造して、所望の化合物を得た。

## 【0636】

実施例50C

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボン酸tert - ブチル

実施例26Gからの生成物に代えて実施例50Bからの生成物を用い、実施例26Hからの方法を用いて標題化合物を製造して、所望の化合物を得た。

30

## 【0637】

実施例50D

4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - (ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

実施例26Hからの生成物に代えて実施例50Cからの生成物を用い、実施例26Iからの方法を用いて標題化合物を製造して、所望の化合物を得た。

40

## 【0638】

実施例50E

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - (1 - (4 - (ペンタフルオロチオ)フェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ビス(ピロリジン - 2, 1 - ジイル))ビス(3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル)ジカーバメート

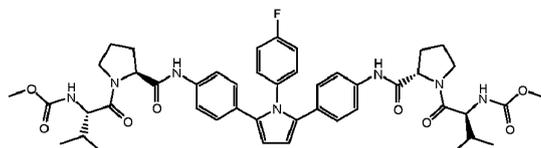
50

実施例 26 I からの生成物に代えて実施例 50 D からの生成物を用い、実施例 26 J からの方法を用いて標題化合物を製造して、所望の化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>; 400 MHz): 11.75 (brs, 2H)、7.88 (m, 2H)、7.56 (見かけのd、J = 8.35 Hz, 4H)、7.45 (brs, 2H)、7.27 (m, 4H)、6.96 (見かけのd、J = 8.35 Hz, 4H)、6.50 (s, 2H)、5.04 (m, 2H)、4.03 (m, 2H)、3.78 (m, 4H)、3.53 (s, 6H)、2.11 - 1.85 (m, 10H)、0.86 (d, J = 6.72 Hz, 6H)、0.82 (d, J = 6.72 Hz, 6H)。標題化合物は、5% FBS 存在下での HCV 1b-Con1 レプリコンアッセイで約 0.1 nM 未満の EC<sub>50</sub> 値を示した。

【0639】

【化298】

10



(実施例 51)

ジメチル〔1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル〕ビス〔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

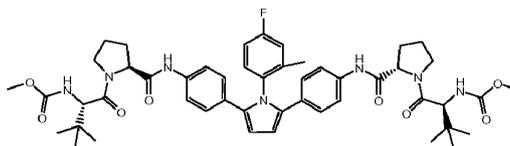
20

実施例 19 D (150 mg) および (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を、実施例 19 E の方法を用いて処理して(溶媒として DMF を代わりに使用)、標題化合物を得て、それを勾配シリカゲルクロマトグラフィー(30% から 70% EtOAc / ヘキサン)を用いて精製した(70 mg)。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 9.76 (s, 2H)、7.16 (d, J = 8.7, 4H)、7.06 (d, J = 8.4, 2H)、6.92 (t, J = 8.7, 2H)、6.83 (dd, J = 5.0, 8.9, 2H)、6.71 (d, J = 8.7, 4H)、6.14 (s, 2H)、4.15 (dd, J = 5.1, 7.9, 2H)、3.77 (t, J = 8.5, 2H)、3.59 - 3.50 (m, 2H)、3.40 - 3.31 (m, 2H)、3.27 (s, 6H)、1.95 - 1.82 (m, 2H)、1.79 - 1.52 (m, 8H)、0.67 (d, J = 6.8, 6H)、0.62 (d, J = 6.7, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z = 853。

30

【0640】

【化299】



(実施例 52)

ジメチル〔1-(4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル〕ビス〔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

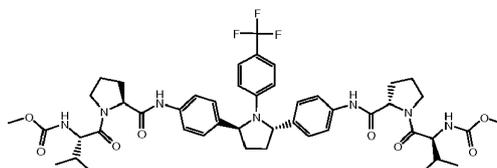
実施例 1 A を、4-フルオロ-2-メチルアニリンおよび実施例 19 A、19 B、19 C、19 D および 51 からの方法を用いて処理して((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸を用いた。)、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 9.98 (s, 2H)、7.44 - 7.36 (m, 5H)、7.09 - 6.96 (m, 8H)、6.42 (s, 2H)、4.39 (dd, J =

50

5.5、8.1、2H)、4.19(d、J=8.7、2H)、3.80-3.70(m、2H)、3.65-3.56(m、2H)、3.52(s、6H)、2.20-2.06(m、2H)、1.97-1.91(m、2H)、1.90-1.76(m、4H)、1.63(s、3H)、0.94(s、18H)。MS(ESI; M+H) m/z = 895。

【0641】

【化300】



10

(実施例53)

ジメチル( {(2S, 5S) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメート

実施例53A

ジメチル( {(2S, 5S) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメートおよびジメチル( {(2R, 5R) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメート

20

実施例23Bからの生成物(84mg、0.142mmol)のDMSO(1.5mL)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(62.2mg、0.355mmol)、HATU(135mg、0.355mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.074mL、0.426mmol)を加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌し、H<sub>2</sub>O(1mL)とEtOAc(2mLで2回)との間で分配した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。脱水剤を濾去し、粗生成物を1%から3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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1:1混合物として得た。

30

【0642】

実施例53B

ジメチル( {(2S, 5S) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメート

40

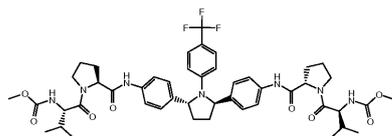
実施例53Aからの生成物を、1:1ヘキサン:(1:1EtOH:2-PrOH)を用いるキラルパックAD-Hカラムで分離した。標題化合物は溶出した最初の成分であった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.88(d、J=6.61Hz、6H)、0.93(d、J=6.61Hz、6H)、1.63-1.72(m、2H)、1.78-2.06(m、8H)、2.06-2.20(m、2H)、3.52(s、6H)、3.56-3.67(m、2H)、3.73-3.86(m、2H)、4.03(t、J=8.51Hz、2H)、4.42(dd、J=7.92、4.88Hz、2H)、5.27(d、J=6.61Hz、2H)、6.36(d、J=8.67Hz、2H)、7.14(d、J=8.57Hz、4H)、7.25(d、J=8.89Hz、2H)、7.31(d、J=8.35Hz、2H)、7.52(d、J=8.57Hz

50

、 4 H)、 10.01 (s、 2 H) ; MS (ESI) m/z 906.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0643】

【化301】



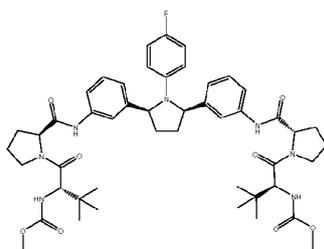
(実施例54)

ジメチル( (2R, 5R) - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル ]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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53Aからの生成物を、1:1ヘキサン:(1:1EtOH:2-PrOH)を用いるキラルパックAD-Hカラムで分離した。標題化合物は溶出した2番目の成分であった。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、DMSO-D6) ppm 0.87 (d、J=6.61Hz、6H)、0.92 (d、J=6.72Hz、6H)、1.64 - 1.74 (m、2H)、1.78 - 2.06 (m、8H)、2.06 - 2.22 (m、2H)、3.52 (s、6H)、3.56 - 3.67 (m、2H)、3.75 - 3.86 (m、2H)、3.97 - 4.08 (m、2H)、4.37 - 4.48 (m、2H)、5.28 (d、J=6.51Hz、2H)、6.36 (d、J=8.78Hz、2H)、7.14 (d、J=8.57Hz、4H)、7.25 (d、J=8.89Hz、2H)、7.30 (d、J=8.24Hz、2H)、7.52 (d、J=8.57Hz、4H)、10.01 (s、2H) ; MS (ESI) m/z 906.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0644】

【化302】



(実施例55)

ジメチル( [(2R, 5S) 4 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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55A

1, 4 - ビス(3 - ニトロフェニル)ブタン - 1, 4 - ジオン

無水塩化亜鉛(II) (5.42g、39.7mmol)を窒素下に脱水ベンゼン(50mL)中で攪拌しながら、ジエチルアミン(3.10mL、29.8mmol)およびt-ブタノール(2.85mL、29.8mmol)を加えた。得られた混合物を室温で90分間攪拌して濁った溶液を得た。これに1-(3-ニトロフェニル)エタノン(4.97g、29.8mmol)と次に2-ブromo-1-(3-ニトロフェニル)エタノン(5.00g、19.87mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜攪拌した。次に、大部分のベンゼンを傾斜法によって除去した。得られた混合物を分液漏斗中にて5%硫酸(25mL)で処理し、水相を抜き取って除去した。有機相を水で洗浄した(25mLで2回)。3回目の洗浄で乳濁液となった。漏斗の内容物を抜いて多量の水(750mL)に投入し、それに塩化ナトリウムを加え、油状物/水混合物を高攪拌した。メタノール

を少量ずつ加えて(75 mL)、油状物の分散と生成物の固化促進を試みた。ほぼ48時間攪拌した後、生成物が固化し、減圧濾過によってそれを回収した。フィルターケーキを水洗し、最初に風乾し、次に55の真空乾燥機で乾燥させて、標題化合物を淡黄色固体として得て(5.85 g、収率90%)、それを次の段階で直接用いた。

## 【0645】

実施例55B1,4-ビス(3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオール

実施例55A(2.71 g、8.26 mmol)のエタノール(150 mL)中懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム(0.6173 g、17.74 mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。水(約50 mL)で反応停止し、濃縮してペーストとし、それを1:1 MeOH:THFに取った。この懸濁液をセライト層で濾過し、濃縮した。残留物をトルエンに取り、攪拌しながら加熱して白色ペーストを形成し、それを超音波処理し、濾過可能な固体が生成するまで擦った。これを濾過し、トルエンで洗い、真空乾燥して、標題化合物2.84 g(100%)をオフホワイト固体として得た。MS(DCI)m/z 350(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

10

## 【0646】

実施例55Cジメタンスルホン酸1,4-ビス(3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジイル

実施例55B(0.5089 g、1.531 mmol)およびトリエチルアミン(0.65 mL、4.66 mmol)のTHF(10 mL)中溶液を冷却し(0)、それにメタンスルホンクロライド(0.3 mL、3.87 mmol)を滴下した。反応液を氷浴から外し、室温で30分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を固体として得て、それを精製せずに用いた。

20

## 【0647】

実施例55D1-(4-フルオロフェニル)-2,5-ビス(3-ニトロフェニル)ピロリジン

実施例55C(0.733 g、1.5 mmol)を4-フルオロアニリン(1.5 mL、15.63 mmol)およびDMF(3 mL)と混合した。反応液を50で24時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機部分を水(2回)、ブライン(1回)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から50% EtOAc/ヘキサン)によって精製した。取得物をEtOAcに溶かし、残留アニリンを除去するための1M HCl(2回)、水(1回)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(1回)およびブライン(1回)で洗浄し、脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して、標題化合物をトランスおよびシス異性体の混合物として得た(0.45 g、73%)。

30

## 【0648】

実施例55E3,3-(1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジアニリン

実施例55D(0.45 g、1.105 mmol)のTHF(7 mL)/EtOH(7 mL)中溶液にN<sub>2</sub>下で、Pd/C(0.0527 g、0.050 mmol)のTHF(2 mL)中懸濁液を加えた。フラスコにH<sub>2</sub>を吹き込み、1気圧H<sub>2</sub>下に20時間攪拌した。反応液をセライト層で濾過し、約100 mLの(1:1 EtOH:THF)で洗い、溶媒を減圧下に除去した。取得物を精製せずに用いた。MS(DCI)m/z 348(M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0649】

実施例55F

2,2-(3,3-((2S,5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(3,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸(2S,2S)-tert-ブチル

実施例55E(0.382 g、1.1 mmol)、(S)-1-(tert-ブトキシ

50

カルボニル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (0.5950 g, 2.76 mmol) および HATU (0.9196 g, 2.419 mmol) のジクロロメタン (12 mL) 中混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.8 mL, 4.58 mmol) を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、ジクロロメタンで希釈し、水 (2回)、ブライン (1回) で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮して褐色残留物を得た。残留物をエーテルに取り、超音波処理し、濾過して、標題化合物を黄褐色固体として得た。トランス異性体がエーテル溶液中に残り、それについては実施例 83 でさらに記載している。LC/MS Rt 2.27 m/z 742 (M+H)<sup>+</sup>。

【0650】

実施例 55G

(2S, 2'S) - N, N' - (3, 3' - ((2S, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)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 55F (0.4033 g, 0.544 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 中溶液に TFA (3 mL, 38.9 mmol) を加えた。90分後、反応液を濃縮した。残留物を順次に溶媒に溶かし、それから減圧下に濃縮したが、その溶媒はジクロロメタン (2回)、メタノール (2回) およびエーテル (1回) であった。この半固体をジクロロメタンに取り、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2回)、水 (1回)、ブライン (1回) で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過して、標題化合物を得た。LC/MS Rt 1.31 m/z 542 (M+H)<sup>+</sup>。

【0651】

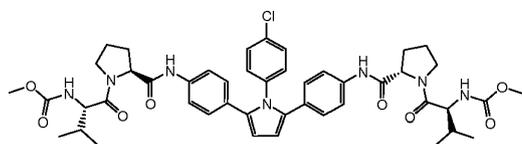
実施例 55H

ジメチル ([ (2R, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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 55G、(S) - 2 - メトキシカルボニルアミノ - 3, 3 - ジメチル - 酪酸 (0.2600 g, 1.374 mmol) および HATU (0.4527 g, 1.191 mmol) のジクロロメタン (15 mL) 中混合物に、ジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL, 2.86 mmol) を加えた。反応液を室温で18時間攪拌した。反応液ジクロロメタンをで希釈し、水 (2回)、ブライン (1回) で洗浄し、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、0% から 30% EtOAc / ジクロロメタン) によって精製して、標題化合物 0.14 g (30%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 0.96 (s, 9H)、0.98 (s, 9H)、2.06 - 1.71 (m, 8H)、2.25 - 2.07 (m, 2H)、2.42 (t, J = 7.1, 2H)、3.54 (d, J = 3.2, 6H)、3.72 - 3.59 (m, 2H)、3.86 - 3.72 (m, 2H)、4.22 (d, J = 8.9, 2H)、4.51 - 4.37 (m, 2H)、4.69 (t, J = 11.9, 2H)、6.42 - 6.28 (m, 2H)、6.96 - 6.83 (m, 2H)、7.08 (t, J = 8.5, 2H)、7.39 - 7.18 (m, 4H)、7.76 - 7.54 (m, 4H)、10.03 (d, J = 9.8, 2H)。MS (ESI) m/z 884 (M+H)<sup>+</sup>、882 (M-H)<sup>+</sup>。

【0652】

【化303】



(実施例 56)

ジメチル ([1 - (4 - クロロフェニル) - 1H - ピロール - 2, 5 - ジイル]ビス{

10

20

30

40

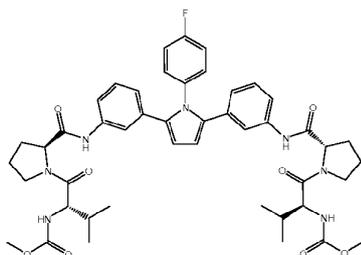
50

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

実施例 1 A を、4 - クロロアニリンおよび実施例 1 9 A、1 9 B、1 9 C、1 9 D および 5 1 からの方法を用いて処理して、標題化合物を得た ( 7 2 m g )。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、DMSO - d 6 ) 1 0 . 0 0 ( s、2 H)、7 . 4 5 - 7 . 3 6 ( m、6 H)、7 . 3 1 ( d、J = 8 . 3、2 H)、7 . 0 4 ( d、J = 8 . 4、2 H)、6 . 9 6 ( d、J = 8 . 6、4 H)、6 . 3 9 ( s、2 H)、4 . 4 4 - 4 . 3 7 ( m、2 H)、4 . 0 6 - 3 . 9 9 ( m、2 H)、3 . 8 5 - 3 . 7 4 ( m、2 H)、3 . 6 7 - 3 . 5 6 ( m、2 H)、3 . 5 2 ( s、6 H)、2 . 2 0 - 2 . 0 6 ( m、2 H)、2 . 0 4 - 1 . 7 9 ( m、8 H)、0 . 9 2 ( d、J = 6 . 7、6 H)、0 . 8 8 ( d、J = 6 . 7、6 H)。MS ( ESI ; M + H ) m / z = 8 6 9。

【 0 6 5 3 】

【 化 3 0 4 】



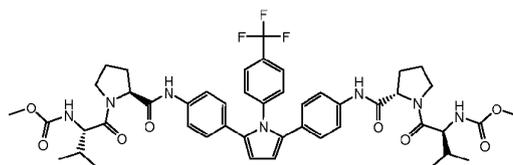
( 実施例 5 7 )

ジメチル ( [ 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 3 , 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

実施例 5 5 A を、実施例 1 9 A、1 9 B、1 9 C、1 9 D および 1 9 E の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z、DMSO - d 6 ) 0 . 9 9 - 0 . 8 4 ( m、1 2 H)、2 . 0 5 - 1 . 7 6 ( m、8 H)、2 . 2 2 - 2 . 0 5 ( m、2 H)、3 . 5 3 ( s、6 H)、3 . 7 0 - 3 . 5 6 ( m、2 H)、3 . 8 8 - 3 . 7 1 ( m、2 H)、4 . 1 1 - 3 . 9 3 ( m、2 H)、4 . 4 2 ( d d、J = 4 . 9、7 . 9、2 H)、6 . 4 0 ( s、2 H)、6 . 5 4 ( d、J = 7 . 9、2 H)、7 . 1 8 - 6 . 9 8 ( m、6 H)、7 . 3 4 ( d d、J = 8 . 3、1 5 . 4、4 H)、7 . 5 5 ( s、2 H)、9 . 9 6 ( d、J = 1 1 . 2、2 H)。MS ( ESI ) m / z 8 5 2 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0 6 5 4 】

【 化 3 0 5 】



( 実施例 5 8 )

ジメチル ( { 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル } ビス { 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

実施例 5 8 A

2 , 5 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) - 1 H - ピロール

10

20

30

40

50

実施例 1 A からの生成物 (1.00 g、3.05 mmol) の酢酸 (30 mL) 中スラリーに、4-(トリフルオロメチル)アニリン (1.9 mL、15 mmol) を加えた。混合物をマイクロ波照射下に加熱して 170 °C として 15 分間経過させた。冷却された混合物を水およびジエチルエーテルで希釈し、15 分間高撹拌し、濾過した。粗生成物を 0% から 30% 酢酸エチル/ヘキサン の溶媒勾配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。生成物を含む分画を合わせ、減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕して標題化合物を得た (110 mg、収率 8%)。

【0655】

実施例 58 B

ジメチル( { 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル)フェニル] - 1H-ピロール - 2, 5 - ジイル } ビス { 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

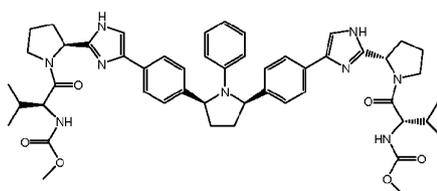
10

実施例 58 A を、実施例 19 B、19 C、19 D および 51 の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (44 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.01 (s, 2H)、7.71 (d, J = 8.6, 2H)、7.42 (d, J = 8.7, 4H)、7.31 (d, J = 8.2, 2H)、7.22 (d, J = 8.3, 2H)、6.95 (d, J = 8.6, 4H)、6.43 (s, 2H)、4.39 (dd, J = 5.2, 8.1, 2H)、4.03 (d, J = 8.3, 2H)、3.85 - 3.75 (m, 2H)、3.66 - 3.56 (m, 2H)、3.52 (s, 6H)、2.18 - 2.08 (m, 2H)、2.01 - 1.79 (m, 8H)、0.92 (d, J = 6.7, 6H)、0.87 (d, J = 6.6, 6H)。MS (ESI; M+H) m/z = 903。

20

【0656】

【化306】



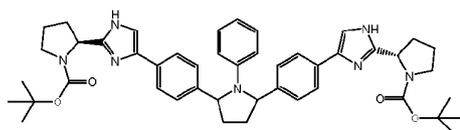
30

(実施例 59)

メチル( { (2S) - 1 - [ (2S) - 2 - (4 - { 4 - [ (2R, 5S) - 5 - (4 - { 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-イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - フェニルピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - 1H-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 } ) カルバメート

【0657】

【化307】



40

実施例 59 A

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - (1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス(4, 1 - フェニレン)) ビス(1H-イミダゾール - 4, 2 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S, 2S) - tert - ブチル

実施例 42 B および アニリン を、実施例 39 D、42 D および 42 E の方法を用いて処理して、標題化合物を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI) m/z 770 (M+H)<sup>+</sup>。

【0658】

50

実施例 59B

4,4 - { [(2R,5S) - 1 - フェニルピロリジン - 2,5 - ジイル]ジベンゼン - 4,1 - ジイル}ビス{2 - [(2S) - ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール} (ACDv12)

実施例 59A の生成物 (30 mg、0.039 mmol) に、ジメトキシエタン (1.5 mL) および 4N 塩酸 / ジオキサソラン溶液 (3 mL) を加え、得られた溶液を室温で 1.5 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物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 9.8 mg (44%) およびトランスジアステレオマーの混合物 8.5 mg を得て (MS (ESI) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>)、それを実施例 89 に記載の方法に従ってさらに処理した。標題化合物に関して: MS (ESI) m/z 570 (M+H)<sup>+</sup>。

【0659】

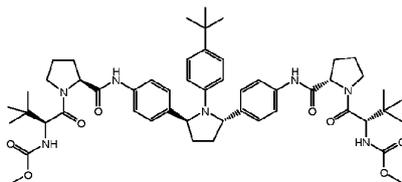
実施例 59C

メチル{[(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2R,5S) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 4 - イル{フェニル} - 1 - フェニルピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 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

DMSO (1 mL) 中の実施例 59B からの生成物 (9.8 mg、0.012 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 (5.4 mg、0.031 mmol) および HATU (10.3 mg、0.027 mmol) に、ヒューニツヒ塩基 (0.017 mL、0.098 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、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) 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 4.5 mg (4,1%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 14.50 (bs, 2H)、7.99 (s, 2H)、7.78 (m, 4H)、7.65 (m, 4H)、7.32 (m, 2H)、7.02 (t, J = 8.0 Hz, 2H)、6.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、5.11 (t, J = 6.9 Hz, 2H)、4.83 (m, 2H)、4.10 (t, J = 7.7 Hz, 2H)、3.82 (m, 6H)、3.48 (s, 6H)、2.40 (m, 2H)、2.08 (m, 2H)、2.00 (m, 6H)、1.85 (m, 2H)、0.85 (m, 2H)、0.80 (m, 12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)<sup>+</sup>。

【0660】

【化308】



(実施例 60)

ジメチル([(2S,5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル]ビス{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 60A

ジメチル([(2S,5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2

10

20

30

40

50

、5 - ジイル]ビス{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]} )ピ  
 スカーバメートおよび

ジメチル([(2 R , 5 R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル]ビス{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]} )ピ  
 スカーバメート

実施例 3 4 D からの生成物 (29.0 mg、0.05 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 (20.81 mg、0.110 mmol)、EDC (21.09 mg、0.110 mmol)、HOBT (16.85 mg、0.110 mmol) および N - メチルモルホリン (0.027 mL、0.250 mmol) を DMF (2 mL) 中で合わせた。混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層をブラインで 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン (50% から 80%) 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 (32 mg、69%) をトランスジアステレオマーの混合物として得た。

【0661】

実施例 60 B

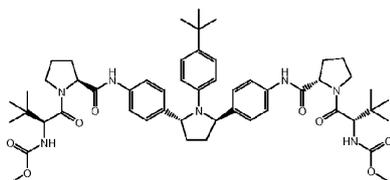
ジメチル([(2 S , 5 S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル(2 S)ピロリジン - 2 , 1 - ジイル[(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 1 , 2 - ジイル]} )ピ  
 スカーバメート

実施例 60 A からの生成物をヘキサン : (2 : 1 IPA : EtOH) の 3 : 1 混合物で溶離を行うキラルパック AD - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの最初のものであった。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.97 (s、18H) 1.11 (s、9H) 1.60 - 1.65 (m、2H) 1.79 - 1.91 (m、4H) 1.94 - 2.03 (m、2H) 2.10 - 2.18 (m、2H) 2.44 - 2.50 (m、2H) 3.54 (s、6H) 3.59 - 3.67 (m、2H) 3.71 - 3.82 (m、2H) 4.21 (d、J = 8.89 Hz、2H) 4.43 (dd、J = 7.92、5.42 Hz、2H) 5.14 (d、J = 6.40 Hz、2H) 6.18 (d、J = 8.89 Hz、2H) 6.94 (d、J = 8.78 Hz、2H) 7.08 (d、J = 8.78 Hz、2H) 7.13 (d、J = 8.57 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.46 Hz、4H) 9.99 (s、2H) ; MS (ESI+) m/z 923 (M+H)<sup>+</sup>。

【0662】

【化309】



(実施例 61)

ジメチル([(2 R , 5 R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2 , 5 - ジイル]ビス{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]} )ピ  
 スカーバメート

実施例 60 A からの生成物を、ヘキサン : (2 : 1 IPA : EtOH) の 3 : 1 混合物で溶離を行うキラルパック AD - H 半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの 2 番目のものであ

10

20

30

40

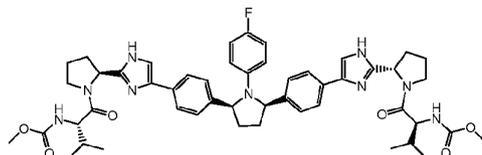
50

た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.96 (s, 18H) 1.11 (s, 9H) 1.60 - 1.66 (m, 2H) 1.78 - 1.92 (m, 4H) 1.94 - 2.04 (m, 2H) 2.08 - 2.19 (m, 2H) 2.42 - 2.50 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.59 - 3.67 (m, 2H) 3.74 - 3.81 (m, 2H) 4.20 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 4.43 (dd, J = 7.97, 5.37 Hz, 2H) 5.15 (d, J = 6.29 Hz, 2H) 6.17 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 6.94 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 7.07 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 7.13 (d, J = 8.46 Hz, 4H) 7.50 (d, J = 8.57 Hz, 4H) 9.99 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 923 (M+H)<sup>+</sup>。

【0663】

【化310】

10



(実施例62)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5S)-1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

20

実施例62A

4,4-{ [(2R,5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル]ジベンゼン-4,1-ジイル}ビス{(2S)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール}(ACDv12)

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中の実施例45Cからの生成物 (0.15 g, 0.190 mmol) を TFA (1 mL) で処理し、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次に減圧下に濃縮した。粗生成物を10%から100% CH<sub>3</sub>CN / 0.1% TFA 水溶液の溶媒勾配を用いるC18シリカでのカラムクロマトグラフィーによって精製した。所望のシス-ピロリジン異性体は溶出した2成分のうちの2番目のものであった。純粋なシス-異性体を含む分画を集め、減圧下に濃縮した。残留物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 2-PrOH の3:1 混合物との間で分配した(3回)。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(32 mg, 28%)。

30

【0664】

実施例62B

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5S)-1-(4-フルオロフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

40

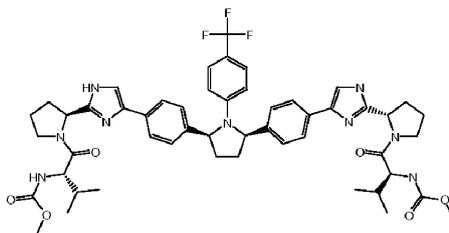
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を用いた以外は、実施例62Aからの生成物(32 mg, 54 mmol) について実施例5Dに記載の方法を行って、標題化合物を得た(34 mg, 69%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.78 - 0.93 (m, 12H)、1.78 - 2.24 (m, 12H)、2.37 - 2.46 (m, 2H)、3.54 (s, 6H)、3.68 - 3.87 (m, 4H)、4.66 - 4.79 (m, 2H)、5.02 - 5.13 (m, 2H)、6.39 (dd, J = 9.16

50

、 4 . 5 0 H z 、 2 H ) 、 6 . 8 1 - 6 . 9 2 ( m 、 2 H ) 、 7 . 2 3 - 7 . 3 4 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 9 - 7 . 8 0 ( m 、 1 2 H ) 、 1 1 . 6 7 - 1 2 . 1 2 ( m 、 2 H ) ; M S ( E S I ) m / z 9 0 2 . 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 6 6 5 】

【 化 3 1 1 】



10

( 実施例 6 3 )

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { ( 2 R , 5 S ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル { フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル ] カーバメート

実施例 6 3 A

( 2 R , 5 S ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン

実施例 4 2 B からの生成物 ( 1 1 . 1 3 g 、 2 0 . 0 m m o l ) および 4 - ( トリフルオロメチル ) アニリン ( アルドリッチ 、 3 2 . 2 g 、 2 0 0 m m o l ) を D M F ( 5 0 m L ) 中で合わせ、50 で窒素下に16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、1 M H C l で処理し、10分間攪拌し、濾過して固体を除去した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、脱水し ( N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、0%から1%酢酸エチル/ヘキサン ) によって精製して、標題化合物 ( 1 . 0 g 、 1 0 % ) を 2 番目に溶出する立体異性体として得た。M S ( E S I + ) m / z 5 2 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 6 6 6 】

実施例 6 3 B

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { ( 2 R , 5 S ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル { フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル ] カーバメート

実施例 6 3 A からの生成物 ( 1 . 0 g 、 1 . 9 0 m m o l ) を、実施例 4 2 D 、 4 2 E 、 4 2 F および 4 2 G に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup> H N M R ( 遊離塩基 ) ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - d <sub>6</sub> ) 0 . 8 0 - 0 . 9 5 ( m 、 1 2 H ) 1 . 8 3 - 2 . 1 8 ( m 、 1 4 H ) 3 . 5 4 ( s 、 6 H ) 3 . 7 9 ( d 、 J = 6 . 1 8 H z 、 3 H ) 3 . 9 7 - 4 . 1 5 ( m 、 3 H ) 4 . 8 7 ( d 、 J = 4 . 8 8 H z 、 2 H ) 5 . 0 2 - 5 . 1 4 ( m 、 2 H ) 6 . 5 4 ( d 、 J = 8 . 6 7 H z 、 2 H ) 7 . 1 5 - 7 . 8 0 ( m 、 1 4 H ) 1 1 . 5 6 - 1 2 . 3 0 ( m 、 2 H ) ; M S ( E S I + ) m / z 9 5 3 ( M + H ) <sup>+</sup>。

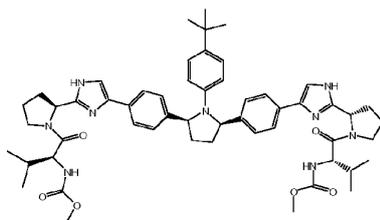
【 0 6 6 7 】

20

30

40

## 【化 3 1 2】



(実施例 6 4)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

10

実施例 6 4 A

(2S, 2R)-2,2-(4,4-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール)ビストリフルオロ酢酸塩

実施例 4 2 C を、実施例 4 2 D、4 2 E および 4 2 F の方法を用いて処理して、シス/トランスピロリジン異性体の混合物を得た。立体異性体の混合物を 80% (0.1% TFA/水) : 20% CH<sub>3</sub>CN 10 mL に溶かし、13 g C18 シリカカラムに乗せた。カラムを 0.1% TFA (水溶液) : CH<sub>3</sub>CN ; 25 分かけての 80/20 から 50 : 50 の勾配で溶離して、標題化合物のシス立体異性体を明黄色固体のトリフルオロ酢酸塩として得た (88.6 mg、58%)。

20

## 【0 6 6 8】

実施例 6 4 B

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

30

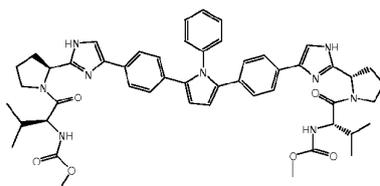
実施例 6 4 A からの生成物を DMF 1 mL に溶かし、DMF 0.5 mL 中に (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.41 g、0.232 mmol)、HOBt (0.036 g、0.232 mmol)、EDAC (0.045 g、0.232 mmol) および 4-メチルモルホリン (0.138 g、0.150 mL、1.364 mmol) を含む冷却した (0 から 5 ) 溶液に滴下した。溶液の pH を測定したところ、8 であることが認められた。反応液を氷浴で合計 3.5 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 50 mL で希釈し、10% NaHCO<sub>3</sub>、10% NaCl で洗浄し、無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (s) で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去してピンク様油状物を得た。その油状物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mL に溶かし、12 g シリカゲルカラムに乗せた。25 分かけての CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH、99/1 から 94/6 の勾配でカラムを溶離して、標題化合物を白色固体として得た (12.5 mg、11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.85 (s、12H) 1.13 (s、9H) 1.95 (s、6H) 2.15 (s、4H) 2.50 (s、3H) 3.43 (s、1H) 3.54 (s、5H) 3.80 (s、4H) 4.05 (s、2H) 4.70 (s、2H) 5.07 (s、1H) 6.36 (d、J = 8.78 Hz、2H) 7.01 (s、2H) 7.28 (s、2H) 7.47 (s、6H) 7.70 (s、4H) 11.71 (s、2H) 12.09 (s、2H)。ESI<sup>+</sup> : 940.8。

40

50

【0669】

【化313】



(実施例65)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

10

実施例65A

2,2-(4,4-(4,4-(1-フェニル-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸(2S,2R)-tert-ブチル

実施例26Eおよびアニリンを、実施例19A、26Gおよび26Hの方法を用いて処理して標題化合物を得た(150mg)。

20

【0670】

実施例65B

(S)-4,4-(4,4-(1-フェニル-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール)

実施例65Aからの生成物(186mg、0.243mmol)のジオキサン(5mL)中懸濁液に、HCl/ジオキサン(5mL、20mmol)を加えた。混合物を30分間攪拌し、減圧下に濃縮して、標題化合物を塩酸塩として得た。

【0671】

実施例65C

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-フェニル-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

30

DMF(1.6mL)中の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(90mg、0.47mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物(72mg、0.47mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(82mg、0.47mmol)および4-メチルモルホリン(0.28mL、2.6mmol)からなる溶液を氷浴で冷却した。この混合物に、実施例65Bからの生成物(150mg、0.23mmol)のDMF(0.5mL)中溶液を滴下した。pHが8に調節されるまで、追加の4-メチルモルホリンを混合物に加えた。反応液を3.5時間攪拌し、氷浴を外し、反応液をさらに16時間攪拌した。水を反応混合物に加え、得られた沈澱を濾過によって回収した。残留物を多量の水と次にジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物を0%から5%メタノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶媒勾配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。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 12.12-11.64(m、2H)、7.57-7.45(m、4H)、7.42-7.36(m、2H)、7.36-7.29(m、3H)、7.29-7.05(m、4H)、7.04-6.91(m、4H)、6.54-6.43(m、2H)、5.06-4.

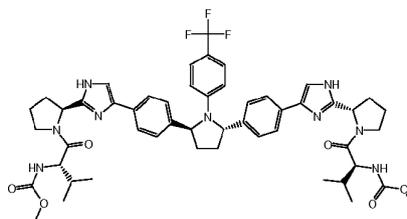
40

50

9.6 (m, 2H)、4.06 - 3.96 (m, 2H)、3.84 - 3.67 (m, 4H)、3.52 (s, 6H)、2.17 - 1.80 (m, 10H)、0.91 - 0.76 (m, 12H)。MS (ESI; M+H) m/z = 881。

【0672】

【化314】



10

(実施例66)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル}-1H-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66A

(2R,5R)-2,5-ビス(4-プロモフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジンおよび

20

(2S,5S)-2,5-ビス(4-プロモフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン

実施例42Bからの生成物(11.13g、20.0mmol)および4-(トリフルオロメチル)アニリン(32.2g、200mmol)をDMF(50mL)中で合わせた。混合物を50℃で窒素下に終夜撹拌した。反応混合物を溶媒留去し、残留物を酢酸エチルで希釈し、1M HClで処理し、10分間撹拌し、濾過して固体を除去した。濾液の有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン(0%から1%)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。標題化合物(500mg、5%)は、二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出し、トランスジアステレオマーの混合物として得られた。

30

【0673】

実施例66B

(2R,5R)-2,5-ビス(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジンおよび

40

(2S,5S)-2,5-ビス(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン

実施例66Aからの生成物(500mg、0.952mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(725mg、2.86mmol)、酢酸カリウム(374mg、3.81mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(66.8mg、0.095mmol)を1,2-ジメトキシエタン(10mL)中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、85℃で2時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと1M HClとの間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物を、ヘキサンから酢酸エチル/ヘキサン(10%)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固体を得て、それをジクロロメタン/ヘキサン(1:3)で磨砕して、標題化合物を得た(370mg、63%)。

50

## 【0674】

## 実施例66C

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチルおよび

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

実施例66Bからの生成物(257mg、0.415mmol)、実施例26Dからの生成物(341mg、1.079mmol)、三塩基性リン酸カリウム(352mg、1.660mmol)および1, 1 - ビス(ジ - tert - ブチルホスフィン)フェロセンパラジウムジクロライド(27.0mg、0.041mmol)をTHF(4.5mL)/水(1.5mL)中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、70℃で6時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去した。残留物をメタノール/ジクロロメタン(1%から3%)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(286mg、82%)を固体として得た。

## 【0675】

## 実施例66D

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)および

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

ジオキサン(6mL)中の実施例66Cからの生成物(385mg、0.459mmol)に、4M塩酸/ジオキサン(10mL、40.0mmol)を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。溶媒を高真空下で留去して、標題化合物(約360mg)を塩酸塩として得た。

## 【0676】

## 実施例66E

メチル[(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [4 - (4 - {(2S, 5S) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 4 - イル{フェニル} - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル{フェニル} - 1H - 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]カーバメートおよび

メチル[(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [4 - (4 - {(2R, 5R) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 4 - イル{フェニル} - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル{フェニル} - 1H - 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66Dからの生成物(360mg、0.459mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(161mg、0.919mmol)、4 - メチルモルホリン(0.404mL、3.68mmol)、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(194mg、1.011mmol)および1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - オール水和

10

20

30

40

50

物 (155 mg、1.011 mmol) を DMF (10 mL) 中で合わせた。混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルとよび水との間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブライン 2 回で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒除去した。残留物をメタノール/ジクロロメタン (1% から 6%) 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 (223 mg、51%) を固体として得た。

【0677】

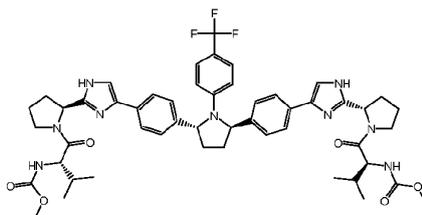
実施例 66F

メチル [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2S,5S)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル})-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル})-1H-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 66E からの生成物を、ヘキサン/THF/メタノールの混合物 (8/1/1) で溶離を行うキラルパック IB カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの最初のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.78-0.90 (m、12H) 1.71-1.77 (m、2H) 1.86-2.02 (m、6H) 2.09-2.18 (m、4H) 2.51-2.54 (m、2H) 3.53 (s、6H) 3.74-3.84 (m、4H) 4.04 (t、J = 8.35 Hz、2H) 5.06 (dd、J = 6.83、3.14 Hz、2H) 5.28-5.41 (m、2H) 6.41 (d、J = 8.67 Hz、2H) 7.12-7.33 (m、8H) 7.36-7.72 (m、6H) 11.62-12.13 (m、2H)、MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+。

【0678】

【化315】



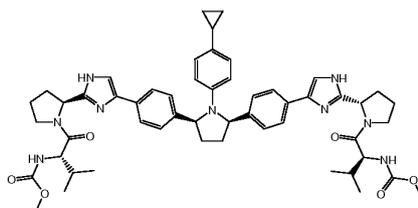
(実施例 67)

メチル [(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{(2R,5R)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル})-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル})-1H-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 66E からの生成物を、ヘキサン/THF/メタノールの混合物 (8/1/1) で溶離を行うキラルパック IB カラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は、溶出した二つのジアステレオマーのうちの 2 番目のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.79-0.91 (m、12H) 1.71-1.77 (m、2H) 1.88-2.01 (m、6H) 2.08-2.17 (m、4H) 2.51-2.54 (m、2H) 3.53 (s、6H) 3.74-3.82 (m、4H) 4.05 (t、J = 8.40 Hz、2H) 5.00-5.13 (m、2H) 5.29-5.40 (m、2H) 6.40 (d、J = 8.57 Hz、2H) 7.12-7.31 (m、8H) 7.36-7.72 (m、6H) 11.52-12.15 (m、2H); MS (ESI+) m/z 953 (M+H)+。

【0679】

【化316】



(実施例68)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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68A

2,5-ビス(4-ブロモフェニル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)ピロリジン

実施例42Bからの生成物(3.14g、5.64mmol)および4-シクロプロピルアニリン(6.01g、45.2mmol)をDMF(20mL)中で合わせた。混合物を50℃で窒素下に3時間攪拌した。反応混合物を1M HClと酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで3回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を酢酸エチル/ヘキサン(0.5%から1%)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(2.12g、76%)を粘稠固体としての立体異性体の混合物として得た。

【0680】

実施例68B

1-(4-シクロプロピルフェニル)-2,5-ビス(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン

実施例68Aからの生成物(2.12g、4.26mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.25g、12.79mmol)、酢酸カリウム(1.674g、17.05mmol)およびビス(トリフェニルホスフィン)塩化パラジウム(II)(0.299g、0.426mmol)を1,2-ジメトキシエタン(40mL)中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、85℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと1M HClとの間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物をヘキサンから酢酸エチル/ヘキサン(10%)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固体を得て、それをジエチルエーテル/ヘキサン(1/3)で磨砕して、標題化合物(1.05g、42%)を白色固体としての立体異性体の混合物として得た。

【0681】

実施例68C

2,2-(4,4-(4,4-(1-(4-シクロプロピルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(1H-イミダゾール-4,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸(2S,2S)-tert-ブチル

実施例68Bからの生成物(1.04g、1.759mmol)、実施例26Dからの生成物(1.446g、4.57mmol)、PdCl<sub>2</sub>(dppf)(0.129g、0.176mmol)および1.0M炭酸ナトリウム(4.57mL、4.57mmol)をエタノール(5mL)/トルエン(5mL)の混合溶媒中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、80℃で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナ

10

20

30

40

50

トリウム、ブラインとの間で分配し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン(1%から3%)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(1.28g、90%)を固体としての立体異性体の混合物として得た。

【0682】

実施例68D

(S)-4,4-(4,4-((2R,5S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール)

実施例68Cからの生成物(1.27g、1.568mmol)をジクロロメタン(12mL)に溶かした。混合物を冷却して0とし、トリフルオロ酢酸(8mL、104mmol)をゆっくり加えた。混合物を昇温させて室温とし、1時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を、メタノール/ジクロロメタン(1%から10%)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。標題化合物(310mg、32%)は二つの立体異性体の2番目のものとして溶出した。

【0683】

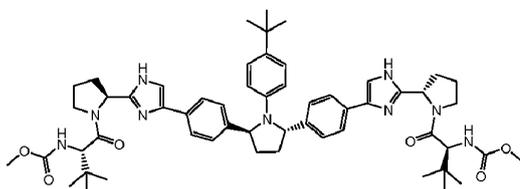
実施例68E

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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68Dの生成物(90mg、0.148mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(51.7mg、0.295mmol)、4-メチルモルホリン(0.130mL、1.181mmol)、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(62.2mg、0.325mmol)および1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物(49.7mg、0.325mmol)をDMF(10mL)中で合わせた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブライン2回で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン(1%から4%)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(40mg、29%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.39-0.47(m, 2H) 0.71-0.78(m, 2H) 0.82-0.92(m, 12H) 1.65-1.72(m, 1H) 1.82-2.03(m, 8H) 2.09-2.17(m, 4H) 2.40-2.45(m, 2H) 3.54(s, 6H) 3.75-3.83(m, 4H) 4.02-4.09(m, 2H) 4.64-4.75(m, 2H) 5.03-5.11(m, 2H) 6.32(d, J=8.67Hz, 2H) 6.73(d, J=8.35Hz, 2H) 7.29(d, J=8.02Hz, 2H) 7.37-7.81(m, 10H) 11.47-12.17(m, 2H); MS(ESI+) m/z 924.7(M+H)<sup>+</sup>

【0684】

【化317】



10

20

30

40

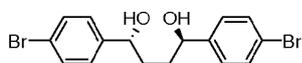
50

(実施例69)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{2-[(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})ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル})フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-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

【0685】

【化318】

実施例69A

(1R,4R)-1,4-ビス(4-プロモフェニル)ブタン-1,4-ジオール  
(S)-(-)--ジフェニル-2-ピロリジンメタノール(3.81g、15.04mmol)に、23 でTHF(140mL)を加えた。その薄いスラリーをホウ酸トリメチル(2.189mL、19.63mmol)で処理して透明溶液を形成した。1.5時間攪拌後、溶液を冷却して10 から15 とし、N,N-ジエチルアニリンポラン(33.1mL、186mmol)を注射器によって5から10分かけて加えた。軽い発熱とH<sub>2</sub>発生が認められた。別の容器に、実施例26E(35.045g、88mmol)と次にTHF(140mL)を入れてスラリーを形成した。スラリーを冷却して10 とした。冷却したポラン溶液を、内部温度を<25 に維持しながら、カニューレによって前記ジオンスラリーに約5分間かけて移し入れた。移動が完了した後、スラリーを15 で5分間維持し、次に温度を23 で3時間維持した。反応完了後、溶液を冷却して5 とし、メタノール(31.6mL、780mmol)を、温度を<20 に維持するようにゆっくり加えた(注：激しい水素発生)。濁った溶液をさらに1時間混和して、反応停止が完全となるようにした。得られた濁り溶液をEtOAc(500mL)および1M HCl(220mL)で希釈した。相を分配し、有機相を1M HCl(220mLで2回)、H<sub>2</sub>O(110mL)および25%NaCl水溶液(110mL)の順で洗浄した。有機層を減圧下に濃縮し、EtOAcに溶かし、濾過し、濃縮し、EtOAc/ヘキサンから結晶化して、標題化合物を得た(16.92g; 100% ee; 単離収率47%)。

【0686】

実施例69B

(2S,5S)-2,5-ビス(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン

実施例69Aからの生成物(0.60g、1.500mmol)の脱水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)中混合物に0 で、Et<sub>3</sub>N(0.627mL、4.50mmol)を加え、均一溶液が得られるまで、得られた混合物を0 で10分間攪拌した。冷却した溶液に、メタンスルホニルクロライド(0.292mL、3.75mmol)を滴下し、TLC(1:1EtOAc:ヘキサン)による決定で反応が完結するまで、得られた混合物を0 で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去して固体を得て、それを真空乾燥した。固体を脱水DMF(5mL)に溶かし、4-tert-ブチルアニリン(2.39mL、15mmol)を加えた。得られた混合物を40 で4時間攪拌し、1N HCl水溶液(30mL)とEtOAc(30mL)との間で分配した。有機層をH<sub>2</sub>Oで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去し、粗生成物を0%から20%EtOAc/ヘキサ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た。標題化合物を無色固体として得た(0.71g、92%)。<sup>1</sup>H NMRでは、この取得物がトランス:シスピロリジン異性体の87:13混合物であることが示された。

10

20

30

40

50

## 【0687】

## 実施例69C

(2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2, 5 - ビス(4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

実施例69Bからの生成物(0.71g、1.38mmol)を、実施例42Dに記載の条件で処理して、標題化合物を無色固体として得た(0.56g、66%)。

## 【0688】

## 実施例69D

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

実施例69Cからの生成物(0.55g、0.91mmol)を、実施例42Eに記載の条件で処理して、標題化合物を得た(0.27g、36%)。

## 【0689】

## 実施例69E

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

実施例69Dからの生成物(0.27g、0.33mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:TFAの1:1混合物(4mL)中溶液を室温で40分間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:2-PrOHの3:1混合物(2回)との間で分配し、合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を非晶質固体として得た(0.18g、87%)。

## 【0690】

## 実施例69F

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - (4 - {2 - [(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}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - イミダゾール - 2 - 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69Eからの生成物(0.10g、0.16mmol)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(76mg、0.40mmol)の脱水DMSO(1.6mL)中混合物に、HATU(152mg、0.40mmol)およびヒューニツヒ塩基(84μL、0.48mmol)を加えた。得られた混合物を室温で90分間攪拌し、H<sub>2</sub>O(5mL)とEtOAc(5mLで2回)との間で分配した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をMeOH(1mL)に溶かした。その溶液に、固体K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1から2mg)を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を0%から5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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(0.12g、78%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.94(s、18H)、1.10(s、9H)、1.63 - 1.77(m、2H)、1.84 - 2.25(m、10H)、3.55(s、6H)、3.66 - 3.87(m、2H)、4.16 - 4.28(m、2H)、5.03 - 5.12(m、2H)、5.15 - 5.28(m、2H)、6.22(d、J = 8.46Hz、2H)、6.93(d、J = 8.67Hz、2H)、7.07(d、2H)、7.15(d、J = 8.13Hz、4H)、7.23(d、1H)、7.38(d、J = 1.41Hz、2H)、7.52(d、1H)、7.62(d、J = 8.02Hz、4H)、11.66 - 12.10(m、

10

20

30

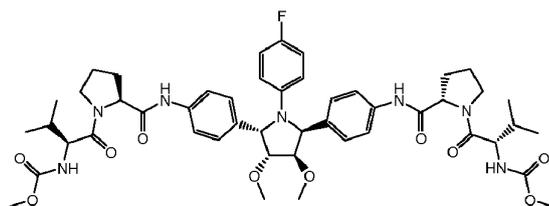
40

50

2 H)。MS (ESI)  $m/z$  969.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0691】

【化319】



10

(実施例70)

ジメチル( [(2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3, 4-ジメトキシピロリジン - 2, 5-ジイル] ビス{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70A

tert-ブチル 4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3, 4-ジヒドロキシピロリジン - 2, 5-ジイル) ビス(4, 1-フェニレン)ジカーバメート

3, 4-O-イソプロピリデン-D-マンニトール(444 mg、2.0 mmol)の2:1メタノール-ジクロロメタン(8 mL)中溶液をヨードベンゼン・ジアセテート(1.54 g、4.79 mmol)で処理し、次に室温で5時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮して有機溶媒を除去し、残留物を0.1 M硫酸溶液(4 mL)に懸濁させ、次に室温で18時間撹拌した。固体重炭酸ナトリウムを加えることで混合物をpH6に調節した。混合物を4-フルオロアニリン(383 μL、444 mg、4.00 mmol)、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル硼酸(853 mg、3.60 mmol)およびヘキサフルオロイソプロピルアルコール(8 mL)で順次処理した。混合物を50°Cで2時間加熱した。溶液を冷却し、減圧下に濃縮した。混合物を酢酸エチルに溶かし、水、0.33 M三塩基性リン酸カリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって褐色固体を得て、それを5%から70%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う100 gシリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、標題化合物(770 mg、67%)をほぼ白色の固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.35(d、J = 8.3 Hz、4H)、7.11(d、J = 8.4 Hz、4H)、6.67(t、J = 8.8 Hz、2H)、6.51(s、2H)、6.22(dd、J = 9.1、4.3 Hz、2H)、5.15(d、J = 6.3 Hz、2H)、4.26(d、J = 5.7 Hz、2H)、1.51(s、18H)。MS + ESI  $m/z$  (相対的存在比) 580(100、M+H)、602(15、M+Na)、1159(18、2M+H)。

20

30

【0692】

実施例70B

二酢酸(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 5-ビス(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)フェニル) - 1 - (4-フルオロフェニル)ピロリジン - 3, 4-ジイル

実施例70Aの化合物(314 mg、0.54 mmol)、トリエチルアミン(227 μL、1.64 mg、1.65 mmol)およびDMAP(13 mg、0.11 mmol)の1:1酢酸エチル-テトラヒドロフラン(2.8 mL)中溶液を無水酢酸(128 μL、1.38 mg、1.35 mmol)で処理し、次に室温で1時間撹拌した。混合物を水で処理し、次に室温で30分間撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)および減圧下での濃縮によって、標題化合物(330 mg、92%)をそれ以降の使用に十分な純度のクリーム色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.32

40

50

(d、J = 8.4 Hz、4H)、7.07 (d、J = 8.5 Hz、4H)、6.66 (t、J = 8.8 Hz、2H)、6.47 (s、2H)、6.25 (dd、J = 9.2、4.3 Hz、2H)、5.53 (dd、J = 5.5、1.9 Hz、2H)、5.46 (d、J = 7.2 Hz、2H)、1.83 (s、6H)、1.51 (s、18H)。MS + ESI m/z (相対的存在比) 664 (100、M+H)。

【0693】

実施例70C

二酢酸(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 5 - ビス(4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3, 4 - ジイル・2塩酸塩

4N塩化水素/ジオキサン(8mL)の溶液を、実施例70Bの化合物(136mg、0.21mmol)で処理し、次に室温で2時間撹拌した(その間、モノ脱保護生成物が沈澱を開始し、ジクロロメタン約4mLを加えて、そのモノ塩酸塩を可溶化することによって反応を促進した)。その混合物を過剰のエーテルに加え、生成物を濾過によって回収し、エーテルで洗浄した。真空乾燥機注にて50で18時間乾燥させた後、これらの手順によって、標題化合物(92mg、84%)をオフホワイト粉末として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.28(m、8H)、6.81(t、J = 8.9 Hz、2H)、6.33(m、2H)、5.63(m、2H)、5.51(dd、J = 5.5、1.9 Hz、2H)、1.79(s、6H)。

10

【0694】

実施例70D

(2S, 3R, 4R, 5S) - 2, 5 - ビス(4 - アミノフェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 3, 4 - ジオール

25mL丸底フラスコ中、実施例70C(160.5mg、0.299mmol)にMeOH(3mL)に溶かし、炭酸カリウム(165mg、1.197mmol)を加え、25で1.5時間撹拌した。固体を濾去し、MeOHで洗浄し、濾液をロータリーエボレータ蒸留によって濃縮して乾固させた。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン(Alltech Extract-Clean)10gカラム、8%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(85mg、75%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 4.10 - 4.19(m、2H)、4.73(d、J = 2.71 Hz、2H)、4.80 - 4.88(m、2H)、4.84(s、4H)、6.21(dd、J = 9.22、4.55 Hz、2H)、6.45(d、J = 8.35 Hz、4H)、6.72(t、J = 8.95 Hz、2H)、6.77(d、J = 8.24 Hz、4H); MS(DCI+) 380(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【0695】

実施例70E

4, 4 - ((2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ジアニリン

乾燥機乾燥した25mL丸底フラスコ中、実施例70Dの生成物(83.6mg、0.220mmol)を窒素下に脱水THF(3mL)に溶かし、氷水浴で冷却して0とし、60重量%の鉍油中NaH分散品(18.51mg、0.463mmol)を加え、0で15分間撹拌した。次に、ヨウ化メチル(0.028mL、0.441mmol)をマイクロシリンジによって加え、0で1時間、次に25で3時間撹拌した。溶媒をロータリーエボレータ蒸留によって除去し、残留物を真空乾燥した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン10gカラム、1%から2%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(59mg、66%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 3.25(s、6H)、3.92 - 4.17(m、2H)、4.91(s、4H)、5.07 - 5.24(m、2H)、6.28(dd、J = 9.16、4.50 Hz、2H)、6.47(d、J = 8.46 Hz、4H)、6.73(t、J = 8.95 Hz、2H)、6

40

50

. 86 (d, J = 8.35 Hz, 4H); MS (DCI+) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>.

【0696】

実施例70F

2,2 - (4,4 - ((2S,3R,3R,5S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3,4 - ジメトキシピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S,2S) - tert - ブチル

10 mL 丸底フラスコ中、実施例70Eの生成物(57 mg, 0.140 mmol)を窒素下に脱水DMSO(1.2 mL)に溶かし、(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - カルボン酸(76 mg, 0.350 mmol)、HATU(137 mg, 0.350 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.073 mL, 0.420 mmol)を加え、得られた明黄色溶液を25 で1時間攪拌した。反応液をEtOAc(50 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(25 mLで3回)およびブライン(15 mL)で洗浄し、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して黄色残留物を得た。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン10 gカラム、3% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物を黄色固体として得た(118 mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 1.29 (s, 1H)、1.39 (s, 7H)、1.72 - 1.95 (m, 6H)、2.08 - 2.25 (m, 2H)、3.29 (s, 6H)、3.35 - 3.49 (m, 3H)、4.12 (d, J = 0.87 Hz, 2H)、4.15 - 4.29 (m, 2H)、5.30 - 5.45 (m, 2H)、6.28 (dd, J = 9.22, 4.45 Hz, 2H)、6.75 (t, J = 8.89 Hz, 2H)、7.19 (d, J = 8.35 Hz, 4H)、7.50 (t, J = 8.89 Hz, 4H)、9.70 - 10.14 (m, 2H); MS (APCI+) m/z 802 (M+H)<sup>+</sup>.

【0697】

実施例70G

(2S,2S) - N,N - (4,4 - ((2S,3R,4R,5S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3,4 - ジメトキシピロリジン - 2,5 - ジイル)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70Fの生成物(112 mg, 0.140 mmol)を窒素下に脱水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)に溶かし、TFA(1 mL)を加え、25 で30分間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータ蒸留によって除去し、1:5(体積比)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに再度溶かし、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAc(50 mL)に取り、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し(15 mLで2回)、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た(72 mg, 84%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 1.57 - 1.69 (m, 4H)、1.70 - 1.85 (m, 2H)、1.96 - 2.10 (m, 2H)、2.82 - 2.95 (m, 4H)、3.28 (s, 6H)、3.66 (dd, J = 8.84, 5.58 Hz, 2H)、4.07 - 4.17 (m, 2H)、5.30 - 5.49 (m, 2H)、6.28 (dd, J = 9.16, 4.39 Hz, 2H)、6.75 (t, J = 8.89 Hz, 2H)、7.18 (d, J = 8.57 Hz, 4H)、7.56 (d, J = 8.57 Hz, 4H)、9.90 (s, 2H); MS (ESI+) m/z 602 (M+H)<sup>+</sup>.

【0698】

実施例70H

ジメチル([ (2S,3R,4R,5S) - 1 - (4-フルオロフェニル) - 3,4 - ジメトキシピロリジン - 2,5 - ジイル]ビス{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70Gの生成物(69.3 mg, 0.115 mmol)を窒素下に脱水DMF(

10

20

30

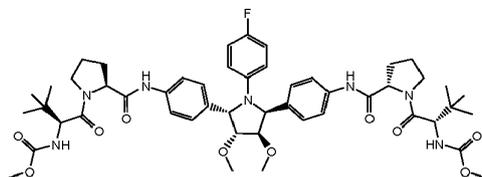
40

50

1.2 mL) に溶かし、冷却して 0 とし、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (50.4 mg、0.288 mmol)、HOBT・1水和物 (44.1 mg、0.288 mmol)、EDAC (56.3 mg、0.288 mmol) および N-メチルモルホリン (0.038 mL、0.346 mmol) をその順で加えた。冷却浴を外し、25 で 13 時間攪拌した。反応液を希釈し EtOAc (50 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL)、H<sub>2</sub>O (25 mL で 2 回) および ブライン (25 mL) で洗浄した。有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2.5 cm × 15 cm、6% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、標題化合物を白色固体として得た (48 mg、85%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.88 (d、J = 6.61 Hz、6H)、0.93 (d、J = 6.72 Hz、6H)、1.80 - 2.05 (m、8H)、2.08 - 2.22 (m、2H)、3.28 (s、6H)、3.52 (s、6H)、3.56 - 3.69 (m、2H)、3.77 - 3.88 (m、2H)、4.03 (t、J = 8.51 Hz、2H)、4.07 - 4.16 (m、2H)、4.43 (dd、J = 7.97、4.83 Hz、2H)、5.29 - 5.44 (m、2H)、6.27 (dd、J = 9.22、4.45 Hz、2H)、6.75 (t、J = 8.89 Hz、2H)、7.17 (d、J = 8.46 Hz、4H)、7.31 (d、J = 8.46 Hz、2H)、7.49 (d、J = 8.57 Hz、4H)、9.99 (s、2H)；MS (ESI+) m/z 408 (M+H)<sup>+</sup>。

【0699】

【化320】



(実施例 71)

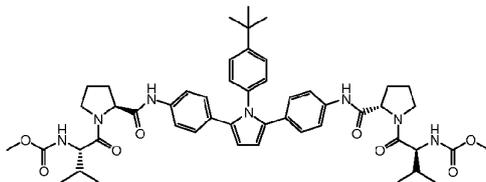
ジメチル( [(2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)-3,4-ジメトキシピロリジン-2,5-ジイル]ビス{ベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル}[(2S)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル])ビスカーバメート

実施例 70D の生成物 (58.5 mg、0.097 mmol) を窒素下に脱水 DMF (1 mL) に溶かし、冷却して 0 とし、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸 (46.0 mg、0.243 mmol)、HOBT・1水和物 (37.2 mg、0.243 mmol)、EDAC (47.5 mg、0.243 mmol) および 4-メチルモルホリン (0.032 mL、0.292 mmol) をその順で加えた。冷却浴を外し、終夜にわたり 25 で 16 時間攪拌した。反応液を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (25 mL)、H<sub>2</sub>O (25 mL で 2 回) および ブライン (25 mL) で洗浄した。有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2.5 cm × 15 cm、4% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、標題化合物をクリーム色固体として得た (66 mg、72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.96 (s、18H)、1.79 - 1.94 (m、4H)、1.94 - 2.06 (m、2H)、2.10 - 2.22 (m、2H)、3.28 (s、6H)、3.54 (s、6H)、3.58 - 3.70 (m、2H)、3.71 - 3.86 (m、2H)、4.06 - 4.15 (m、2H)、4.21 (d、J = 8.89 Hz、2H)、4.44 (dd、J = 7.92、5.31 Hz、2H)、5.31 - 5.39 (m、2H)、6.27 (dd、J = 9.22、4.45 Hz、2H)、6.75 (t、J = 8.89 Hz、2H)、7.08 (d、J = 8.78 Hz、2H)、7.17 (d、J = 8.57 Hz

、4 H)、7.49 (d、J = 8.57 Hz、4 H)、9.99 (s、2 H)、MS (ESI+) m/z 945 (M+H)<sup>+</sup>。

【0700】

【化321】



10

(実施例72)

ジメチル([1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル]ビス{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]} )ピスカーバメート

実施例72A

4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)ジアニリン

実施例1Aを、実施例26Fおよび19B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+H) m/z = 382。

【0701】

実施例72B

2,2-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン)ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸(2S,2S)-tert-ブチル

実施例72Aからの生成物(0.310g、0.813mmol)のDMF(5mL)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(0.385g、1.79mmol)1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.274g; 1.79mmol)およびN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(0.343g、1.79mmol)を加え、混合物を終夜撹拌した。混合物を水に投入し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した。有機抽出液を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して粗生成物を得て、それをエーテルでの磨砕によって精製して、標題化合物325mg(51%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 1.25(s、24H) 1.83(s、6H) 2.15(s、2H) 3.45(m、4H) 4.18(s、2H) 6.40(s、2H) 6.98(s、6H) 7.37(s、6H) 9.98(s、2H)。

30

【0702】

実施例72C

(2S,2S)-N,N-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)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72Bからの生成物(0.325g、0.419mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中溶液に室温で、TFA(1.0mL)を加え、撹拌を5時間続けた。反応液を濃縮し、残留物を水と25%イソプロピルアルコール-CHCl<sub>3</sub>との間で分配した。有機相を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して標題化合物を得て、次の反応で直接用いた。MS(DCI; M+H) m/z = 576。

40

【0703】

実施例72D

ジメチル([1-(4-tert-ブチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル]ビス{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]} )ピスカーバメート

50



実施例 7 4 A2, 5 - ビス ( 4 - ブロモフェニル ) - 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 1 H - ピロール

実施例 2 6 E からの生成物および 4 - シクロヘキシルアニリン ( A l f a ) を、実施例 2 6 F に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 1 . 2 3 g ( 9 1 % ) を得た。<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , ベンゼン - D 6 ) 1 . 0 9 ( s , 5 H ) 1 . 6 0 ( s , 5 H ) 2 . 1 4 ( s , 1 H ) 6 . 5 2 ( s , 2 H ) 6 . 6 7 ( s , 4 H ) 6 . 8 4 ( s , 4 H ) 7 . 1 1 ( s , 4 H ) 。

【 0 7 0 6 】

実施例 7 4 B1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 1 H - ピロール

実施例 7 4 A からの生成物を、実施例 2 6 G に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 1 . 5 8 g ( 6 0 % ) を得た。MS ( E S I ; M + H ) m / z = 6 3 0 。

【 0 7 0 7 】

実施例 7 4 C2 , 2 - ( 5 , 5 - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( 1 H - イミダゾール - 5 , 2 - ジイル ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - t e r t - ブチル

実施例 7 4 B からの生成物 ( 0 . 4 0 0 g , 0 . 6 3 5 m m o l ) および実施例 2 6 D からの生成物 ( 0 . 4 4 2 g , 1 . 4 0 m m o l ) のトルエン ( 3 m L ) およびエタノール ( 3 m L ) 中溶液を 1 M 炭酸ナトリウム ( 2 m L ) と次に 1 . 1 - ビス ( ジフェニルホスフィノ ) フェロセン - パラジウム ( I I ) ジクロライド・ジクロロメタン錯体 ( 0 . 0 5 2 g , 0 . 0 6 4 m m o l ) で処理し、混合物を脱気し ( 真空 / N<sub>2</sub> パージを 3 回 ) 、加熱して 9 0 °C として 4 時間経過させた。反応液を濃縮し、残留物を 2 5 % イソプロピルアルコール - C H C l<sub>3</sub> の間で分配した。有機相を脱水し ( N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> ) 、濃縮し、残留物をエーテルに取り、超音波処理し、濾過し、乾燥させて、標題化合物 4 9 9 m g ( 9 3 % ) を得た。MS ( E S I ; M + H ) m / z = 8 4 8 。

【 0 7 0 8 】

実施例 7 4 D( S ) - 5 , 5 - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 1 H - ピロール - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - イミダゾール )

実施例 7 4 C からの生成物を、実施例 1 9 D に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。MS ( E S I ; M + H ) m / z = 6 4 8 。

【 0 7 0 9 】

実施例 7 4 Eメチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 5 - { 4 - [ 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 5 - イル } フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - 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 7 4 D からの生成物 ( 0 . 1 9 0 g , 0 . 2 9 3 m m o l ) の DMF ( 5 m L ) 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 ( 0 . 1 1 3 g , 0 . 6 4 5 m m o l ) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 ( 0 . 0 9 9 g ; 0 . 6 4 5 m m o l ) および N - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 0 . 1 2 4 g , 0 . 6 4 5 m m o l ) を加え、混合物を 3 時間撹拌した。混合物を水に投入し、C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> で抽出した。有機層を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー ( 0 % から 4 % M e O H - C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> の勾配溶離 ) によって精製して標題化

10

20

30

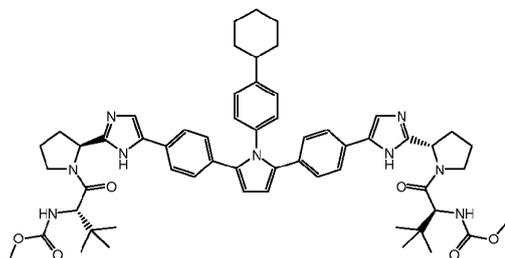
40

50

合物 100 mg (35%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.84 (d、J = 6.62 Hz、6H) 0.87 (d、J = 6.72 Hz、6H) 1.20 (m、2H) 1.35 (m、4H) 1.78 (m、4H) 1.92 (m、6H) 2.10 (m、4H) 3.52 (s、6H) 3.76 (m、4H) 4.02 (m、2H) 5.03 (m、2H) 6.47 (m、2H) 6.99 (m、6H) 7.18 (m、3H) 7.27 (m、2H) 7.41 (m、2H) 7.51 (m、4H) 11.74 (s、2H)。

【0710】

【化324】



10

(実施例75)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[1-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-(4-{2-[ (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}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-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

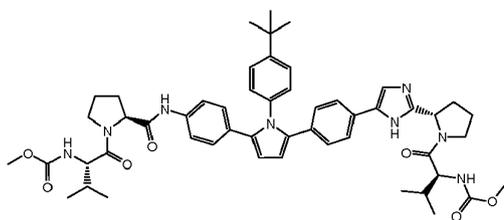
20

実施例74D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-酪酸(Org. Process Res. Develop. 2008, 12, 69)を、実施例74Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物165 mg (57%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.86-0.96 (m、18H) 1.23 (m、2H) 1.36 (m、4H) 1.78 (m、4H) 1.88-2.00 (m、4H) 2.10 (m、4H) 3.54 (s、6H) 3.77 (m、4H) 4.21 (m、2H) 5.05 (m、2H) 6.46 (s、2H) 6.96-7.03 (m、6H) 7.19 (m、2H) 7.38-7.55 (m、7H) 7.70 (d、J = 8.35 Hz、1H) 7.97 (d、J = 8.46 Hz、1H) 11.76 (s、2H)。

30

【0711】

【化325】



40

(実施例76)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-(4-{1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル}フェニル)-L-プロリンアミド

実施例76A

2-(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)-1H-ピロール

実施例39Aからの生成物(1.2335 g、3.41 mmol)および4-tert

50

- ブチルアニリン (0.8 mL、5.07 mmol) のトルエン (30 mL) 中混合物に TFA (0.6 mL、7.79 mmol) を加え、110 で17時間加熱した。冷却した反応混合物をエーテル/水に投入し、良好な固体が生成するまで攪拌した。混合物を濾過して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、ベンゼン-D<sub>6</sub>) 1.02 (s、9H)、6.48 (d、J = 3.8、1H)、6.52 (d、J = 3.8、1H)、6.63 (d、J = 8.5、2H)、6.80 (d、J = 8.5、2H)、6.84 (d、J = 8.9、2H)、6.89 (d、J = 8.5、2H)、7.10 (d、J = 8.5、2H)、7.70 (d、J = 8.9、2H)。

【0712】

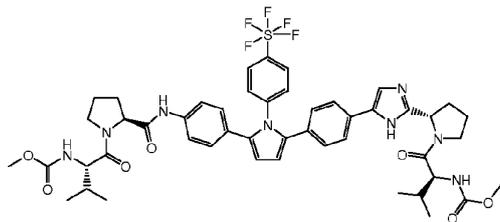
実施例 76B

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - { 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [ 4 - (2 - { (2S) - 1 - [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] - 1H - ピロール - 2 - イル } フェニル) - L - プロリンアミド

実施例 76A を、実施例 19B、55F、39E (反応温度 = 85)、39F、55G および 26J (反応溶媒 = ジクロロメタン) の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た (0.14 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-D<sub>4</sub>) 0.94 (ddd、J = 21.1、19.5、6.7、12H)、1.30 (s、10H)、2.36 - 1.92 (m、10H)、3.63 (s、6H)、3.76 - 3.67 (m、1H)、3.89 - 3.78 (m、1H)、4.02 - 3.89 (m、2H)、4.19 (d、J = 7.9、2H)、4.50 (dd、J = 8.1、5.3、1H)、5.11 (dd、J = 7.6、5.5、1H)、6.39 (d、J = 3.7、1H)、6.43 (d、J = 3.6、1H)、7.01 (dt、J = 28.2、8.3、6H)、7.20 (s、1H)、7.40 (ddd、J = 19.1、11.9、5.7、6H) MS (ESI) m/z 913 (M + H)<sup>+</sup>。

【0713】

【化326】



(実施例 77)

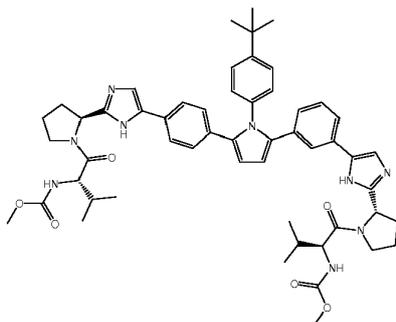
N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - (4 - { 5 - [ 4 - (2 - { (2S) - 1 - [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル ] - 1 - [ 4 - (ペンタフルオロ - 6 - スルファニル) フェニル ] - 1H - ピロール - 2 - イル } フェニル) - L - プロリンアミド

実施例 39A および 4 - アミノフェニル硫黄ペンタフルオリドを、実施例 76A、19B、55F、39E (反応温度 = 85)、39F、55G および 26J (反応溶媒 = DMF) の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た (0.36 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.86 (ddd、J = 6.9、15.8、21.6、12H)、2.04 - 1.76 (m、7H)、2.24 - 2.04 (m、3H)、3.53 (d、J = 3.0、6H)、3.61 (dd、J = 6.7、16.0、1H)、3.88 - 3.67 (m、3H)、4.03 (dd、J = 8.3、14.1、2H)、4.40 (dd、J = 5.0、8.0、1H)、5.12 - 4.92 (m、1H)、6.49 (ddd、J = 3.6、14.2、18.1、2H)、7.09 - 6.84 (m、4H)、7.38 - 7.12 (m、4H)、7.50 - 7.38 (m、3H)、7.58 (dd、J = 8.3、16.7、2H)、7.89 (t、J = 8.7、2H)、10.01 (d、J

= 20.9、1H)、12.16 - 11.66 (m、1H) MS (ESI) m/z 983 (M+H)<sup>+</sup>、981 (M-H)<sup>+</sup>。

【0714】

【化327】



10

(実施例78)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{3-[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

20

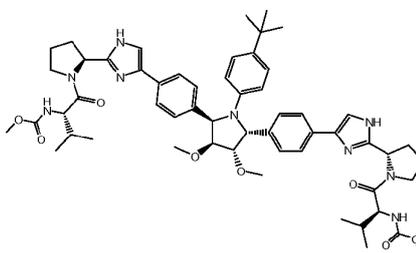
メート

2,4-ジブromoアセトフェノンおよび3-ブromoアセトフェノンを、実施例26E、26F、26G、74C、19Dおよび74Eの方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た(232mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.81-0.91(m、12H) 1.25(s、9H) 1.93(m、4H) 2.11(m、4H) 3.53(s、6H) 3.78(m、4H) 4.04(m、2H) 5.03(m、2H) 6.49(m、2H) 6.90-7.08(m、5H) 7.11-7.21(m、1H) 7.27-7.55(m、9H) 7.71(d、J=8.35Hz、1H) 7.94-8.01(m、2H) 11.72(brs、2H)。

【0715】

【化328】

30



(実施例79)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジメトキシ-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

40

メート

実施例79A

1,2:3,4:5,6-トリ-O-イソプロピリデン-1-マンニトール

L-マンノン酸 -ラクトン(9.87g、55.4mmol)のメタノール(150mL)中溶液を0 で、水素化ホウ素リチウム(2.1g、97mmol)によって30

50

分間かけて処理した。添加完了後、混合物を昇温させて室温として30分経過させた。混合物を注意深く塩化水素/ジオキサン溶液(4N、2mL)で処理した。次に、その溶液について、ヒートガンを用いて加熱しながら、最初にロータリーエバポレータで、次に高真空下(0.3mmHg)での減圧下の濃縮を行って、最後に残った微量のメタノールを除去した。得られた固体をアセトン(50mL)に懸濁させ、2,2-ジメトキシプロパン(41mL、34.6g、332mmol)および塩化水素/ジオキサン溶液(4N、42mL、166mmol)で処理し、次に室温で18時間撹拌した。混合物を減圧下に濃縮して最初の容量の約20%とし、不均一な混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液(200mL)に加え、次に48時間撹拌した。沈澱を濾過によって回収し、水で洗浄し、風乾した。白色固体をエタノール(200プルーフ、175mL)に溶かし、セライトで濾過して粒子状物を除去した。溶液を冷却して-78として結晶化を行った。固体を濾過によって回収し、母液を濃縮して約半量とし、再冷却して-78とした。第2の結晶塊を濾過によって回収し、エタノールで洗浄した。真空乾燥機中にて50で3時間乾燥させた後、これらの手順によって、標題化合物(9.88g、59%)を綿毛状白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 4.19(d t、J=6.0、3.0Hz、2H)、4.08(dd、J=8.3、6.4Hz、2H)、3.99(m、2H)、3.95(m、2H)、1.43(s、6H)、1.39(s、6H)、1.36(s、6H)MS(+ESI)m/z(相対的存在比)303(100、M+H)、320(43、M+NH<sub>4</sub>)。

10

【0716】

20

実施例79B3,4-O-イソプロピリデン-1-マンニトール

1リットルの丸底フラスコ中、実施例79Aの化合物(9.88g、32.7mmol)を60%(体積比)酢酸/水(150mL)に懸濁させ、そのフラスコをロータリーエバポレータに置き、加熱浴において45で1.5時間加熱した。加熱浴の温度を40まで下げ、真空ポンプにつながったラインをロータリーエバポレータに取り付けた。混合物を約1mmHg圧力下に濃縮して湿った固体を得た。この取得物をジクロロメタン(100mL)で希釈し、室温で10分間撹拌した。溶液をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物をトルエンに溶かし、減圧下に濃縮して(2回)、残留酢酸を除去した。白色固体をエーテル(60mL)で磨砕し、濾過によって回収した。真空乾燥機で18時間乾燥させた後、これらの手順によって、標題化合物(2.46g、34%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 5.07(d、J=4.5Hz、2H)、4.45(t、J=5.7Hz、2H)、3.86(dd、J=4.9、1.5Hz、2H)、3.54(ddd、J=10.9、5.5、3.1Hz、2H)、3.48(d、J=4.6Hz、2H)、3.37(m、2H)、1.28(s、6H)。

30

【0717】

実施例79C

(2R,3S,4S,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-2,5-ビス(4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニル)-ピロリジン-3,4-ジオール

40

実施例79B(LOg、4.5mmol)のCH<sub>3</sub>OH(12.0mL)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(6.0mL)中溶液にヨードベンゼン・ジアセテート(3.48g、10.8mmol)を加え、溶液を室温で5時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物に0.1MH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(4mL)を加え、溶液を室温で18時間撹拌した。固体NaHCO<sub>3</sub>でpHを調節して約6とし、4-tert-ブチルアニリン(1.43mL、9.0mmol)を加え、次に4-(4-メトキシベンジルオキシ)フェニルボロン酸(2.09g、8.1mmol)およびヘキサフルオロイソプロピルアルコール(8mL)を加えた。溶液を50で2時間加熱し、冷却し、減圧下に溶媒除去したところ、多量の固体物を含む水層が残った。その混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、0.33MK<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>を加え、混合物を高撹拌した。得られた白色固体を濾過によって回収し、真空乾燥機で乾燥させて、標題化

50

合物を得た (1.49 g、2.26 mmol、50%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.10 (s、9H) 3.75 (s、6H) 4.21 (s、2H) 4.95 (s、2H) 5.02 (d、J = 6.9 Hz、2H) 5.75 (s、2H) 6.20 (d、J = 8.9 Hz、2H) 6.85 - 6.97 (m、10H) 7.05 (d、J = 8.6 Hz、4H) 7.37 (d、J = 8.7 Hz、4H)。

【0718】

実施例 79D

(2R, 3S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ビス - (4 - (4 - メトキシベンジルオキシ)フェニル)ピロリジン

実施例 79C (1.49 g、2.26 mmol) の THF (17 mL) および DMF (5.7 mL) 中溶液に 0 で、NaH の鉱油中 60% 品 (0.27 g、6.77 mmol) を少量ずつ加え、混合物を 0 で 20 分間攪拌した。ヨウ化メチル (0.31 mL、4.97 mmol) を加え、反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、EtOAc で希釈し、飽和 NH<sub>4</sub>Cl、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去して油状生成物を得た。その油状物を最小量のエーテルで希釈したところ、油状物は固化し始め、標題化合物が無色固体として単離された (1.55 g、2.25 mmol、100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.16 (s、6H) 3.44 (s、6H) 3.82 (s、6H) 4.12 - 4.17 (m、2H) 4.94 (s、4H) 5.22 (dd、J = 5.2、1.63 Hz、2H) 6.29 (d、J = 8.9 Hz、2H) 6.88 - 7.00 (m、10H) 7.12 (d、J = 8.6 Hz、4H) 7.34 (d、J = 8.6 Hz、4H)。MS (ESI) m/z 688 (M + H)<sup>+</sup>。

【0719】

実施例 79E

4, 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ジフェノール

実施例 79D (1.55 g、2.25 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (9 mL、117 mmol) を加え、攪拌を室温で 1 時間続けた。溶媒を除去し、粗残留物を 1:1 EtOAc / 飽和 NaHCO<sub>3</sub> に溶かした。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た (1.0 g、2.23 mmol、99%)。MS (ESI) m/z 448 (M + H)<sup>+</sup>。

【0720】

実施例 79F

4, 4 - ((2R, 3S, 4S, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)ビス(1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホネート)

実施例 79E (1.0 g、2.23 mmol) の DMF (12 mL) 中溶液に、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.695 g、5.0 mmol) および 1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4, 4 - ノナフルオロブタン - 1 - スルホニルフルオリド (0.86 mL、4.9 mmol) を加え、溶液を 100 で 1 時間攪拌した。冷却した溶液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去して粗生成物を得て、それを 0% から 20% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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 (1.63 g、1.61 mmol、72%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.17 (s、9H) 3.42 (s、6H) 4.10 (dd、J = 5.3、1.90 Hz、2H) 5.30 (dd、J = 5.2、1.9 Hz、2H) 6.19 (d、J = 8.8 Hz、2H) 6.99 - 7.03 (m、2H) 7.21 - 7.29 (m、8H)。MS (ESI) m/z 1012 (M + H)<sup>+</sup>。

【0721】

10

20

30

40

50

実施例 79 G

(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシ - 2, 5 - ビス(4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

圧力管で、実施例 79 F (216 mg、0.21 mmol)、4, 4, 4, 4, 5, 5, 5 - オクタメチル - 2, 2 - ビ(1, 3, 2 - ジオキサボロラン) (114 mg、0.45 mmol)、ジシクロヘキシル(2, 4, 6 - トリイソプロピルピフェニル - 2 - イル)ホスフィン(16.3 mg、0.034 mmol)、酢酸カリウム(126 mg、1.28 mmol)およびジオキサン(2 mL)を合わせ、混合物を N<sub>2</sub> ガスで 30 分間脱気した。トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (7.8 mg、8.54 mmol)を加え、脱気を 10 分間続けた。管を密閉し、100 で 30 分間加熱した。冷却した溶液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濾液を 3 - メルカプトプロピル官能化シリカゲルで 1 時間処理し、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た(143 mg、100%)。

10

【0722】

実施例 79 H

2, 2 - (4, 4 - (4, 4 - ((2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン)ビス(1 H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル))ジピロリジン - 1 - カ

20

ルボン酸(2 S, 2 S) - tert - ブチル  
 圧力管で、実施例 79 G (140 mg、0.21 mmol)、(S) - tert - ブチル - 2 - (4 - プロモ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート(実施例 26 D) (166 mg、0.524 mmol)、1 M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.524 mL、0.524 mmol)、EtOH (1 mL)およびトルエン(1 mL)を合わせ、混合物を N<sub>2</sub> ガスで 30 分間脱気した。1, 1 - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(15.3 mg、0.021 mmol)を加え、脱気を 10 分間続けた。管を密閉し、100 で 3 時間加熱し、室温で 16 時間攪拌した。溶液を EtOAc で希釈し、セライトで濾過し、濾液をブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去した。0% から 100% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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(119 mg、0.135 mmol、64%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.13 (s, 9H) 1.49 (s, 18H) 1.88 - 2.02 (m, 2H) 2.06 - 2.22 (m, 4H) 2.99 (s, 2H) 3.33 - 3.48 (m, 4H) 3.43 (s, 6H) 4.23 (s, 2H) 4.96 (d, J = 5.3 Hz, 2H) 5.29 (d, J = 6.9 Hz, 2H) 6.29 (d, J = 8.9 Hz, 2H) 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 2H) 7.13 - 7.29 (m, 8H)。MS (ESI) m/z 886 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0723】

実施例 79 I

メチル{(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - (4 - {4 - [(2 R, 3 S, 4 S, 5 R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 3, 4 - ジメトキシ - 5 - (4 - {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 H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1 H - 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

40

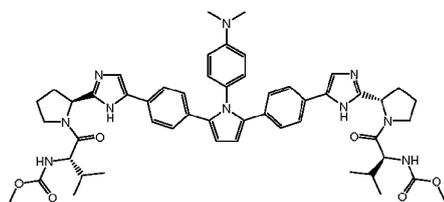
実施例 79 H (30 mg、0.034 mmol)の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL)中溶液にトリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、DMSO (0.5 mL)に溶かした。pH 9 から 10 となるまで N, N - ジイソプロピルエチルアミンを加え、次に (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブ

50

タン酸 (14.8 mg、0.085 mmol) を加え、次に HATU (32 mg、0.085 mmol) を加えて、溶液を室温で 1 時間攪拌した。その溶液を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去した。残留物を CH<sub>3</sub>OH (2 mL) に溶かし、固体 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を加え、室温で 30 分間攪拌した。固体を濾去し、濾液を減圧下に濃縮し、残留物を 0% から 5% CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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 (21.6 mg、0.022 mmol、63%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.85 (s、12H) 1.13 (s、9H) 1.82 - 2.03 (m、2H) 2.02 - 2.24 (m、4H) 2.32 (br s、2H) 3.04 (br s、2H) 3.43 (s、6H) 3.53 - 3.65 (m、2H) 3.70 (s、6H) 3.75 - 3.90 (m、2H) 4.22 (s、2H) 4.31 (d、J = 15.7 Hz、2H) 5.16 - 5.33 (m、4H) 5.37 (d、J = 9.1 Hz、2H) 6.29 (d、J = 8.9 Hz、2H) 6.94 (s、2H) 7.16 (s、2H) 7.22 (d、J = 8.0 Hz、4H) 7.31 - 7.52 (m、2H) 7.60 - 7.87 (m、2H) 10.26 (s、1H) 10.64 (s、1H)。MS (ESI) m/z 1000 (M + H)<sup>+</sup>。

【0724】

【化329】



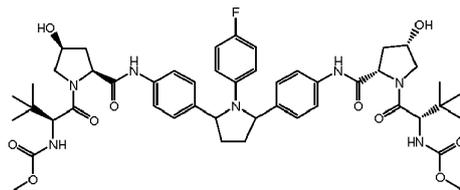
(実施例 80)

メチル [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 5 - ( 4 - { 1 - [ 4 - (ジメチルアミノ)フェニル ] - 5 - ( 4 - { 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 - イミダゾール - 5 - イル } フェニル ) - 1H - ピロール - 2 - イル { フェニル ) - 1H - 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 26E および N, N - ジメチル - p - フェニレンジアミンを、実施例 76A、39E、39F、55G (抽出に 25% イソプロピルアルコール / クロロホルムを使用) および 26J (反応溶媒 = ジクロロメタン) の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た (5.6 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 0.94 - 0.75 (m、12H)、2.04 - 1.78 (m、6H)、2.21 - 2.03 (m、4H)、2.89 (s、6H)、3.38 (s、1H)、3.53 (s、6H)、3.84 - 3.68 (m、3H)、4.10 - 3.96 (m、2H)、5.04 (dd、J = 2.9、6.7、2H)、6.53 - 6.37 (m、2H)、6.70 - 6.54 (m、2H)、7.12 - 6.85 (m、6H)、7.33 - 7.12 (m、2H)、7.46 - 7.34 (m、2H)、7.60 - 7.46 (m、4H)、12.11 - 11.64 (m、2H)。MS (ESI) m/z 923 (M + H)<sup>+</sup>。

【0725】

## 【化 3 3 0】



## (実施例 8 1)

ジメチル ( [(2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス { 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 および

10

ジメチル ( [(2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス { 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 8 1 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

20

(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撹拌した。混合物に 10% クエン酸 (50 mL) と次に EtOAc を加え、水およびブラインによる抽出を行った。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)<sup>+</sup>。

## 【0726】

## 実施例 8 1 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

30

実施例 8 1 A (5.31、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撹拌した。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 時間撹拌した。その後、水 (106 mL) および 1 N 塩酸水溶液を、pH が 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、濃縮して無色固体を得た。MS (ESI) m/z 346 (M+H)<sup>+</sup>。

40

## 【0727】

## 実施例 8 1 C

(3S, 3S, 5S, 5S) - tert - ブチル 5, 5 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザネジイル) 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) および

(3S, 3S, 5S, 5S) - tert - ブチル 5, 5 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (4, 1 -

50

フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)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81Bの生成物(149mg、0.432mmol)および実施例5Aからの生成物(50mg、0.144mmol)を、実施例1Fに記載の方法を用いて処理して、標題化合物74mg(51%)をジアステレオマーの1:1混合物として得た。MS(ESI)m/z 1002(M+H)<sup>+</sup>。

【0728】

実施例81D

(2S, 2S, 4S, 4S)-N, N-(4, 4-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン)) 10

ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド)および  
(2S, 2S, 4S, 4S)-N, N-(4, 4-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル)ビス(4, 1-フェニレン)) 10

ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド)  
実施例81Cの生成物(74mg、0.074mmol)をトリフルオロ酢酸(4mL)、水(0.2mL)およびジクロロメタン(0.2mL)に溶かし、混合物を室温で3時間攪拌した。その後、混合物を濃縮して油状物を得て、それを75%CHCl<sub>3</sub>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、濃縮して無色固体を得た。MS(ESI)m/z 574(M+H)<sup>+</sup>。 20

【0729】

実施例81E

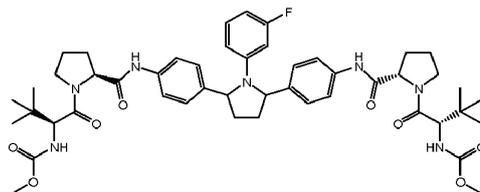
ジメチル([(2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{ベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル[(2S, 4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル]}[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]) 30

ビスカーバメートおよび  
ジメチル([(2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{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]) 30

DMSO(3mL)中の実施例81Dからの生成物(40mg、0.072mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸(34.1mg、0.18mmol)およびHATU(60.2mg、0.158mmol)に、ヒューニツヒ塩基(0.063mL、0.36mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層をMgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を0%から10%MeOH/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、標題化合物を立体異性体の1:1混合物として得た(21mg、収率32%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 9.94(s, 2H)、7.44(d, J=8.4Hz, 4H)、7.07(m, 6H) 6.74(t, J=8.9Hz, 2H)、6.15(dd, J=9.1, 4.4Hz, 2H)、5.26(dd, J=6.1, 3.3Hz, 2H)、5.11(d, J=5.5Hz, 2H)、4.33(t, J=7.8Hz, 2H)、4.19(m, 2H)、4.07(m, 2H)、3.93(m, 2H)、3.48(s, 6H)、2.34(m, 2H)、1.66(m, 2H)、1.59(m, 2H)、1.20(m, 2H)、0.91(m, 18H)。 40

【0730】

## 【化 3 3 1】



(実施例 8 2)

ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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 ] } ) ビスカーバメートおよび

10

ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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

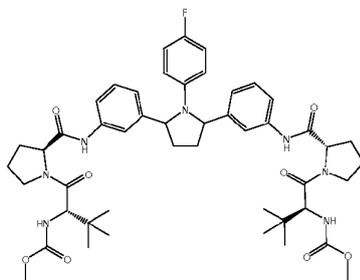
実施例 1 C および 3 - フルオロアニリンを、実施例 1 D、1 E、1 F、1 G および 1 H の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た。トランスジアステレオマーを、4, 4 - ( 1 - ( 3 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジアニリンの段階でシスジアステレオマーから分離した。標題化合物についてのデータ。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 0.96 (d、J = 2.17 Hz、18 H)、1.75 - 1.92 (m、7 H)、1.93 - 2.05 (m、2 H)、2.10 - 2.21 (m、2 H)、2.31 - 2.44 (m、2 H)、3.43 - 3.51 (m、4 H)、3.53 (s、6 H)、3.59 - 3.73 (m、6 H)、3.73 - 3.82 (m、2 H)、4.21 (d、J = 8.89 Hz、2 H)、4.46 (dd、J = 7.92、5.31 Hz、2 H)、4.70 (t、J = 4.66 Hz、2 H)、6.07 (d、J = 12.90 Hz、1 H)、6.19 (dd、J = 8.35、1.63 Hz、1 H)、6.37 (dt、J = 8.35、2.06 Hz、1 H)、6.97 - 7.05 (m、2 H)、7.08 (d、J = 8.67 Hz、2 H)、7.41 (d、J = 7.26 Hz、4 H)、7.60 (d、J = 8.57 Hz、4 H)、10.07 (s、2 H)。MS (ESI) m/z 885 (M + H)<sup>+</sup>。

20

30

【0 7 3 1】

【化 3 3 2】



40

(実施例 8 3)

ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 3 , 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 ] } ) ビスカーバメートおよび

ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - フルオロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 3 , 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

50

メート

実施例 8 3 A

2, 2 - (3, 3 - ((2 S, 5 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(3, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2 S, 2 S) - tert - ブチルおよび

2, 2 - (3, 3 - ((2 R, 5 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(3, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2 S, 2 S) - tert - ブチル

実施例 5 5 F の後処理からのエーテル分画を、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から30% EtOAc / ジクロロメタン)を用いて精製して、標題化合物をトランスジアステレオマーの混合物として得た。MS (ESI) m/z 742 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0732】

実施例 8 3 B

ジメチル([ (2 S, 5 S) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 3, 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]})ビスカーバメートおよび

ジメチル([ (2 R, 5 R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 3, 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

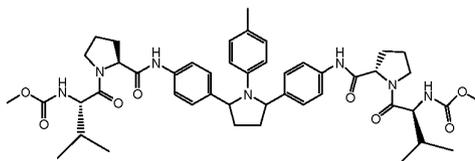
20

実施例 8 3 A からの生成物を、実施例 5 5 G および 5 5 H に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(0.18 g、27%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) 0.97 (d、J = 4.5、18 H)、1.73 - 1.60 (m、2 H)、1.92 - 1.75 (m、5 H)、2.05 - 1.92 (m、3 H)、2.23 - 2.05 (m、2 H)、3.54 (d、J = 1.5、6 H)、3.71 - 3.59 (m、2 H)、3.85 - 3.71 (m、2 H)、4.21 (d、J = 8.9、2 H)、4.50 - 4.37 (m、2 H)、5.14 (d、J = 5.7、2 H)、6.30 - 6.19 (m、2 H)、6.85 - 6.75 (m、2 H)、6.88 (d、J = 7.7、2 H)、7.09 (d、J = 8.7、2 H)、7.23 (t、J = 7.9、2 H)、7.40 - 7.30 (m、2 H)、7.58 (d、J = 8.1、2 H)、10.07 - 9.96 (m、2 H)。MS (ESI) m/z 884 (M+H)<sup>+</sup>、882 (M-H)<sup>+</sup>。

30

【0733】

【化333】



40

(実施例 8 4)

ジメチル([ (2 S, 5 S) - 1 - (4 - メチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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]})ビスカーバメートおよび

ジメチル([ (2 R, 5 R) - 1 - (4 - メチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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

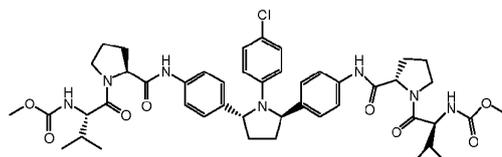
4 - tert - ブチルアニリンに代えて4 - メチルアニリンを用いた以外は実施例 3 4

50

A、34B、34C、34Dおよび34Eの合成について記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。<sup>1</sup>H NMR (500 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.85 - 0.90 (m、6H)、0.90 - 0.95 (m、6H)、1.61 - 1.65 (m、2H)、1.82 - 2.01 (m、8H)、2.03 (s、3H)、2.09 - 2.16 (m、2H)、3.52 (s、6H)、3.58 - 3.66 (m、2H)、3.77 - 3.84 (m、2H)、4.02 (t、2H)、4.40 - 4.45 (m、2H)、5.14 (d、J = 6.6 Hz、2H)、6.13 - 6.18 (m、2H)、6.72 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.08 - 7.14 (m、4H)、7.29 - 7.34 (m、2H)、7.46 - 7.51 (m、4H)、9.98 (s、2H); MS m/z 852.3 (M + H)<sup>+</sup>。

【0734】

【化334】



(実施例85)

ジメチル( [(2S, 5S) - 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス{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]} ) ビスカーバメートおよび

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス{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85A

1 - (4 - クロロフェニル) - 2, 5 - ビス(4 - ニトロフェニル) ピロリジン

実施例1Bの生成物(0.50g、1.51mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(15mL)に懸濁させた。トリエチルアミン(0.626mL、4.51mmol)を0 で加え、得られた混合物を30分間攪拌し、メタンスルホニルクロライド(0.293mL、3.76mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下に濃縮して明黄色固体を得た。その固体をDMF(6mL)に溶かし、4 - クロロアニリン(1.92g、15.05mmol)を加え、得られた混合物を50 で終夜攪拌した。混合物をEtOAcと1N HCl水溶液との間で分配し、有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を0%から12% EtOAc / ヘキサ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(0.226g、35%)。

【0735】

実施例85B

4, 4 - (トランス - 1 - (4 - クロロフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジアニリン

実施例85Aの生成物(0.214g、0.505mmol)のEtOH(2.52mL)およびTHF(2.52mL)中溶液に、酸化白金(IV)(0.115g、0.505mmol)を加え、得られた混合物を室温で1気圧のH<sub>2</sub>下に終夜攪拌した。混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から12% EtOAc / ヘキサ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、標題化合物および少量の脱塩素化生成物(4, 4 - (トランス - 1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル) ジアニリン)の混合物を得た。

【0736】

10

20

30

40

50

実施例 85C

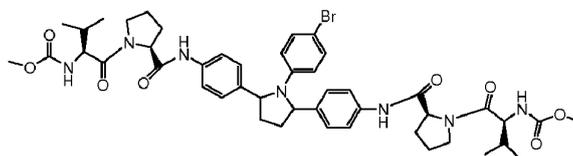
ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル ( 2 S ) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル [ ( 2 S ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1 , 2 - ジイル ] } ) ビスカーバメート および

ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - クロロフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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

実施例 85B からの生成物の混合物について、実施例 34C、34D および 34E に記載の順序を行って、脱塩素化生成物を含まない標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.84 - 0.89 (m、6H)、0.89 - 0.94 (m、6H)、1.61 - 1.66 (m、2H)、1.80 - 2.03 (m、8H)、2.06 - 2.18 (m、2H)、3.51 (s、6H)、3.56 - 3.65 (m、2H)、3.74 - 3.84 (m、2H)、4.01 (t、J = 8.4 Hz、2H)、4.36 - 4.44 (m、2H)、5.16 (d、J = 6.3 Hz、2H)、6.21 (d、J = 8.9 Hz、2H)、6.93 (d、J = 9.0 Hz、2H)、7.08 - 7.13 (m、4H)、7.26 - 7.31 (m、2H)、7.46 - 7.51 (m、4H)、9.99 (s、2H)。MS m/z 872.3 (M+H)<sup>+</sup>。

【0737】

【化335】



(実施例 86)

ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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 および

ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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

実施例 86A

1 - ( 4 - ブロモフェニル ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - ニトロフェニル ) ピロリジン

実施例 1C からの生成物 (0.7 g、1.433 mmol) および 4 - ブロモアニリン (2.54 g、14.33 mmol) を DMF (6 mL) に懸濁させ、50 °C で終夜撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル (100 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機相を 1 N HCl (50 mL で 2 回) で洗浄し、次にブラインで洗浄して、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、2% から 50% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を立体異性体の混合物として得た (74.4 mg、収率 11%)。

【0738】

実施例 86B

( 2 S , 2 S ) - N , N - ( 4 , 4 - ( 1 - ( 4 - ブロモフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) 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 86A を、実施例 1E、1F および 1G の方法を用いて処理して、標題化合物を立体異性体の混合物として得た。

【0739】

10

20

30

40

50

## 実施例 86C

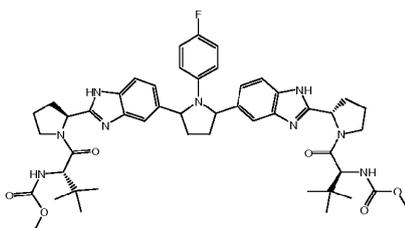
ジメチル〔1-(4-プロモフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル〕ビス〔ベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル〔(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル〕〕ビスカーバメート

実施例 86Bからの生成物(78.0mg、0.129mmol)を、室温で窒素雰囲気下にジメチルホルムアミド(1.4mL)中のEDAC(67.0mg、0.347mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(49.0mg、0.323mmol)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(61.0mg、0.346mmol)と合わせた。この溶液に、ジソプロピルエチルアミン(0.113mL、0.645mmol)を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、次に酢酸エチル(20mL)と水(5mL)との間で分配した。有機相を水で洗浄し(5mLで3回)、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、溶媒留去して乾固させた。粗生成物を逆相(C18)HPLCによってクロマトグラフィー精製して標題化合物をオフホワイト固体としての(トランス)ジアステレオマーの1:1混合物として得た(0.045g、収率38%)。

<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.72-1.03 (m、12H) 1.65 (s、2H) 1.79-2.19 (m、11H) 3.52 (s、6H) 3.58-3.67 (m、2H) 3.75-3.86 (m、2H) 3.95-4.09 (m、2H) 4.43 (dd、J=7.92、4.88Hz、2H) 5.08-5.25 (m、2H) 6.19 (d、J=8.89Hz、2H) 7.06 (d、J=8.89Hz、2H) 7.12 (d、J=7.16Hz、4H) 7.31 (dd、J=8.29、3.96Hz、2H) 7.51 (dd、J=8.46、1.52Hz、4H) 10.00 (s、2H)。MSESI(+)*m/z* 916.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【0740】

【化336】



(実施例 87)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[{2S,5S}-1-(4-フルオロフェニル)-5-{2-[(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}]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-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  
および

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-(4-フルオロフェニル)-5-{2-[(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}]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-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 29Gからの生成物(0.045g、0.084mmol)、(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル酪酸(0.037g、0.193mmol)、4-メチルモルホリン(0.037mL、0.336mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物(0.028g、0.185mmol)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(0.035g、0.185mmol)をDMF 2mL中で合わせ、2時間攪拌した。反応混合物をEtOAcと水との間で分配した。有機層をブライン20mL

10

20

30

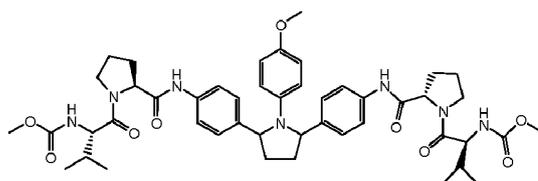
40

50

で3回洗浄し、脱水し( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濃縮した。粗取得物を、1.5%から8% MeOH/メチレンクロライドで溶離を行う4 g Isco Goldシリカカートリッジでフラッシュクロマトグラフィー精製した。9:1水/アセトニトリル 100%アセトニトリルで溶離を行う2回目の逆相C-18分取クロマトグラフィーによって、標題化合物を明黄褐色粉末として得た(29 mg、28%; トランスジアステレオマーの混合物)。 $^1\text{H}$  NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO- $d_6$ ) 0.84-0.95(m、18 H) 1.21-1.46(m、4 H) 1.75-2.27(m、8 H) 3.56(s、6 H) 3.86(t、 $J=5.26$  Hz、4 H) 4.22(dd、 $J=8.57$ 、4.45 Hz、2 H) 5.15-5.24(m、2 H) 5.53(d、 $J=4.88$  Hz、2 H) 6.30(dd、 $J=9.11$ 、4.34 Hz、2 H) 6.75-6.83(m、2 H) 7.29(d、 $J=8.57$  Hz、2 H) 7.35(d、 $J=8.46$  Hz、2 H) 7.48(d、 $J=7.92$  Hz、2 H) 7.69(d、 $J=7.37$  Hz、2 H)。MS(ESI+)  $m/z$  879(M+H)<sup>+</sup>。

【0741】

【化337】



(実施例88)

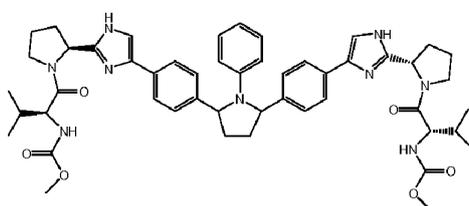
ジメチル([ (2S, 5S) - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル[ (2S) - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメート および

ジメチル([ (2R, 5R) - 1 - (4 - メトキシフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル]} )ビスカーバメート

4-tert-ブチルアニリンに代えて4-メトキシアニリンを用いた以外は実施例34A、34B、34C、34Dおよび34Eの合成について記載の手順を用いて、標題化合物を製造した。 $^1\text{H}$  NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO- $D_6$ ) ppm 0.85-0.90(m、6 H)、0.90-0.95(m、6 H)、1.60-1.66(m、2 H)、1.81-2.04(m、8 H)、2.08-2.19(m、2 H)、3.52(s、9 H)、3.57-3.66(m、2 H)、3.77-3.85(m、2 H)、4.02(t、2 H)、4.39-4.46(m、2 H)、5.12(d、 $J=6.3$  Hz、2 H)、6.18(d、 $J=9.0$  Hz、2 H)、6.56(d、 $J=9.0$  Hz、2 H)、7.09-7.15(m、4 H)、7.28-7.34(m、2 H)、7.46-7.52(m、4 H)、9.97(s、2 H); MS  $m/z$  868.5(M+H)<sup>+</sup>。

【0742】

【化338】



10

20

30

40

50

(実施例 89)

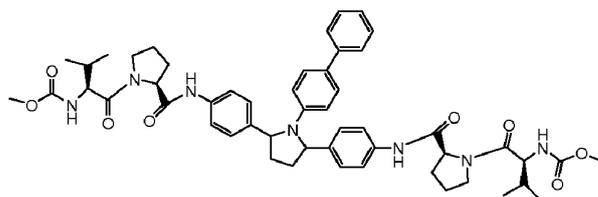
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2S, 5S)-5-(4-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル)]-1H-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-フェニルピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R, 5R)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-フェニルピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

DMSO (1 mL) 中の実施例 59B で得られたトランスジアステレオマー (8.5 mg、0.0107 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (4.67 mg、0.027 mmol) および HATU (8.9 mg、0.023 mmol) に、ヒューニツヒ塩基 (0.015 mL、0.085 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、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) 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 5.0 mg (53%) をトランスジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 14.45 (bs、2H)、7.97 (s、2H)、7.66 (m、4H)、7.38 (m、4H)、7.31 (d、J = 7.4 Hz、2H)、6.92 (t、J = 7.6 Hz、2H)、6.43 (m、1H)、6.28 (d、J = 8.1 Hz、2H)、5.37 (m、2H)、5.09 (t、J = 6.7 Hz、2H)、4.09 (t、J = 7.7 Hz、2H)、3.81 (m、6H)、3.53 (s、6H)、2.40 (m、2H)、2.08 (m、2H)、2.02 (m、6H)、1.85 (m、2H)、0.85 (m、2H)、0.80 (m、12H); MS (ESI) m/z 884 (M+H)<sup>+</sup>。

【0743】

【化339】



(実施例 90)

ジメチル([ (2S, 5S)-1-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{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 および

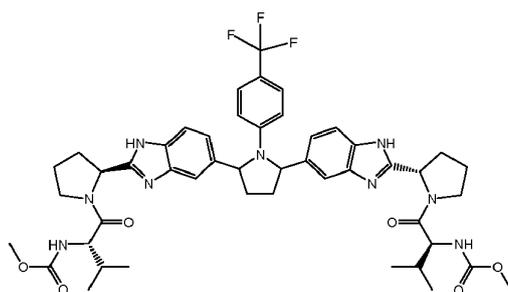
ジメチル([ (2R, 5R)-1-(ビフェニル-4-イル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{ベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[ (2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

THF (1 mL) および水 (0.3 mL) の溶液に溶かした実施例 86C からの生成物 (24.9 mg、0.027 mmol) を、マイクロ波管中で、フェニルボロン酸 (6.90 mg、0.054 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (13.37 mg、0.063 mmol) および 1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド (1.42 mg、2.17 μmol) と合わせた。管を密閉し、窒素を室温で 5 分間吹き込んだ。次に、全てのガスラインを外し、反応容器を 50 °C 油浴に入

れ、2.5時間加熱した。管の内容物を酢酸エチル(5 mL)とブライン(1 mL)との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し(1 mLで2回)、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を5% EtOAc - ヘキサンから(75% EtOAc - ヘキサン) + 3%メタノールとして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て、クリーム色固体としての(トランス)ジアステレオマーの1:1混合物である標題化合物を得た(18.6 mg、収率75%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.76 - 0.99 (m、12 H) 1.67 (s、2 H) 1.77 - 2.19 (m、11 H) 3.52 (s、6 H) 3.58 - 3.65 (m、2 H) 3.74 - 3.86 (m、2 H) 3.96 - 4.08 (m、2 H) 4.44 (d、J = 4.99 Hz、2 H) 5.25 (s、2 H) 6.35 (d、J = 8.02 Hz、2 H) 7.17 (d、J = 7.26 Hz、5 H) 7.24 - 7.34 (m、6 H) 7.45 (d、J = 7.92 Hz、2 H) 7.52 (d、J = 7.81 Hz、4 H) 10.00 (s、2 H)。MSEESI(+)

【0744】

【化340】



(実施例91)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{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}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-[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}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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91A

(2S,2S)-2,2-(6,6-(1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6,2-ジイル))ジピロリジニウムクロライド

実施例28Cおよび4-トリフルオロメチルアニリンを、実施例28Dから28Jの方法を用いて処理して、標題化合物をシスおよびトランス立体異性体の混合物として得た。

【0745】

実施例91B

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2S,5S)-5-{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}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

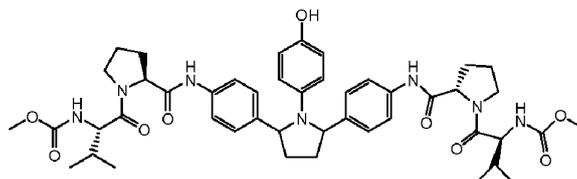
## トおよび

メチル [ ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 5 - [ ( 2 R , 5 R ) - 5 - [ 2 - [ ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルブタンイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 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 9 1 A からの生成物 ( シスおよびトランス異性体の 1 : 1 混合物 )、0 . 0 1 8 g、0 . 0 2 7 m m o l )、H O B t ( 0 . 0 1 3 g、0 . 0 8 2 m m o l )、E D A C ( 0 . 0 1 6 g、0 . 0 8 2 m m o l ) 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 ( 0 . 0 1 4 g、0 . 0 8 2 m m o l ) を 2 0 m L 丸底フラスコ中で合わせ、D M F 1 m L に室温で溶かし、4 - メチルモルホリン ( 0 . 0 1 5 m L、0 . 1 3 7 m m o l ) を加え、得られた透明でやや褐色の溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を L C - M S によって分析し、反応完了を確認した。反応混合物を E t O A c 5 0 m L で希釈し、1 0 % N a H C O <sub>3</sub> および 1 0 % N a C l で洗浄し、無水 N a <sub>2</sub> S O <sub>4</sub> ( s ) で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ、明褐色固体としての標題化合物が残った。取得物をフェノメネクスルナ C 8 ( 2 ) 5 μ m 1 0 0 A X I A カラム ( 3 0 m m × 7 5 m m ) での分取 H P L C によって精製した。アセトニトリル ( A ) および 0 . 1 % トリフルオロ酢酸 / 水 ( B ) の勾配を流量 5 0 m L / 分で用いた ( 0 から 0 . 5 分を 1 0 % A、0 . 5 から 7 . 0 分を直線勾配 1 0 % から 9 5 % A、7 . 0 から 1 0 . 0 分を 9 5 % A、1 0 . 0 から 1 2 . 0 分を直線勾配 9 5 % から 1 0 % A )。生成物分画を回収し、減圧下に溶媒留去して乾固させたところ、黄褐色固体としての標題化合物 ( 1 1 m g、4 4 % ) およびジアステレオマートランス異性体の混合物が得られた。<sup>1</sup> H N M R ( T F A 塩 ) ( 4 0 0 M H z、D M S O - D 6 ) d p p m 0 . 6 7 - 0 . 9 4 ( m、1 2 H ) 1 . 9 5 ( m、1 8 H ) 3 . 7 9 - 3 . 8 9 ( m、6 H ) 4 . 1 0 ( s、2 H ) 5 . 1 9 ( s、1 H ) 5 . 6 4 ( s、2 H ) 6 . 4 5 ( s、2 H ) 7 . 2 8 ( s、4 H ) 7 . 4 7 ( s、4 H ) 7 . 6 9 ( s、4 H )、1 2 . 1 ( b、2 H ) E S I + ( m / z ) : 9 0 0 . 6、E S I - ( m / z ) : 8 9 8 . 8。

【 0 7 4 6 】

【 化 3 4 1 】



( 実施例 9 2 )

ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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

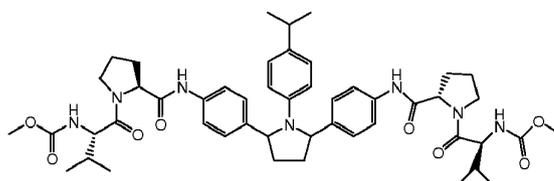
ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - ヒドロキシフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル ( 2 S ) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル [ ( 2 S ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1 , 2 - ジイル ] } ) ビスカーバメート

実施例 8 8 からの生成物 ( 0 . 0 5 0 g、0 . 0 5 8 m m o l ) の C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 1 m L ) 中溶液に - 7 8 で、1 . 0 M 三臭化ホウ素 / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 溶液 ( 0 . 2 9 m L、0 . 2 9 m m o l ) を加えた。得られた暗赤色溶液を - 7 8 で 4 時間攪拌し、昇温させて室温とし、水で洗浄した。有機層を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 7 . 5 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 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 (5.5 mg, 12%) をトランスジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.86 - 0.90 (m, 6H), 0.90 - 0.95 (m, 6H), 1.58 - 1.63 (m, 2H), 1.82 - 2.04 (m, 8H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 3.52 (s, 6H), 3.58 - 3.66 (m, 2H), 3.77 - 3.84 (m, 2H), 4.02 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 4.40 - 4.46 (m, 2H), 5.08 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 - 7.13 (m, 4H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.45 - 7.51 (m, 4H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.96 (s, 2H); MS m/z 854.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0747】

【化342】



(実施例93)

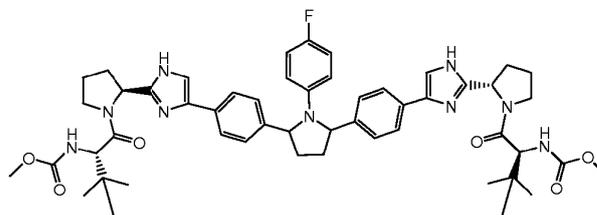
ジメチル( {(2S, 5S) - 1 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] ピロリジン - 2, 5 - ジイル} ビス{ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル(2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} ) ビスカーバメートおよび

ジメチル( {(2R, 5R) - 1 - [4 - (プロパン - 2 - イル) フェニル] ピロリジン - 2, 5 - ジイル} ビス{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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]} ) ビスカーバメート

4 - tert - ブチルアニリンに代えて4 - イソプロピルアニリンを用いた以外は実施例34A、34B、34C、34Dおよび34Eの合成について記載の手順を用いて、標題化合物をトランスジアステレオマーの混合物として製造した。<sup>1</sup>H NMR (TFA塩) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.85 - 0.90 (m, J = 5.8, 5.8 Hz, 6H), 0.90 - 0.96 (m, 6H), 1.02 - 1.06 (m, 6H), 1.60 - 1.65 (m, 2H), 1.81 - 2.04 (m, 8H), 2.08 - 2.19 (m, 2H), 2.56 - 2.65 (m, 1H), 3.52 (s, 6H), 3.58 - 3.66 (m, 2H), 3.76 - 3.85 (m, 2H), 4.02 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 4.40 - 4.45 (m, 2H), 5.14 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.15 - 6.20 (m, 2H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.09 - 7.16 (m, 4H), 7.29 - 7.34 (m, 2H), 7.47 - 7.52 (m, 4H), 9.97 (s, 2H); MS m/z 880.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【0748】

【化343】



(実施例94)

メチル( {(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2S, 5S) - 1 - (4 -

10

20

30

40

50

フルオロフェニル) - 5 - (4 - {2 - [(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}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - イミダゾール - 2 - 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}カーバメートおよび

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - [2 - [(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}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - イミダゾール - 2 - 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

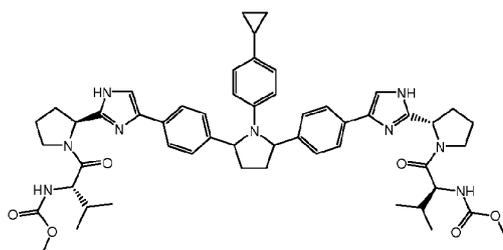
10

(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た以外は、実施例45Dからの生成物(28mg, 0.048mmol)を実施例45Eに記載の条件で処理して、標題化合物(18mg, 41%)をジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz, DMSO-D6) ppm 0.86(s, 9H)、0.87(s, 9H)、1.70-1.81(m, 2H)、1.94-2.25(m, 6H)、2.34-2.44(m, 2H)、3.55(s, 6H)、3.72-3.95(m, 4H)、4.19(d, J=8.7Hz, 2H)、5.09(t, J=7.2Hz, 2H)、5.35(d, J=6.1Hz, 2H)、6.26(dd, J=9.1, 4.4 Hz, 2H)、6.81(t, J=8.9Hz, 2H)、7.29(d, J=8.0Hz, 2H)、7.37(d, J=7.2Hz, 4H)、7.68(dd, J=7.8, 5.4Hz, 4H)、7.97(s, 2H)、14.46(brs, 2H); MS m/z 930.8(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0749】

【化344】



30

(実施例95)

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2S, 5S) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 4 - イル]フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 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}カーバメートおよび

40

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2R, 5R) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1H - 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95A

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) -

50

ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール) および

(S) - 4, 4 - (4, 4 - ((2S, 5S) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール)

実施例 68C からの生成物 (1.27 g、1.568 mmol) をジクロロメタン (12 mL) に溶かした。混合物を冷却して 0 とし、トリフルオロ酢酸 (8 mL、104 mmol) をゆっくり加えた。混合物を昇温させて室温とし、1 時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を、メタノール/ジクロロメタン (1% から 10%) 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。標題化合物は、二つの立体異性体のうちの最初のものとして溶出し、トランスジアステレオマーの混合物として得られた (510 mg、53%)。

10

【0750】

実施例 95B

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2S, 5S) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (4 - {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] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル}カーバメート および

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (4 - {4 - [(2R, 5R) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル) - 5 - (4 - {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] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル}フェニル)ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - 1 H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル}カーバメート

20

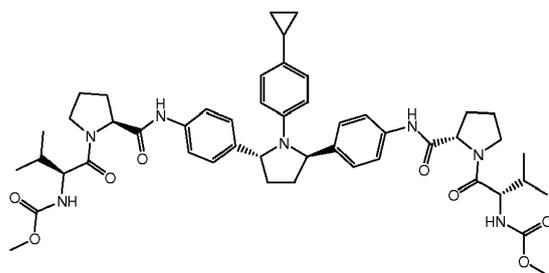
実施例 95A からの生成物 (150 mg、0.246 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (86 mg、0.492 mmol)、4 - メチルモルホリン (0.216 mL、1.968 mmol)、N1 - ((エチルイミノ)メチレン) - N3, N3 - ジメチルプロパン - 1, 3 - ジアミン塩酸塩 (104 mg、0.541 mmol) および 1H - ベンゾ[d][1, 2, 3]トリアゾール - 1 - オール水和物 (83 mg、0.541 mmol) を DMF (10 mL) 中で合わせた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム、ブライン 2 回で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン (1% から 4%) 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 (78 mg、34%) を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.35 - 0.41 (m、2H) 0.65 - 0.72 (m、2H) 0.81 - 0.92 (m、12H) 1.58 - 1.64 (m、1H) 1.66 - 1.72 (m、2H) 1.86 - 2.03 (m、6H) 2.07 - 2.17 (m、4H) 2.24 - 2.30 (m、2H) 3.53 (s、6H) 3.74 - 3.82 (m、4H) 4.04 (t、J = 7.86 Hz、2H) 5.06 (d、J = 6.72、2.93 Hz、2H) 5.14 - 5.26 (m、2H) 6.19 (d、J = 8.67 Hz、2H) 6.64 (d、J = 8.24 Hz、2H) 7.10 - 7.30 (m、6H) 7.34 - 7.69 (m、6H) 11.64 - 12.11 (m、2H); MS (ESI+) m/z 924.8 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0751】

## 【化 3 4 5】



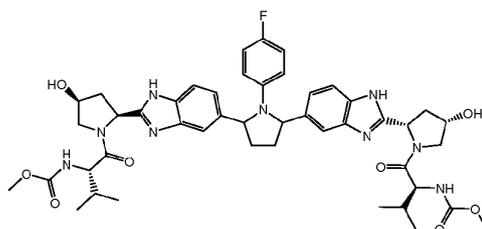
(実施例 96)

ジメチル〔(2R, 5R) - 1 - (4 - シクロプロピルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス〔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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル〕〕ビスカーバメート

実施例 38A および 4 - シクロプロピルアニリンを、実施例 34A、34B、34C、66D および 66E の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た(62 mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 0.36 - 0.46(m, 2H) 0.63 - 0.77(m, 2H) 0.87(d, J = 6.61 Hz, 6H) 0.92(d, J = 6.72 Hz, 6H) 1.52 - 2.46(m, 15H) 3.52(s, 6H) 3.57 - 3.66(m, 2H) 3.75 - 3.85(m, 2H) 4.02(t, J = 8.46 Hz, 2H) 4.42(dd, J = 8.02, 4.88 Hz, 2H) 5.14(d, J = 6.40 Hz, 2H) 6.14(d, J = 8.78 Hz, 2H) 6.65(d, J = 8.67 Hz, 2H) 7.10(d, J = 8.57 Hz, 4H) 7.30(d, J = 8.35 Hz, 2H) 7.48(d, J = 8.57 Hz, 4H) 9.97(s, 2H)。MS(APCI) m/z 878(M+H)<sup>+</sup>。

【0752】

【化 3 4 6】



(実施例 97)

メチル{(2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - {5 - [(2S, 5S) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - {2 - [(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 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}ピロリジン - 2 - イル]} - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル]} - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル}カーバメートおよび

メチル{(2S) - 1 - [(2S, 4S) - 2 - {5 - [(2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - {2 - [(2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 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}ピロリジン - 2 - イル]} - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル} - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル]} - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル}カーバメート

【0753】

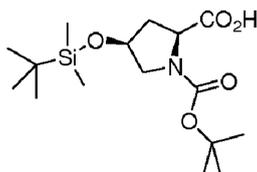
10

20

30

40

## 【化347】



## 実施例97A

(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

(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(5.31g、22.96mmol)およびイミダゾール(7.82g、115mmol)を室温でジクロロメタン(106mL)およびジメチルホルムアミド(22mL)中で合わせ、tert-ブチルクロロジメチルシラン(7.61g、50.5mmol)を少量ずつ加えた。混合物を18時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、濃縮して標題化合物を得た。

10

## 【0754】

## 実施例97B

実施例29Dからの生成物(0.906g、2.62mmol)を、段階29EでS-Boc-プロリンに代えて実施例97Aを用いた以外は実施例29E、29F、29Gおよび29Hに記載の方法で処理して、標題化合物を得た(0.012g、13%)。

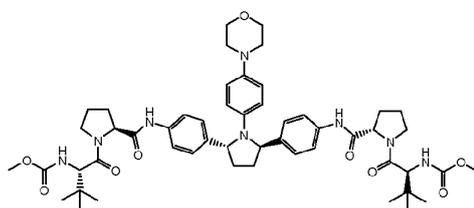
20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.69-0.85(m、12H) 1.27-1.39(m、1H) 1.53(dt、J=21.31、6.64Hz、1H) 1.71(s、4H) 1.80-1.90(m、2H) 2.02(d、J=7.70Hz、2H) 2.54-2.62(m、2H) 3.53(s、6H) 3.68(t、J=10.63Hz、2H) 3.93-4.00(m、2H) 4.39(s、2H) 5.13(s、2H) 5.38(s、2H) 6.19-6.38(m、4H) 6.74(d、J=2.60Hz、2H) 7.08(s、2H) 7.21-7.36(m、4H) 7.40-7.51(m、2H) 12.21-12.38(m、2H); MS(TFA+m/z) 882.5(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0755】

30

## 【化348】



## (実施例98)

ジメチル({(2R,5R)-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{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-オキサブタン-1,2-ジイル]})ビスカーバメート

40

## 実施例98A

4-(4-((2R,5R)-2,5-ビス(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル)フェニル)モルホリン

実施例38Aからの生成物および4-モルホリノアニリンを、溶媒にNMPを用いて実施例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 475(M+H)<sup>+</sup>。

## 【0756】

50

実施例 98B

4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - モルホリノフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ジアニン

50 mL 圧力瓶中の Ra - Ni (水で湿ったもの、A - 7000、0.8 g、12.63 mmol) に、テトラヒドロフラン (20 mL) 中の実施例 98A からの生成物を加え、約 0.21 MPa (30 psi) の水素下に室温で 2 時間攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過しおよび濃縮し、標題化合物を得た (0.31 g、44%)。MS (DCI) m/z 415 (M+H)<sup>+</sup>。

【0757】

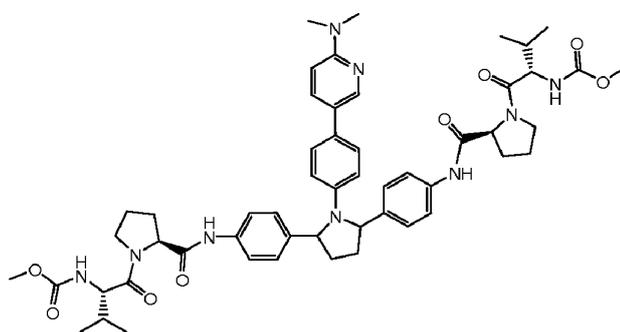
実施例 98C

2,2 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - モルホリノフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S,2 S) - tert - ブチル

実施例 98B からの生成物を、実施例 55F、55G および 26J の方法 ((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使用) を順次用いて処理して、標題化合物を得た (0.13 g)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) 0.93 (d、J = 20.5、17H)、1.92 - 1.79 (m、4H)、2.05 - 1.93 (m、3H)、2.21 - 2.08 (m、2H)、2.43 (t、J = 6.1、3H)、2.84 - 2.75 (m、4H)、3.54 (s、6H)、3.68 - 3.58 (m、6H)、3.83 - 3.70 (m、2H)、4.20 (d、J = 8.9、2H)、4.43 (dd、J = 7.9、5.3、2H)、5.12 (d、J = 6.3、2H)、6.17 (d、J = 9.1、2H)、6.60 (d、J = 9.1、2H)、7.07 (d、J = 8.8、2H)、7.11 (d、J = 8.5、4H)、7.48 (d、J = 8.5、4H)、9.98 (s、2H)。不純物 <sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) 1.63 (d、J = 5.6、2H)、3.17 (d、J = 5.3、3H)、4.09 (q、J = 5.3、1H)。MS (ESI) m/z 952 (M+H<sup>+</sup>)。

【0758】

【化349】



(実施例 99)

ジメチル ([ (2S,5S) - 1 - { 4 - [ 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス{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]} )ビスカーバメートおよび

ジメチル ([ (2R,5R) - 1 - { 4 - [ 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス{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 99A

5 - (4 - (2,5 - ビス(4 - ニトロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)フェニル)

- N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン

実施例 86A からの生成物 (25.7 mg, 0.055 mmol) をマイクロ波管中で 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イルボロン酸 (17.49 mg, 0.105 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (24.70 mg, 0.116 mol) および 1, 1 - ビス (ジ - tert - ブチルホスフィノ) フェロセンパラジウムジクロライド (2.504 mg, 3.84 μmol) と合わせた。管を密閉し、THF (2 mL) および水 (0.6 mL) の溶媒混合物を注射器によって加えた。反応混合物に窒素を室温で 3 分間吹き込み、その間に溶液は黒変した。クロマトグラフィー分析では、反応が完結していることが示された。マイクロ波管の内容物をブライン (3 mL) と酢酸エチル (3 mL) との間で分配した。水を抜き取り、有機相を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。粗生成物を 2% から 20% までの酢酸エチル / ヘキサンでの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 (26.8 mg, 収率 96%) を立体異性体の混合物としての橙赤色固体として得た。MSESI (+) m/z 510.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【0759】

実施例 99B4, 4 - (1 - (4 - (6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ジアニリン

丸底フラスコ中にて実施例 99A からの生成物 (26.8 mg, 0.053 mmol) を THF (526 μL) に溶かし、次にそれにエタノール (526 μL) を加えたところ、黄色沈澱が生じた。この懸濁液に、酸化白金 (IV) (3.16 mg, 0.014 mmol) を加えた。フラスコにセブタムでキャップを施し、内容物を 3 回真空脱気した。水素を風船から導入し、混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を砂およびセライトの層で真空濾過し、それを濾液が紫外線で (-) となるまで THF およびメタノールで洗った。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を定量的収率で、立体異性体の混合物としての白色固体として得た。MSESI (+)、m/z 450.7 (M+H)<sup>+</sup>。

【0760】

実施例 99C2, 2 - (4, 4 - (1 - (4 - (6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S, 2S) - tert - ブチル

実施例 99B からの生成物 (23.83 mg, 0.053 mmol) を、若干の変更を加えて実施例 1F に記載の方法に従って (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 2 - カルボン酸 (27.8 mg, 0.129 mmol) と反応させた。粗生成物を、反応混合物の酢酸エチル (10 mL) と水 (3 mL) との間での分配によって回収した。有機相を水で洗浄し (3 mL で 3 回)、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。2% から 100% 酢酸エチル / ヘキサンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのクロマトグラフィーによって、標題化合物 (32.6 mg, 収率 73%) を立体異性体の混合物としてのクリーム色固体として得た。

【0761】

実施例 99D(2S, 2S) - N, N - (4, 4 - (1 - (4 - (6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)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 99C からの生成物 (32.6 mg, 0.039 mmol) を、実施例 1G に記載の方法に従ってトリフルオロ酢酸 (0.071 mL, 0.927 mmol) と反応させて、標題化合物を立体異性体の混合物としてのクリーム色固体として得た (22.5 mg, 収率 90%)。

【0762】

実施例 99E

10

20

30

40

50

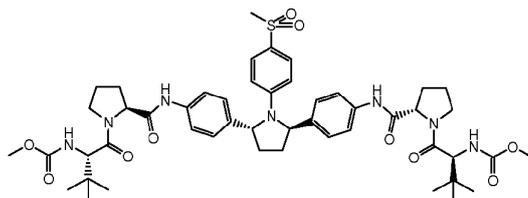
ジメチル( [(2S, 5S) - 1 - { 4 - [ 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル[(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル]} )ピスカーバメートおよび

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - { 4 - [ 6 - (ジメチルアミノ)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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]} )ピスカーバメート

実施例 99D からの生成物 (22.5 mg、0.035 mmol) を、実施例 86C に記載の方法に従って (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (19.41 mg、0.111 mmol) と反応させた。シリカゲルでのクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル / 90% ヘキサンから 100% 酢酸エチル / 4% メタノール) によって、トランスジアステレオマーの 1 : 1 混合物としての標題化合物 (14.5 mg、収率 43.3%) を橙赤色黄色固体として得て、それは放置していると若干暗色化した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.77 - 0.99 (m、12 H) 1.67 (s、2 H) 1.76 - 2.24 (m、11 H) 2.98 (s、6 H) 3.52 (s、6 H) 3.58 - 3.65 (m、2 H) 3.76 - 3.90 (m、J = 9.54 Hz、2 H) 3.95 - 4.11 (m、2 H) 4.36 - 4.47 (m、2 H) 5.19 - 5.27 (m、2 H) 6.30 (s、2 H) 6.58 (d、J = 9.00 Hz、1 H) 7.17 (t、J = 8.08 Hz、4 H) 7.30 (d、J = 8.02 Hz、3 H) 7.52 (d、J = 7.37 Hz、4 H) 7.57 - 7.63 (m、1 H) 7.63 - 7.68 (m、1 H) 7.91 (s、1 H) 8.18 - 8.22 (m、1 H) 10.00 (s、2 H) MS ESI (+) m/z 959.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【0763】

【化350】



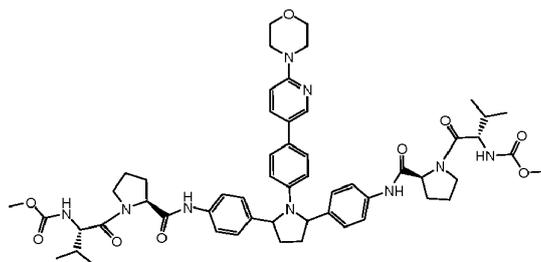
(実施例 100)

ジメチル( {(2R, 5R) - 1 - [ 4 - (メチルスルホニル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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]} )ピスカーバメート

実施例 38A および 4 - (メチルスルホニル)アニリンを、実施例 98A、98B、55F、55G および 26J の方法 ((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使用、反応溶媒 = ジクロロメタン) を順次用いて処理して、標題化合物を得た (55 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) 0.96 (d、J = 5.1、1.8 Hz)、1.24 (s、1 H)、1.69 (d、J = 5.7、2 H)、2.04 - 1.74 (m、7 H)、2.22 - 2.07 (m、2 H)、2.98 (s、3 H)、3.54 (s、6 H)、3.70 - 3.58 (m、2 H)、3.83 - 3.70 (m、2 H)、4.20 (d、J = 8.9、2 H)、4.43 (dd、J = 7.8、5.4、2 H)、5.32 (d、J = 6.1、2 H)、6.39 (d、J = 9.0、2 H)、7.08 (d、J = 8.8、2 H)、7.15 (d、J = 8.6、4 H)、7.43 (d、J = 9.0、2 H)、7.53 (d、J = 8.6、4 H)、10.03 (s、2 H) MS (ESI) m/z 966 (M + Na)<sup>+</sup>、943 (M - H)<sup>+</sup>。

【0764】

## 【化 3 5 1】



(実施例 101)

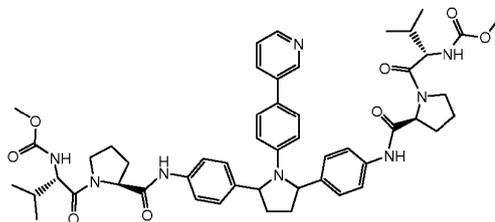
ジメチル ( [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - { 4 - [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル ( 2 S ) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル [ ( 2 S ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1 , 2 - ジイル ] } ) ビスカーバメートおよび

ジメチル ( [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - { 4 - [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ビス { 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

実施例 86A および 4 - ( 5 - ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリンを、実施例 99A、99B、1F、1G および 86C の方法を順次用いて処理して、標題化合物をトランスジアステロマーの 1 : 1 混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.78 - 1.00 (m、12H) 1.67 (s、2H) 1.75 - 2.20 (m、11H) 3.36 - 3.41 (m、4H) 3.52 (s、6H) 3.57 - 3.65 (m、2H) 3.65 - 3.72 (m、4H) 3.79 (s、2H) 4.02 (s、2H) 4.36 - 4.48 (m、2H) 5.24 (s、2H) 6.32 (d、J = 7.70 Hz、2H) 6.78 (d、J = 9.00 Hz、1H) 7.12 - 7.18 (m、4H) 7.21 (d、J = 8.78 Hz、2H) 7.31 (d、J = 8.35 Hz、2H) 7.52 (d、J = 7.48 Hz、4H) 7.63 - 7.69 (m、1H) 8.22 - 8.27 (m、1H) 10.00 (s、2H)。MSESI (+) m/z 1000.6 (M + H)<sup>+</sup>。

【0765】

【化 3 5 2】



(実施例 102)

ジメチル ( { ( 2 S , 5 S ) - 1 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] ピロリジン - 2 , 5 - ジイル } ビス { 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 ] } ) ビスカーバメートおよびジ

メチル ( { ( 2 R , 5 R ) - 1 - [ 4 - ( ピリジン - 3 - イル ) フェニル ] ピロリジン - 2 , 5 - ジイル } ビス { 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

実施例 86A およびピリジン - 3 - イルボロン酸を、実施例 99A、99B、1F、1

10

20

30

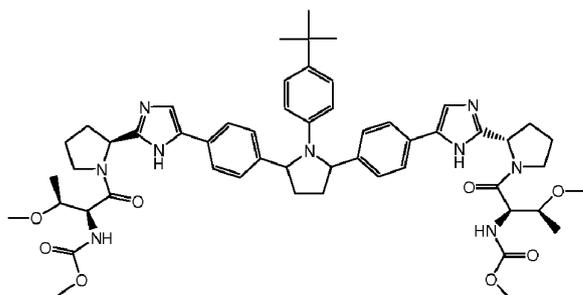
40

50

Gおよび86Cの方法を順次用いて処理して、標題化合物をトランスジアステレオマーの1:1混合物として得た(35.8mg)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.71-1.05(m, 11H) 1.68(s, 2H) 1.87(s, 8H) 2.06-2.21(m, 2H) 3.52(s, 6H) 3.56-3.67(m, 2H) 3.80(s, 2H) 4.02(d, J=1.73Hz, 2H) 4.43(dd, J=7.97, 4.93Hz, 2H) 5.26(d, J=6.29Hz, 2H) 6.37(d, J=7.92Hz, 2H) 7.17(dd, J=8.57, 1.95Hz, 4H) 7.28-7.36(m, 5H) 7.52(d, J=7.81Hz, 4H) 7.82-7.87(m, 1H) 8.36(dd, J=4.72, 1.36Hz, 1H) 8.69(s, 1H) 10.00(s, 2H)。MSESI(+)*m/z* 915.6(M+H)<sup>+</sup>。

【0766】

【化353】



(実施例103)

メチル[(2*S*, 3*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(4-{(2*S*, 5*S*)-1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-D-スレオニル]ピロリジン-2-イル}-1*H*-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル}-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル]カーバメートおよび

メチル[(2*S*, 3*S*)-1-{(2*S*)-2-[5-(4-{(2*R*, 5*R*)-1-(4-*tert*-ブチルフェニル)-5-[4-(2-{(2*S*)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-D-スレオニル]ピロリジン-2-イル}-1*H*-イミダゾール-5-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル}-1*H*-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

実施例201Aからの生成物(0.122g, 0.639mmol)およびHOBt(0.098g, 0.639mmol)を合わせ、DMF 2mLに溶かし、次に氷浴で冷却して0から5とした。この溶液に、EDAC(0.123g, 0.639mmol)と次に4-メチルモルホリン(0.211mL, 1.917mmol)を加え、混合物を5分間攪拌し、実施例42Fからの生成物(0.2g, 0.320mmol)のDMF(2mL)の中混合物を滴下し、DMF(1mL)で洗浄した。溶液のpHを追加の4-メチルモルホリン(0.1mL, 0.96mmol)で調節し、混合物を氷浴で合計90分間攪拌した。反応混合物を90分でLC-MSによって分析し、反応が完結していることを確認した。反応混合物をEtOAc 100mLで希釈し、水25mLで洗浄した。層を分離し、水層を追加のEtOAc 100mLで抽出した。合わせた有機抽出液を10%NaHCO<sub>3</sub>および10%NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ、紫色油状物が残った。その油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10mLに溶かし、12gシリカゲルカラムに乗せた。カラムを25分かけてのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99/1から95/5の勾配で溶離した。標題化合物を明黄色固体、60mg、19%として単離した。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) d ppm 0.86

10

20

30

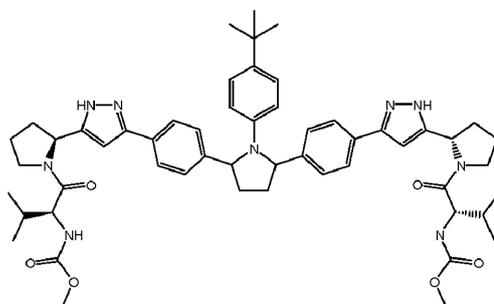
40

50

(m、2H) 1.00 - 1.18 (m、15H) 1.27 (m、2H) 1.70 (m、s  
H) 1.99 (m、2H) 2.15 (m、4H) 3.18 (d、J = 10.08 Hz、6  
H) 3.54 (s、6H) 3.81 (m、4H) 4.27 (m、2H) 5.06 (m、2  
H) 5.21 (d、2H) 6.21 (d、2H) 6.94 (d、2H) 7.17 (d、2  
H) 7.29 (d、2H) 7.38 (d、J = 1.73 Hz、2H) 7.51 (d、2H  
) 7.62 (d、J = 8.02 Hz、2H) 11.68 (s、2H)、12.01 (m、  
2H); ESI+: 972.6。

【0767】

【化354】



10

(実施例105)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(3-{4-[ (2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

20

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(3-{4-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-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

30

実施例105A

1-(4-tert-ブチルフェニル)-2,5-ビス(4-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)ピロリジン

窒素でパージした乾燥機乾燥したマイクロ波管(サイズM、5mL)に、実施例42Cの生成物(340mg、0.662mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(18.60mg、0.026mmol)、THF(2mL)およびトリエチルアミン(2mL)を加えた。室温で5分間攪拌し、ヨウ化銅(I)(2.52mg、0.013mmol)を加え、黄色混合物を2分間攪拌し、窒素を15分間吹き込んだ。トリメチルシリルアセチレン(0.374mL、2.65mmol)を加え、管をアルミニウムクランプキャップで密閉し、70℃の油浴で20時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、新鮮なビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロライド(18.60mg、0.026mmol)およびヨウ化銅(I)(2.52mg、0.013mmol)を加え、追加のトリメチルシリルアセチレン(0.374mL、2.65mmol)を加え、加熱を80℃で24時間続けた。反応液を冷却して室温とし、Et<sub>2</sub>O(50mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(25mLで2回)およびブライン(25mL)で洗浄し、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して明黄褐色泡状物を得た(470mg)。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、2.5cm×10cm、2%Et<sub>2</sub>O/ヘキサン)によって精製して、黄色泡

40

50

状物としての標題生成物 (324 mg、89%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI+) m/z 548 (M+H)<sup>+</sup>。

【0768】

実施例 105B

1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 2, 5 - ビス (4 - エチニルフェニル) ピロリジン

窒素下に実施例 105A の生成物 (322 mg、0.588 mmol) を脱水 THF (5 mL) に溶かし、1 M TBAF / THF (1.322 mL、1.322 mmol) を加え、25 °C で 30 分間攪拌した。添加直後に反応液は暗色化し、反応を通じて褐色に維持された。ロータリーエバポレータ蒸留によって溶媒を除去し、残留物を Et<sub>2</sub>O (50 mL) に溶かし、H<sub>2</sub>O (25 mL で 2 回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して明黄色泡状物を得た (289 mg)。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3.8 cm × 14 cm、20% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサン) によって精製して、明黄色泡状物としての標題化合物 (176 mg、74%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI+) m/z 404 (M+H)<sup>+</sup>。

【0769】

実施例 105C

(S) - 3, 3 - (4, 4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (1 - (4, 1 - フェニレン)) ビス (1 - (N - Boc - (S) - ピロリジン - 2 - イル) プロブ - 2 - イン - 1 - オン)

火炎乾燥 10 mL 丸底フラスコで、実施例 105B の生成物 (94.3 mg、0.234 mmol) を窒素下に脱水 THF (2 mL) に溶かし、冷却して -78 °C とし、気密注射器によって 1.6 M n - BuLi / ヘキサン (0.365 mL、0.584 mmol) をゆっくり滴下し、緑色様黄色溶液を -78 °C で 1 時間攪拌した。別個の窒素でパージした火炎乾燥 10 mL 丸底フラスコで、N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - プロリン N - メトキシ - N - メチルアミド (166 mg、0.631 mmol) の脱水 THF (1 mL) 中溶液を調製し、冷却して -78 °C とした。16 G 針を取り付けた気密注射器によって、ジアニオン混合物をワインレブアミド溶液に加え、-78 °C で 30 分間攪拌し、ドライアイス - アセトン浴を氷水浴に代え、0 °C で 1 時間攪拌した。冷却浴を外し、室温で 1 時間攪拌したところ、濁った黄色混合物は暗黄色溶液となった。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (10 mL) で反応停止し、Et<sub>2</sub>O で抽出し (25 mL で 2 回)、合わせたエーテル抽出液を H<sub>2</sub>O (25 mL で 2 回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して黄色油状物を得た (214 mg)。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、オールテク・エクストラクト - クリーン 10 g カラム、5% から 7% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配) によって精製して、黄色固体としての標題化合物 (77 mg、41%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI+) m/z 798 (M+H)<sup>+</sup>、1595 (2M+H)<sup>+</sup>。

【0770】

実施例 105D

2, 2 - (3, 3 - (4, 4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (1H - ピラゾール - 5, 3 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 (2S, 2 S) - tert - ブチル

窒素下に実施例 105C の生成物 (75 mg、0.094 mmol) を脱水純粋 EtOH (1 mL) に溶かし、ヒドラジン水和物 (0.023 mL、0.235 mmol) を加え、黄色溶液を室温で 1 時間攪拌した。ロータリーエバポレータ蒸留によって溶媒を除去し、黄色油状物をトルエンと共沸させ (5 mL で 2 回)、1 : 5 (体積比) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / ヘキサンに再溶解させ、濃縮し、明黄色固体を減圧下に乾燥させた。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2.5 cm × 15 cm、4% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によ

10

20

30

40

50

って精製して、白色固体としての標題化合物 (59 mg、76%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI+) m/z 826 (M+H)<sup>+</sup>、848 (M+Na)<sup>+</sup>。

## 【0771】

## 実施例 105E

(S)-3,3-(4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(5-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ピラゾール

窒素下に実施例 105D の生成物 (57.5 mg、0.070 mmol) を脱水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) に溶かし、TFA (1 mL、12.98 mmol) を加え、25 で 30 分間攪拌した。溶媒をロータリーエバポレータ蒸留によって除去し、残留物を 1:5 (体積比) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに取り、濃縮して黄色残留物を得て、真空乾燥した (83 mg)。その TFA 塩を窒素下に脱水 MeOH (7 mL) に溶かし、前洗浄し (H<sub>2</sub>O および MeOH)、アンバーライト IRA-400 (OH) 樹脂 (750 mg、約 1.4 ミリ当量/g 乾燥樹脂に基づいて約 15 当量の OH<sup>-</sup>) で乾燥させ、25 で 2 時間攪拌した。プフナー漏斗で真空濾過し、樹脂を MeOH で十分に洗浄した。濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、残留物を 1:5 (体積比) CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに取り、減圧下に濃縮して、明黄色固体としての標題化合物 (41 mg、94%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI+) m/z 626 (M+H)<sup>+</sup>、1251 (2M+H)<sup>+</sup>。

## 【0772】

## 実施例 105F

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-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

窒素でパージした乾燥機乾燥した 10 mL 丸底フラスコにおいて、実施例 105E の生成物 (39.7 mg、0.063 mmol) を脱水 DMF (1 mL) に溶かし、冷却して 0 とした。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (23.89 mg、0.136 mmol)、HOBt 水和物 (21.37 mg、0.140 mmol)、EDAC (27.3 mg、0.140 mmol) および N-メチルモルホリン (0.021 mL、0.190 mmol) を順次加えた。冷却浴を外し、暗黄色溶液を 25 で 1 時間攪拌した。反応液を EtOAc (50 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (25 mL で 3 回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して明桃色固体を得た (63 mg)。粗取得物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶かし、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、2.5 cm x 10 cm、5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、1:1.25 トランス:シス生成物混合物 (34 mg、純度 94%) を得た。残留物を 1:1 (体積比) DMSO/MeOH (2 mL) に溶かし、20 mL/分で 30 分かけての 90:10 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN] から 100% AcCN の勾配で溶離を行う RP-C18 HPLC (ウォーターズ PrepLC、ノバ・パック (Nova Pak) HR C18 6 μm 40 x 100 mm Prep Pak カートリッジを取り付けた 40 mm モジュール) によって精製した。トランスジアステレオマーの混合物を含む分画を、ロータリーエバポレー

10

20

30

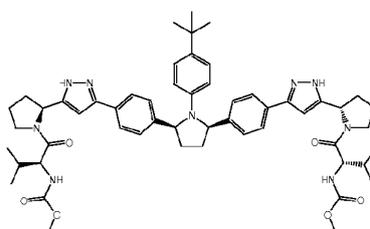
40

50

夕蒸留によって濃縮し、残留物を1:5(体積比)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに取り、溶媒留去し(5回)、真空乾燥して、標題化合物をクリーム色固体として得た(12mg、16%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.76-0.94(m、12H)、1.10(s、9H)、1.13-1.31(m、3H)、1.71(d、J=5.42Hz、2H)、1.82-2.17(m、9H)、3.53(s、6H)、3.70-3.85(m、4H)、4.05(t、J=8.08Hz、2H)、5.09-5.19(m、2H)、5.26(d、J=5.96Hz、2H)、6.22(d、J=8.78Hz、2H)、6.39(d、J=1.30Hz、2H)、6.94(d、J=8.67Hz、2H)、7.20-7.31(m、6H)、7.62(d、J=7.92Hz、4H); MS(ESI+) m/z 940(M+H)<sup>+</sup>。

【0773】

【化355】



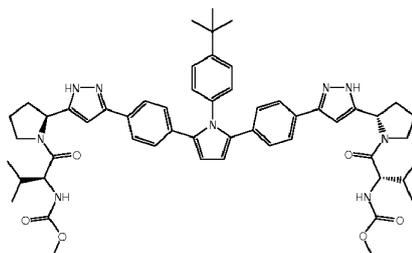
(実施例106)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-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105Fの分取HPLC分離から、標題化合物(シス)を黄色固体として得た(16mg、21%)。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.77-0.93(m、12H)、1.14(s、9H)、1.17-1.31(m、2H)、1.80-2.18(m、11H)、3.35(d、J=8.02Hz、1H)、3.54(s、6H)、3.72-3.85(m、4H)、4.06(t、J=8.29Hz、2H)、4.71-4.79(m、2H)、5.13-5.20(m、2H)、6.35(d、J=8.78Hz、2H)、6.43(s、2H)、7.03(d、J=8.78Hz、2H)、7.28(d、J=8.35Hz、2H)、7.55(d、J=8.24Hz、4H)、7.71(d、J=7.59Hz、4H); MS(ESI+) m/z 940(M+H)<sup>+</sup>。

【0774】

【化356】



(実施例107)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(3-{4-[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-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

【0775】

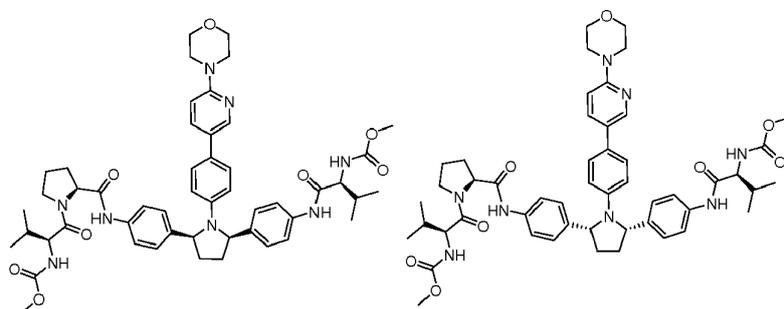
【化357】

ル)アミノ]-3-メチルブタノイル]ピロリジン-2-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-ピラゾール-5-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

窒素でバージした乾燥機乾燥した5 mL丸底フラスコにおいて、実施例105Eの生成物(5.1 mg、8.15 μmol)を脱水DMF(400 μL)に溶かし、冷却して0とした。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(3.07 mg、0.018 mmol)、HOBt水和物(2.75 mg、0.018 mmol)、EDAC(3.51 mg、0.018 mmol)およびN-メチルモルホリン(2.69 μL、0.024 mmol)を順次加えた。冷却浴を外し、暗黄色溶液を25 で18時間攪拌した。反応液をEtOAc(50 mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(10 mLで2回)およびブライン(10 mL)で洗浄し、有機層を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して黄色固体を得た(9.6 mg)。1:1(体積比)MeOH/DMSO(1.5 mL)に溶かし、20 mL/分で30分かけての90:10 0.1%TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]から100%AcCNの勾配で溶離を行うRP-C18 HPLC(ウォーターズPrep LC、ノバ・パックHR C18 6 μm 40 × 100 mm Prep Pakカートリッジを取り付けた40 mmモジュール)によって精製した。純粋な分画をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮し、トルエン(25 mL)と共沸させ、残留物を1:5(体積比)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに取り、留去し(3回)、真空乾燥して、標題化合物をオフホワイト固体(2.5 mg、25%)として得た。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.76-0.92(m、12H)、1.27(s、9H)、1.80-2.15(m、10H)、3.53(s、6H)、3.69-3.84(m、4H)、4.05(t、J=8.24 Hz、2H)、5.08-5.16(m、2H)、6.39(s、2H)、6.53(s、2H)、7.06(dd、J=8.29、2.87 Hz、6H)、7.26(d、J=8.35 Hz、2H)、7.37(d、J=8.46 Hz、2H)、7.44-7.55(m、4H)、12.92(s、2H); MS(ESI+) m/z 936(M+H)<sup>+</sup>。

【0775】

【化357】



(実施例108)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]アミノ}フェニル)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-L-プロリンアミドおよび

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]アミノ}フェニル)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-L-プロリンアミド

実施例108A

4-(5-(4-(2,5-ビス(4-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)モルホリン

窒素でパージし、ラバーセブタムで密閉したマイクロ波管（サイズL、20 mL）において、実施例86Aの生成物（160 mg、0.342 mmol）および4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル]モルホリン（153 mg、0.512 mmol）をTHF（6 mL）に溶かし、リン酸カリウム（176 mg、0.803 mmol）の水（2 mL）中溶液を加え、反応溶液に窒素を5分間吹き込んだ。1,1-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセンパラジウムジクロライド（12.02 mg、0.018 mmol）を加え、25℃で15分間撹拌した。この工程中に、反応液は急速に暗色化して褐色となった。反応液をEtOAc（50 mL）で希釈し、ブライン（10 mL）で洗浄し、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮した。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶かし、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、オールテク・エクストラクト-クリーン10 gカラム、20% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）によって精製して、固体としての標題化合物（176 mg、93%）を立体異性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>） ppm 1.82 - 1.94 (m, 2H)、2.53 - 2.62 (m, 2H)、3.37 - 3.47 (m, 4H)、3.64 - 3.74 (m, 4H)、5.03 (t, J = 5.37 Hz, 2H)、6.40 (d, J = 8.89 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 9.00 Hz, 1H)、7.34 (d, J = 8.78 Hz, 2H)、7.69 (dd, J = 8.84, 2.55 Hz, 1H)、7.83 (d, J = 8.78 Hz, 4H)、8.28 (d, J = 8.78 Hz, 4H)、8.29 - 8.31 (m, 1H); MS (ESI+) m/z 552 (M+H)<sup>+</sup>。

10

20

【0776】

実施例108B4,4-(1-(4-(6-モルホリノピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジアニリン

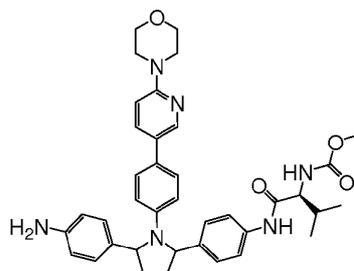
100 mL丸底フラスコに実施例108Aの生成物（174.7 mg、0.317 mmol）を入れ、THF（12.50 mL）および純粋EtOH（2.50 mL）に部分的に溶かし、研究室の真空で排気し、フラスコに窒素を充填し、酸化白金(IV)（14.38 mg、0.063 mmol）を加え、フラスコを研究室の真空で排気し、風船からの水素を充填し、排気/充填のサイクルを3回繰り返し、不均一な反応混合物を水素下に（1気圧）高撹拌した。2時間後、反応液に追加の酸化白金(IV)（14.38 mg、0.063 mmol）を入れ、25℃で水素下での高撹拌を続けた。5時間後、追加の酸化白金(IV)（14.38 mg、0.063 mmol）を加えた。反応混合物を、ブフナー漏斗においてセライト545床で真空濾過し、フィルター層をCHCl<sub>3</sub>（100 mL）および熱CHCl<sub>3</sub>（50 mLで2回）で洗浄し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、黄色固体としての標題化合物（101 mg、65%）を立体異性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>） ppm 1.71 - 1.87 (m, 2H)、2.24 - 2.31 (m, 1H)、3.37 - 3.45 (m, 4H)、3.64 - 3.74 (m, 4H)、4.57 (t, J = 4.99 Hz, 2H)、4.95 (s, 4H)、6.42 - 6.53 (m, 3H)、6.57 (d, J = 8.35 Hz, 4H)、6.76 - 6.89 (m, 2H)、7.15 (d, J = 8.35 Hz, 4H)、7.26 (d, J = 8.78 Hz, 2H)、7.68 (dd, J = 8.84, 2.44 Hz, 1H)、8.29 (d, J = 2.39 Hz, 1H); MS (ESI+) m/z 492 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【0777】

## 【化358】

実施例 108C

メチル(2S)-1-(4-(5-(4-アミノフェニル)-1-(4-(6-モルホリンピリジン-3-イル)フェニル)ピロリジン-2-イル)フェニルアミノ)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカーバメート

窒素でパージした乾燥機乾燥した5 mL丸底フラスコ中、実施例108Bの生成物(70 mg、0.142 mmol)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(26.2 mg、0.150 mmol)を脱水DMSO(1.5 mL)に溶かし、HATU(58.6 mg、0.150 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.050 mL、0.285 mmol)を加え、暗黄色溶液を25℃で15分間撹拌した。反応液をMeOH(1.5 mL)で希釈し、20 mL/分で30分かけての95:5 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]から25:75 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]の勾配、次に10分間100% AcCNで溶離を行うRP-C18 HPLC(ウォーターズPrep LC、ノバ・パックHR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pakカートリッジを取り付けた40 mmモジュール)によって精製した。純粋な分画をロータリーエバポレータ蒸留(水浴35℃)によって濃縮して少量とし、20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub>(50 mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15 mL)との間で分配し、層を分離し、有機抽出液を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、標題化合物を明黄色固体として得た(48 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMRは、取得物が約3:1トランス:シス混合物であることを示していた。MS(ESI+) m/z 649 (M+H)<sup>+</sup>、1297 (2M+H)<sup>+</sup>。

## 【0778】

実施例 108D

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2S,5R)-5-(4-{[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]アミノ}フェニル)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1-プロリンアミド-ACDv12および

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2R,5S)-5-(4-{[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]アミノ}フェニル)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1-プロリンアミドACDv12

窒素でパージした乾燥機乾燥した5 mL丸底フラスコ中、実施例108Cの3:1トランス/シスの混合物(44 mg、0.068 mmol)および実施例37Bの生成物(20.31 mg、0.075 mmol)を脱水DMSO(1 mL)に溶かし、HATU(29.2 mg、0.075 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(0.024 mL、0.136 mmol)を加え、黄色溶液を25℃で30分間撹拌した。反応液をMeOH(1 mL)で希釈し、20 mL/分で30分かけての95:5 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]から25:75 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]の勾配、次に10分間100% AcCNで溶離を行うRP-C18 HPLC(ウォーターズPrep LC、ノバ・パックHR C18 6 μm 40×100 mm Prep Pakカートリッジを取り付けた40 mmモジュール)によって精製した。先に溶出した化合物(18.8 mg、31%)は、<sup>1</sup>H NMRによってトランスジアステレオマーであることが確認さ

10

20

30

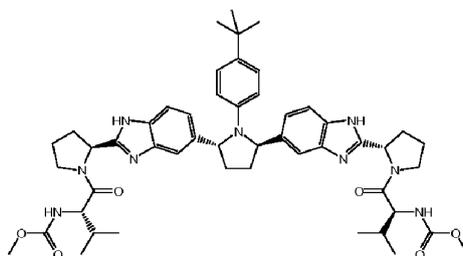
40

50

れた。後で溶出したピークの分画をロータリーエバポレータ蒸留（水浴35℃）によって濃縮して少量とし、20% iPrOH / CHCl<sub>3</sub>（50 mL）と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液（15 mL）との間で分配し、層を分離し、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、2:3トランス:シス混合物をオフホワイト固体として得た（10 mg）。混合物を1:1（体積比）MeOH / DMSO（1.5 mL）に溶かし、90:10 10 mM NH<sub>4</sub>OAc : MeOHから100% MeOHの勾配で溶離を行うRP-C18 HPLC（フェノメクスルナC<sub>8</sub>（2） 5 μm 100 Å XIAカラム（30 mm x 75 mm））によって精製して、標題のシス化合物を明ベージュ固体として得た（2 mg、3%）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>） ppm 0.85 - 0.98（m、12 H）、1.77 - 2.06（m、7 H）、2.09 - 2.21（m、1 H）、2.36 - 2.45（m、1 H）、3.37 - 3.42（m、4 H）、3.51（s、3 H）、3.53（s、3 H）、3.59 - 3.70（m、6 H）、3.75 - 3.86（m、1 H）、3.95（t、J = 8.13 Hz、1 H）、4.02（t、J = 8.57 Hz、1 H）、4.44（dd、J = 8.19、4.72 Hz、1 H）、4.73（s、2 H）、6.43（d、J = 8.89 Hz、2 H）、6.80（d、J = 8.89 Hz、1 H）、7.27（d、J = 8.78 Hz、2 H）、7.29 - 7.38（m、2 H）、7.44（dd、J = 8.57、2.71 Hz、4 H）、7.54 - 7.64（m、4 H）、7.67（dd、J = 8.89、2.49 Hz、1 H）、8.27（d、J = 2.49 Hz、1 H）、10.04（s、2 H）；MS（ESI+）m/z 903（M+H）<sup>+</sup>、920（M+NH<sub>4</sub>）<sup>+</sup>、961（M+AcCN+NH<sub>4</sub>）<sup>+</sup>。

【0779】

【化359】



（実施例109）

メチル{ (2S) - 1 - [ (2S) - 2 - { 5 - [ (2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5 - { 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 } ピロリジン - 2 - イル ] - 1H - ベンズイミダゾール - 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109A

2 - プロモ - 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) エタノン

方法A：

磁気攪拌バーを入れたフラスコに、N<sub>2</sub> 雰囲気下で、4 - クロロ - 3 - ニトロアセトフェノン（10.0 g、50.1 mmol）およびTHF（100 mL）を加えた。この攪拌混合物に、フェニルトリメチルアンモニウムトリプロマイド（19.78 g、52.6 mmol）を15分間の期間をかけて少量ずつ加えた。得られた混合物を、LCMSによって1時間ごとにモニタリングしながら攪拌した。3時間後、混合物を濾過し、得られた固体をEtOAcで洗浄した。有機溶液を濃縮し、H<sub>2</sub>Oおよび10% NaHCO<sub>3</sub>水溶液を加え、EtOAcで洗浄した（300 mLで2回）。合わせた有機層をラインで洗浄し、脱水し（MgSO<sub>4</sub>）、濾過し、濃縮した。残留物について結晶化による精製を行って（取得物をEtOAc 100 mLに溶かし、濁るまでヘキサンをゆっくり加え、数時間静置した。）、2 - プロモ - 1 - (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) エタノン9

10

20

30

40

50

81 g (70%) をオフホワイト色固体生成物として得た。 $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, DMSO- $d_6$ ) ppm 5.00 (s, 2H) 7.98 (d,  $J = 8.54$  Hz, 1H) 8.24 (dd,  $J = 8.54, 2.14$  Hz, 1H) 8.61 (d,  $J = 1.98$  Hz, 1H)。

【0780】

方法 B :

500 mL 丸底フラスコで、ベンゼン (75 mL) 中の 1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン (11.98 g, 60 mmol) を加えて白色懸濁液を得た。臭素 (9.59 g, 60.0 mmol) を5分間かけて滴下して深赤色溶液を得た。1時間攪拌して黄色溶液を得て、それを減圧下に濃縮して黄色固体を得た。9:1ヘキサン/酢酸エチルから再結晶して、2-ブロモ-1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノンを黄色針状物として得た。

10

【0781】

実施例 109B

1,4-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオン

塩化亜鉛 (II) (14.68 g, 108 mmol) をトルエン (81 mL) に加え、ジエチルアミン (8.35 mL, 81 mmol) および tert-ブタノール (7.73 mL, 81 mmol) を加え、得られた不均一溶液を室温で約2時間攪拌した。その後、実施例 109A (15.0 g, 53.9 mmol) および 4-クロロ-3-ニトロアセトフェノン (16.13 g, 81 mmol) を溶液に1回で加え、得られた混合物を室温で42時間攪拌した。5%硫酸水溶液 (500 mL) で反応停止し、高攪拌して固体生成を誘発した。得られた固体を真空濾過し、トルエン、水およびメタノールの順で洗浄した。得られた固体を熱酢酸エチル溶液に加え、得られた不均一溶液を30分間攪拌し、固体を回収し、真空乾燥機で終夜乾燥して、標題化合物 16.6 g (78%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 8.61 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H)、8.27 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 2H)、7.96 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H)、3.48 (s, 4H)。

20

【0782】

実施例 109C

(1S, 4S)-1,4-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオール

30

乾燥フラスコ中にて窒素下に、室温で (R)-(+)-1,4-ジフェニル-2-ピロリジンメタノール (1.08 g, 4.28 mmol) を THF 70 mL に溶かし、ホウ酸トリメチル (650  $\mu\text{L}$ , 5.54 mmol) を滴下した。得られた溶液を1時間攪拌した。溶液を氷浴で冷却して約10  $^{\circ}\text{C}$  とし、N,N-ジエチルアニリンボラン (9.18 mL, 51.6 mmol) を滴下したら若干の発泡があった。15分後、この溶液を滴下漏斗に移し、THF 200 mL に懸濁させた1,4-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオン (実施例 109B) (10.0 g, 25.2 mmol) に滴下し、冷却して約10  $^{\circ}\text{C}$  とした。発泡が認められた。添加後、混合物を室温で4時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、発泡が停止するまで MeOH 30 mL を滴下し、混合物を室温で30分間攪拌した。混合物を濾過してごく微量の不溶な未反応原料を除去した。濾液を濃縮し、1M HCl に投入し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、標題化合物を黄色口ウ状固体として得た (9.9 g, 99%)。キラル HPLC e.e. > 99.9% (RR ジオールは検出できなかった。) $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 7.94 (d,  $J = 1.9$  Hz, 2H)、7.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H)、7.60 (dd,  $J = 8.4, 1.9$  Hz, 2H)、4.65 (m, 2H)、1.62 (m, 4H)。

40

【0783】

実施例 109D

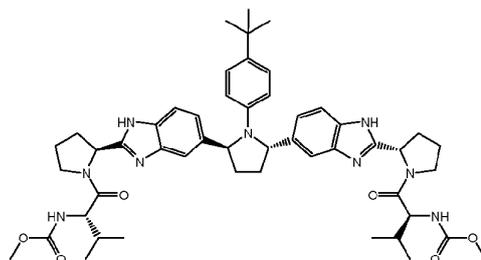
段階 113A の手順で 4-シクロヘキシルアニリンに代えて 4-t-ブチルアニリンを

50

用いた以外は、実施例 109C の生成物を実施例 113A、113B、113C および 113D に記載の方法で処理して、標題化合物 0.212 g (22%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.74 - 0.92 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.69 (d, J = 4.01 Hz, 2H) 1.86 - 2.05 (m, 6H) 2.13 - 2.24 (m, 4H) 2.54 (d, J = 2.60 Hz, 2H) 3.51 - 3.56 (m, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05 (t, J = 8.13 Hz, 2H) 5.09 - 5.18 (m, 2H) 5.35 (d, J = 3.47 Hz, 2H) 6.25 (d, J = 8.78 Hz, 2H) 6.86 - 6.96 (m, 2H) 7.07 (t, J = 7.81 Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26 - 7.32 (m, 3H) 7.38 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.46 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 11.98 - 12.08 (m, 2H); MS TFA + m/z 889。

【0784】

【化360】



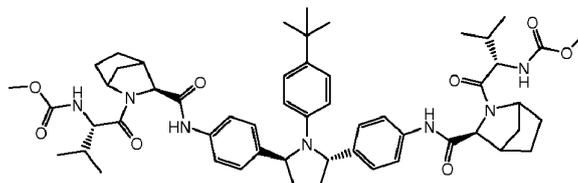
(実施例 110)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-{5-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{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}]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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 28K からの生成物を、ヘキサン/メタノール/テトラヒドロフラン(3:1:1)の混合物で溶離を行うキラパック IA カラムでのキラル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。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.78 - 0.91 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.64 - 1.73 (m, 2H) 1.89 - 2.00 (m, 6H) 2.12 - 2.23 (m, 4H) 3.14 - 3.24 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.76 - 3.85 (m, 4H) 4.05 (td, J = 8.38, 2.33 Hz, 2H) 5.07 - 5.16 (m, 2H) 5.30 - 5.39 (m, 2H) 6.23 (d, J = 8.78 Hz, 2H) 6.90 (ddd, J = 8.95, 4.72, 4.55 Hz, 2H) 7.06 (t, J = 9.22 Hz, 2H) 7.17 (s, 1H) 7.23 - 7.31 (m, 3H) 7.37 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 7.44 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 12.02 (d, J = 23.42 Hz, 2H); MS SESI + m/z 888 (M+H)<sup>+</sup>。

【0785】

【化361】



(実施例 111)

ジメチル([(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2

10

20

30

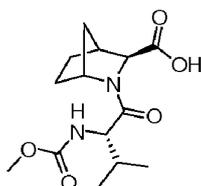
40

50

、5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル(3S) - 2 - アザビシク  
口[2.2.1]ヘプタン - 3 , 2 - 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

【0786】

【化362】



10

#### 実施例 1 1 1 A

(3S) - 2 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル  
) - 2 - アザビシク口[2.2.1]ヘプタン - 3 - カルボン酸

2 - アザビシク口[2.2.1]ヘプタン - 3 - カルボン酸(3S) - エチル(1.25 g、7.39 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸(1.42 g、8.13 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(6.45 mL、36.9 mmol)およびHATU(2.95 g、7.76 mmol)を室温でジメチルホルムアミド(40 mL)中で合わせ、2時間攪拌した。溶液を水で希釈し、生成物を濾過し、乾燥させた。乾燥したエステル(1.0 g、3.06 mmol)を水(15 mL)およびエタノール(15 mL)に取り、室温で水酸化ナトリウム(0.5 g、12.5 mmol)で17時間処理した。溶液をエーテルで洗浄し、水層を濃HClでpH7に中和し、生成物を酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、標題化合物を口ウ状固体として得た。

20

【0787】

#### 実施例 1 1 1 B

ジメチル([(2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2  
, 5 - ジイル]ビス{ベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル(3S) - 2 - アザビシク  
口[2.2.1]ヘプタン - 3 , 2 - 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

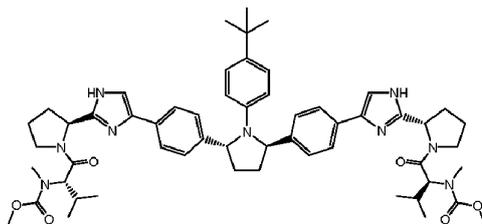
30

実施例 3 7 Eからの生成物(0.05 g、0.13 mmol)、実施例 1 1 1 Aからの生成物(0.097 g、0.324 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(0.113 mL、0.648 mmol)およびHATU(0.104 g、0.272 mmol)を室温でジメチルホルムアミド(2 mL)中で合わせ、3時間攪拌した。溶液をブラインに投入し、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、0%から6%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビ - フラッシュ12 gシリカカラムによって精製して、標題化合物を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.91(d、J = 6.72 Hz、6H) 0.98(d、J = 6.72 Hz、6H) 1.11(s、9H) 1.32(d、J = 8.89 Hz、2H) 1.36 - 1.46(m、2H) 1.59 - 1.74(m、6H) 1.76 - 1.84(m、2H) 1.90(td、J = 13.88、6.94 Hz、2H) 2.01 - 2.09(m、2H) 2.40 - 2.47(m、2H) 2.60(d、J = 1.19 Hz、2H) 3.52(s、6H) 3.94(s、2H) 4.04 - 4.15(m、2H) 4.46(s、2H) 5.15(d、J = 6.51 Hz、2H) 6.17(d、J = 8.78 Hz、2H) 6.94(d、J = 8.78 Hz、2H) 7.13(d、J = 8.57 Hz、4H) 7.22(d、J = 8.46 Hz、2H) 7.49(d、J = 8.57 Hz、4H) 9.95(s、2H)。

40

【0788】

## 【化363】



## 実施例112

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)(メチル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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}メチルカーバメート

10

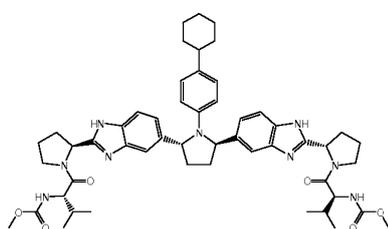
実施例126Hからの生成物を、段階42Gで(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニル(メチル)アミノ)-3-メチルブタン酸を用いた以外は実施例42Bから42Gに記載の方法で処理して、標題化合物0.07g(40%)を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.76(d、J=6.61Hz、6H)0.83(d、J=6.51Hz、6H)1.09(s、9H)1.63-1.75(m、2H)1.86-2.00(m、4H)2.03-2.21(m、6H)2.77(s、6H)3.10-3.22(m、4H)3.63(s、6H)3.74-3.84(m、2H)4.98-5.07(m、2H)5.16-5.23(m、2H)6.21(d、J=8.78Hz、2H)6.88-6.96(m、2H)7.15(d、J=8.24Hz、4H)7.22(d、J=8.35Hz、1H)7.36(d、J=1.52Hz、2H)7.51(d、J=8.24Hz、1H)7.61(d、J=8.13Hz、4H)11.70(s、2H); MSES I+m/z 968.7(M+H)<sup>+</sup>;

20

【0789】

30

## 【化364】



(実施例113)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

40

## 実施例113A

(2R,5R)-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-1-(4-シクロヘキシルフェニル)ピロリジン

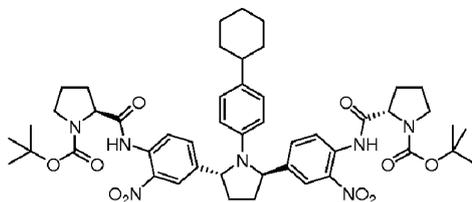
実施例109Cの生成物(2.0g、4.99mmol)およびトリエチルアミン(1.51mL、14.96mmol)をジクロロメタン(50mL)に溶かし、氷浴で冷却した。ジクロロメタン(2mL)中のメタンスルホニルクロライド(0.855mL、1

50

0.97 mmol) を滴下し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。溶液を濃縮乾固させ、ジメチルホルムアミド(8 mL)に溶かした。4-シクロヘキシルアニリン(5.24 g、29.9 mmol)を加え、溶液を65 °Cで2時間加熱し、1 M HClに投入し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮し、0%から20%酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うコンピ-フラッシュ80 gシリカカラムによって精製して、標題化合物1.38 g(51%)を得た。

【0790】

【化365】



10

#### 実施例 113B

2,2 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - シクロヘキシルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(2 - ニトロ - 4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S,2S) - tert - ブチル

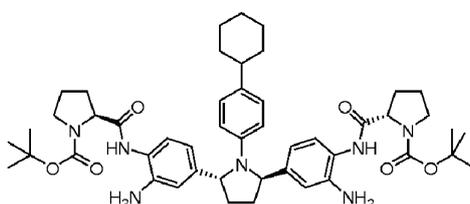
20

実施例 113Aからの生成物(1.29 g、2.39 mmol)、2 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボン酸(S) - tert - ブチル(1.53 g、7.16 mmol)、炭酸セシウム(2.33 g、7.16 mmol)、4,5 - ビス(ジフェニルホスフィン) - 9,9 - ジメチルキサンテン(0.33 g、0.573 mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(O)(0.328 g、0.358 mmol)をジオキサン(18 mL)中で合わせ、溶液に窒素を15分間吹き込み、フラスコに還流冷却管でキャップを施し、溶液を100 °Cで8時間加熱した。セライトで濾過し、濃縮した後、残留物を0%から20%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行うコンピ-フラッシュ80 gシリカカラムによって精製して、標題化合物1.71 g(80%)を得た。

【0791】

【化366】

30



#### 実施例 113C

2,2 - (4,4 - ((2R,5R) - 1 - (4 - シクロヘキシルフェニル)ピロリジン - 2,5 - ジイル)ビス(2 - アミノ - 4,1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S,2S) - tert - ブチル

40

実施例 113Bからの生成物(1.71 g、1.91 mmol)を室温でテトラヒドロフラン(10 mL)およびエタノール(10 mL)に溶かし、酸化白金(IV)(0.11 g、0.48 mmol)で処理した。フラスコを排気し、水素風船に対して開放し、18時間攪拌し、セライトで濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。

【0792】

#### 実施例 113D

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {5 - [(2R,5R) - 1 - (4 - シクロ

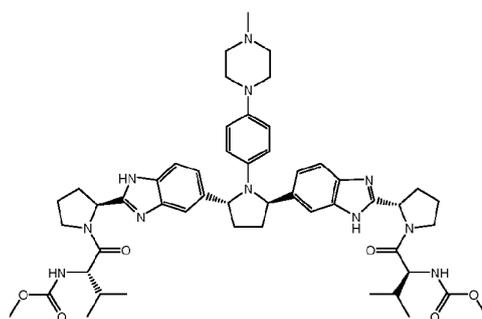
50

ヘキシルフェニル) - 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 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 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 113C を、実施例 281、28J および 28K の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.76 - 0.91 (m、12H) 1.03 - 1.29 (m、6H) 1.55 - 1.74 (m、7H) 1.84 - 2.06 (m、6H) 2.11 - 2.25 (m、6H) 3.53 (s、6H) 3.81 (s、4H) 4.02 - 4.13 (m、2H) 5.08 - 5.18 (m、2H) 5.32 - 5.38 (m、2H) 6.24 (d、J = 8.57 Hz、2H) 6.68 - 6.77 (m、2H) 7.06 (t、J = 7.54 Hz、2H) 7.19 (s、1H) 7.26 - 7.32 (m、3H) 7.37 (d、J = 8.24 Hz、1H) 7.45 (d、J = 8.35 Hz、1H) 11.98 - 12.05 (m、2H) ; MS ESI + m/z 914.5。

【0793】

【化367】



(実施例 114)

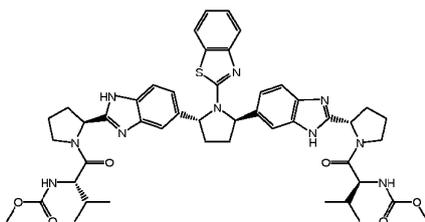
メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 6 - { ( 2 R , 5 R ) - 5 - { 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - 1 - [ 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カーバメート

実施例 109C の生成物 (1.0 g、249 mmol) を、実施例 113A の手順で 4 - シクロヘキシルアニリンに代えて 4 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) アニリンを用い、実施例 113C の手順でテトラヒドロフランおよびエタノール中の酸化白金 (IV) に代えてテトラヒドロフラン中のラネーニッケルを用いた以外は実施例 113A から 113D に記載の方法で処理して、標題化合物 0.028 g (50%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.77 - 0.90 (m、12H) 1.65 - 1.72 (m、2H) 1.85 - 2.04 (m、8H) 2.13 (s、3H) 2.15 - 2.23 (m、4H) 2.32 (s、2H) 2.77 (s、6H) 3.54 (s、6H) 3.82 (d、J = 4.66 Hz、4H) 4.02 - 4.08 (m、2H) 5.09 - 5.18 (m、2H) 5.28 - 5.37 (m、2H) 6.23 (d、J = 8.78 Hz、2H) 6.54 (ddd、J = 9.00、4.66、4.55 Hz、2H) 7.02 - 7.08 (m、2H) 7.19 (s、1H) 7.26 - 7.31 (m、3H) 7.36 (d、J = 8.13 Hz、1H) 7.44 (d、J = 8.35 Hz、1H) 12.01 (s、2H)、MS ESI + m/z 556 (M+H) +。

【0794】

## 【化 3 6 8】



(実施例 1 1 5)

10

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R, 5R)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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 1 5 A

(2R, 5R)-1-アリル-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ピロリジン

実施例 1 0 9 C からの生成物 (5.0 g、12.46 mmol) およびアリルアミンを、実施例 1 1 3 A に記載の方法に従って処理して、標題化合物 1.5 g (39%) を粘稠油状物として得た。

20

【0795】

実施例 1 1 5 B

(2R, 5R)-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ピロリジン

実施例 1 1 5 A からの生成物 (2.0 g、4.74 mmol) をアセトニトリル (40 mL) および水 (4 mL) に溶かし、トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロライド (0.219 g、0.237 mmol) で処理した。混合物を 100 で加熱し、窒素を溶液に 3 時間吹き込んだ。混合物を 5% 重炭酸ナトリウム溶液と酢酸エチルとの間で分配し、有機層を濃縮し、生成物をジクロロメタンで溶離を行うコンビフラッシュ 80 g シリカカラムによって精製して、標題化合物 1.33 g (74%) を得た。

30

【0796】

実施例 1 1 5 C

2-((2R, 5R)-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル)ベンゾ[d]チアゾール

実施例 1 1 5 B からの生成物 (0.335 g、0.877 mmol)、2-プロモベンゾ[d]チアゾール (0.281 g、1.32 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) 0.08 g (0.088 mmol)、BINAP (0.055 g、0.088 mmol) およびナトリウム tert-ブトキシド (0.126 g、1.32 mmol) をジオキサン (8 mL) 中で合わせ、窒素を溶液に 10 分間吹き込んだ。管を密閉し、100 で 18 時間加熱した。反応混合物をブラインとジクロロメタンとの間で分配し、有機層を濃縮し、1:1ヘキサン:ジクロロメタンと次に 100%ジクロロメタンで溶離を行うコンビフラッシュ 24 g シリカカラムによって精製して、標題化合物 0.165 g (37%) を得た。

40

【0797】

実施例 1 1 5 D

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R, 5R)-1-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-

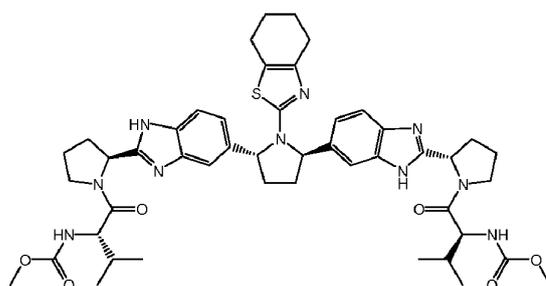
50

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 115C からの生成物を、実施例 113B、113C および 113D に記載の方法で処理して、標題化合物 0.040 g (38%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.74 - 0.88 (m、12H) 1.76 - 1.84 (m、2H) 1.85 - 1.94 (m、3H) 1.95 - 2.07 (m、4H) 2.14 - 2.26 (m、4H) 2.61 - 2.71 (m、2H) 3.53 (s、6H) 3.76 - 3.85 (m、4H) 4.05 (t、J = 8.51 Hz、2H) 5.10 - 5.18 (m、2H) 6.90 (t、J = 7.54 Hz、2H) 7.07 - 7.16 (m、3H) 7.22 - 7.35 (m、4H) 7.40 (d、J = 8.13 Hz、2H) 7.47 (d、J = 8.35 Hz、1H) 7.52 - 7.59 (m、1H) 12.07 (s、2H)、MS ESI + m/z 889。

【0798】

【化369】



(実施例 116)

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {6 - [(2R, 5R) - 5 - {2 - [(2S) - 1 - {(2S) - 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 - 5 - イル} - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 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 116A

(S) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩

2 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (29.8 g、139 mmol) に、4N HCl / ジオキサン溶液 (209 mL、836 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌した。混合物を濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕し、真空濾過し、真空乾燥して、標題生成物 21.6 g (104%) を無色固体として得た。

【0799】

実施例 116B

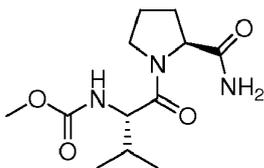
(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸

ジオキサン (277 mL) に溶かした (S) - 2 - アミノ - 3 - メチルブタン酸 (57 g、487 mmol) に、2N 水酸化ナトリウム水溶液 (803 mL、1606 mmol) を加え、次にクロルギ酸メチル (75 mL、973 mmol) を 1 時間かけて滴下したが、それによって溶液の昇温が生じた。添加後、混合物を 60 で 22 時間加熱し、冷却し、ジクロロメタン (400 mL) で抽出した。得られた水層を氷浴で冷却し、pH が 2 となるまで 12N 塩酸を滴下した。得られた混合物を 0 で 2 時間攪拌し、得られた固体を真空濾過し、真空乾燥機で乾燥して、標題化合物 80 g (94%) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d6) 12.50 (bs、1H)、7.34 (d、J = 8.6 Hz、1H)、3.84 (dd、J = 8.6、6.0 Hz、1H)、3.54 (s、3H)、2.03 (m、1H)、0.86 (t、J = 7.0 Hz、6H

)。

【0800】

【化370】



10

実施例 116Cメチル(S)-1-((S)-2-カルバモイルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカーバメート

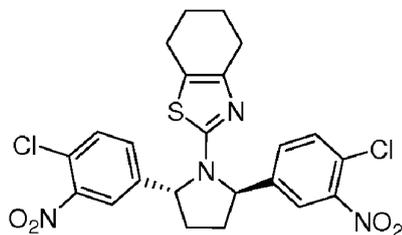
実施例 116A の生成物 (21.6 g、144 mmol)、実施例 116B の生成物 (29.1 g、166 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物 (27.6 g、180 mmol)、N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3,N3-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン塩酸塩 (34.6 g、180 mmol) および 4-メチルモルホリン (63.5 mL、578 mmol) をジクロロメタン (960 mL) に溶かし、室温で 18 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮して残留物を得て、水を加え、溶液を 25% イソプロパノール/クロロホルム溶液で抽出した (2000 mL で 2 回)。有機層をブラインで洗浄し、有機抽出液を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濃縮して黄色油状物を得て、それを 0% から 10% メタノール/ジクロロメタンの勾配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 25 g (64%) を無色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.28 (m、2H)、6.81 (s、1H)、4.24 (dd、J = 8.1、4.4 Hz、1H)、4.00 (t、J = 8.4 Hz、1H)、3.75 (m、1H)、3.55 (m、1H)、3.50 (s、3H)、2.02 (m、1H)、1.97 (m、2H)、1.80 (m、2H)、0.92 (d、J = 6.7 Hz、3H)、0.86 (d、J = 8.6 Hz、3H)。

20

【0801】

【化371】

30

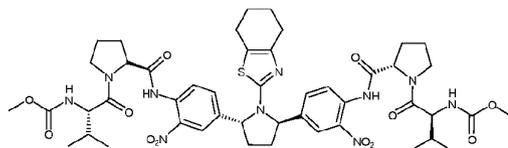
実施例 116D2-((2R,5R)-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール

実施例 109C からの生成物 (0.80 g、1.489 mmol) および 4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンを、実施例 113A の方法を用いて処理して、標題化合物 0.375 g (50%) を得た。

40

【0802】

## 【化372】



## 実施例116E

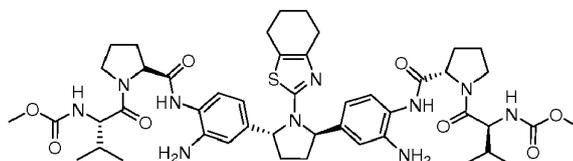
ジメチル〔(2R, 5R) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス{(2 - ニトロベンゼン - 4, 1 - ジイル)カルバモイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル〔(2S) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル〕} )ビスカーバメート(ACDv12))

10

実施例116Dからの生成物(0.375g、0.722mmol)を、2 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボン酸(S) - tert - ブチルに代えて実施例116Cからの生成物を用いた以外は実施例113Bに記載の方法で処理して、標題化合物0.59g(83%)を得た。

【0803】

【化373】



20

## 実施例116F

ジメチル〔(2R, 5R) - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス{(2 - アミノベンゼン - 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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル〕} )ビスカーバメート(ACDv12))

30

実施例116Eからの生成物(0.59g、0.596mmol)をテトラヒドロフラン(15mL)に溶かし、ラネーニッケルの水中スラリー(0.25mL)で処理した。フラスコを排気し、水素風船に対して開放し、室温で1時間攪拌した。溶液をシリカ層で濾過し、濃縮乾固させて標題化合物を得た。

【0804】

## 実施例116G

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {6 - [(2R, 5R) - 5 - {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} - 1 - (4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル}ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 2 - イル}カーバメート

40

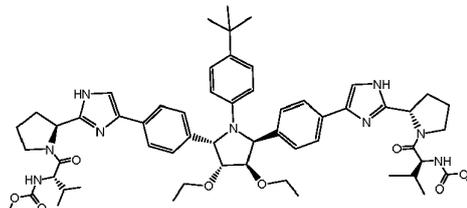
実施例116Fからの生成物(0.55g、0.592mmol)をトルエン(6mL)に溶かし、酢酸(0.34mL、5.92mmol)で処理し、加熱して65℃として4時間経過させた。溶液を濃縮乾固させ、0%から6%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビ - フラッシュ12gシリカカラムによって精製して、標題化合物0.245g(48%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO - D6) ppm 0.78 - 0.92(m、12H) 1.53 - 1.61(m、4H) 1.67 - 1.75(m、2H) 1.88 - 2.07(m、6H) 2.15 - 2.27(m、6H) 2.41 - 2.47(m、2H) 2.59(d、J = 1.63Hz、2H) 3.54(s、6H) 3.79 - 3.87(m、4H) 4.07(t、J = 8.57Hz、2H) 5.12 - 5.20

50

(m, 2H) 5.38 - 5.46 (m, 2H) 7.05 (dd, J = 12.79, 9.00 Hz, 2H) 7.22 - 7.33 (m, 4H) 7.39 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 7.46 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 12.06 (d, J = 6.83 Hz, 2H)、MSESI + m/z 893.5。

【0805】

【化374】



10

(実施例117)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2S, 3R, 4R, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-3,4-ジエトキシ-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

20

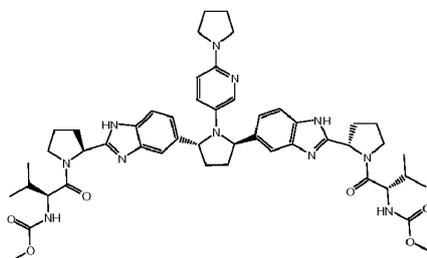
3,4-O-イソプロピリデン-D-マンニトールを、O-アルキル化段階(実施例79Dの方法)でヨウ化メチルに代えてヨードエタンを用い、実施例79C、79D、79E、79F、79G、79Hおよび79Iの方法を用いて処理して、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.86 (t, J = 7.4 Hz, 12H) 1.04 (t, J = 7.0 Hz, 6H) 1.13 (s, 9H) 1.85 - 2.03 (m, 4H) 2.03 - 2.13 (m, 2H) 2.13 - 2.24 (m, 2H) 2.24 - 2.40 (m, 2H) 3.03 (m, 2H) 3.54 - 3.89 (m, 9H) 3.69 (d, J = 1.7 Hz, 6H) 4.25 (d, J = 5.3 Hz, 2H) 4.31 (brs, 2H) 5.19 - 5.29 (m, 4H) 5.36 (brs, 2H) 6.28 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 6.90 - 6.98 (m, 4H) 7.12 - 7.23 (m, 6H) MS (ESI) m/z 1029 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0806】

【化375】



40

(実施例118)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{(2R, 5R)-5-{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}-1-[6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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118A

5-ニトロ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン

50

2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン ( 10 g、63.1 mmol ) の EtOH ( 100 mL ) 中スラリーに室温で、ピロリジン ( 15.72 mL、189 mmol ) を加え、混合物を 70 °C で 18 時間加熱した。冷却した溶液を減圧下に濃縮し、残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と 1 M NaOH との間で分配した。有機層を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た ( 9.52 g、78% )。MS ( ESI ) m / z 194 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0807 】

実施例 118B

6 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - アミン

実施例 118A からの取得物 ( 9.52 g、49.3 mmol ) を THF ( 50 mL ) および DMF ( 40 mL ) に溶かし、ラネーニッケル 2800、水スラリー ( 45% ) ( 9.52 g、162 mmol ) の入った圧力瓶に加え、H<sub>2</sub> ガス下に約 0.21 MPa ( 30 psi ) で 2 時間攪拌した。その溶液をナイロン膜で濾過し、CH<sub>3</sub>OH で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た ( 7.78 g、97% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 1.81 - 1.91 ( m、4 H ) 3.17 - 3.29 ( m、4 H ) 4.30 ( s、2 H ) 6.25 ( d、J = 8.7、1 H )、6.90 ( dd、J = 2.8、8.7、1 H )、7.55 ( d、J = 2.6、1 H )。MS ( ESI ) m / z 164 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0808 】

実施例 118C

2,2 - ( 5,5 - ( ( 2R,5R ) - 1 - ( 6 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ) ピロリジン - 2,5 - ジイル ) 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 ( 2S,2 S ) - tert - ブチル

実施例 118B および実施例 109C を、実施例 113A、113B、116F および 28I の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た。

【 0809 】

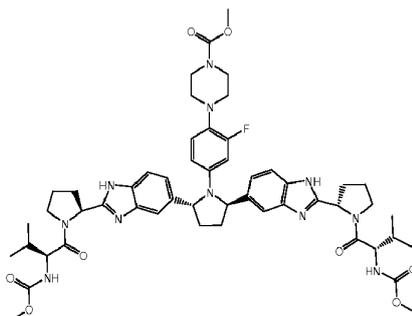
実施例 118D

メチル { ( 2S ) - 1 - [ ( 2S ) - 2 - ( 5 - { ( 2R,5R ) - 5 - { 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 } - 1 - [ 6 - ( ピロリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1H - ベンズイミダゾール - 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 118C ( 741 mg、0.94 mmol ) のジオキサソ ( 4 mL ) 中溶液に、4 M HCl / ジオキサソ ( 4.0 mL ) を加え、溶液を室温で 30 分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を DMF ( 9.4 mL ) に溶かした。N,N - ジイソプロピルエチルアミン ( 0.99 mL、5.65 mmol ) と次に ( S ) - 2 - ( メトキシカルボニル - アミノ ) - 3 - メチルブタン酸 ( 379 mg、2.16 mmol )、HOBT ( 331 mg、2.16 mmol ) および EDC ( 4,15 mg、2.16 mmol ) を加え、室温で 18 時間攪拌した。EtOAc に投入し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを 0% から 6% CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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 ( 165 mg、0.183 mmol、19% )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) 0.73 - 0.95 ( m、12 H ) 1.66 - 2.27 ( m、12 H ) 3.09 ( br s、5 H ) 3.53 ( s、6 H ) 3.81 ( br s、4 H ) 4.06 ( t、J = 8.4 Hz、2 H ) 5.13 ( br s、2 H ) 5.33 ( br s、2 H ) 6.12 ( br s、1 H ) 6.64 ( br s、1 H ) 7.00 - 7.47 ( m、10 H ) 12.02 ( s、2 H )。MS ( ESI ) m / z 903 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0810 】

## 【化 3 7 6】



10

(実施例 1 1 9)

4 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 2 , 5 - ビス ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - ( メトキシカルボニル ) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - フルオロフェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸メチル

実施例 1 1 9 A1 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル ) ピペラジン

ピペラジン ( 7 . 7 8 g 、 9 0 m m o l ) の D M S O ( 4 0 m L ) 中溶液を加熱し、それに 1 , 2 - ジフルオロ - 4 - ニトロベンゼン ( 2 . 0 m L 、 1 8 . 0 7 m m o l ) を滴下した。溶液を 7 0 ° C で 2 時間攪拌し、冷却して室温とし、E t O A c で希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た ( 4 . 0 5 g 、 1 7 . 9 8 m m o l 、 1 0 0 % ) 。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l<sub>3</sub> ) p p m 3 . 0 3 - 3 . 0 9 ( m 、 4 H ) 3 . 2 6 - 3 . 2 9 ( m 、 4 H ) 6 . 9 1 ( t 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H ) 7 . 9 1 ( d d 、 J = 1 3 . 1 、 2 . 6 H z 、 1 H ) 7 . 9 6 - 8 . 0 1 ( m 、 1 H ) 。 M S ( E S I ) m / z 2 2 6 ( M + H )<sup>+</sup>。

20

【 0 8 1 1 】

実施例 1 1 9 B4 - ( 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸メチル

実施例 1 1 9 A ( 4 . 0 g 、 1 7 . 7 6 m m o l ) のジオキサン ( 4 0 m L ) 中溶液に 0 ° C で 2 M N a O H ( 2 9 . 3 m L 、 5 8 . 6 m m o l ) を加え、次にクロルギ酸メチル ( 2 . 7 5 m L 、 3 5 . 5 m m o l ) を滴下した。その溶液を昇温させて室温とし、2 時間攪拌した。E t O A c で希釈し、全ての固体が溶解するまで 1 N H C l を加え、相を分離し、有機相を 1 N H C l 、 H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し ( N a<sub>2</sub>S O<sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た ( 4 . 6 9 g 、 1 6 . 5 6 m m o l 、 9 3 % ) 。<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z 、 C D C l<sub>3</sub> ) p p m 3 . 2 0 - 3 . 3 1 ( m 、 4 H ) 3 . 6 2 - 3 . 7 1 ( m 、 4 H ) 3 . 7 5 ( s 、 3 H ) 6 . 9 2 ( t 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H ) 7 . 9 3 ( d d 、 J = 1 2 . 9 、 2 . 6 H z 、 1 H ) 7 . 9 8 - 8 . 0 2 ( m 、 1 H ) 。 M S ( E S I ) m / z 2 8 4 ( M + H )<sup>+</sup>。

30

【 0 8 1 2 】

実施例 1 1 9 C4 - ( 4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル ) ピペラジン - 1 - カルボン酸メチル

実施例 1 1 9 B ( 3 . 0 g 、 1 0 . 5 9 m m o l ) の E t O A c ( 4 0 m L ) 中溶液に 1 0 % パラジウム / 炭素 ( 3 0 0 m g ) を加え、溶液を H<sub>2</sub> ガスの風船下に 1 . 5 時間攪拌した。溶液をセライトで濾過し、触媒を E t O A c で洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た ( 2 . 6 8 g 、 1 0 . 5 9 m m o l 、 1 0 0 % ) 。

40

【 0 8 1 3 】

実施例 1 1 9 D

4 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 2 , 5 - ビス ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - ( メトキシカルボニル ) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 2 - フルオロフェニル } ピペラジン - 1 - カルボン酸メ

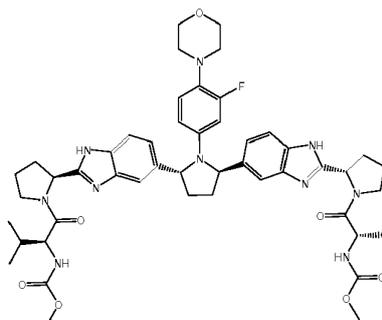
50

## チル

実施例 119C および実施例 109C を、実施例 113A から 113C、26I および 118D の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO- $d_6$ ) ppm 0.75 - 0.93 (m、12H) 1.69 (br s、2H) 1.82 - 2.07 (m、7H) 2.10 - 2.28 (m、4H) 2.61 - 2.73 (m、5H) 3.54 (s、6H) 3.56 (s、3H) 3.82 (br s、4H) 3.99 - 4.11 (m、2H) 5.09 - 5.19 (m、2H) 5.29 - 5.41 (m、2H) 6.01 - 6.13 (m、2H) 6.61 - 6.72 (m、1H) 7.06 (s、2H) 7.20 (s、1H) 7.29 (d、 $J = 9.1$  Hz、3H) 7.38 (d、 $J = 8.1$  Hz、1H) 7.46 (d、1H) 12.04 (s、2H)。MS (ESI)  $m/z$  993 ( $M + H$ ) $^+$ 。

【0814】

【化377】



(実施例 120)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(モルホリン-4-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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 120A

4-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)モルホリン

モルホリン(4.72 mL、4.72 g、54.2 mmol) および二塩基性リン酸カリウム(9.44 g、54.2 mmol)のDMSO(27 mL)中懸濁液を3,4-ジフルオロニトロベンゼン(3.0 mL、4.31 g、27.1 mmol)で処理し、60で18時間加温した。溶液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水(3回)および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。脱水( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )および減圧下での濃縮によって、標題化合物(6.32 g、約100%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{CDCl}_3$ ) 8.00 (ddd、 $J = 9.0, 2.6, 0.9$  Hz、1H)、7.92 (dd、 $J = 13.1, 2.6$  Hz、1H)、6.92 (t、 $J = 8.8$  Hz、1H)、3.88 (m、4H)、3.29 (dd、 $J = 5.5, 4.0$  Hz、4H)。MS + DCI  $m/z$  (相対的存在比) 227 (10、 $M + H$ )、244 (100、 $M + \text{NH}_4$ )。

【0815】

実施例 120B

3-フルオロ-4-モルホリノアニリン

実施例 120A の化合物(2.26 g、10.00 mmol)の酢酸エチル(35 mL)中溶液を10%パラジウム/炭素(300 mg)で処理し、次に6時間にわたる1気圧下での水素化を行った。混合物をセライトで濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を白色固体として得た。

【0816】

10

20

30

40

50

実施例 120C

4 - ( 4 - ( ( 2 R , 5 R ] - 2 , 5 - ビス ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - フルオロフェニル ) モルホリン

実施例 109C の化合物 ( 2 . 00 g , 4 . 99 mmol ) およびトリエチルアミン ( 4 . 17 mL , 3 . 03 g , 29 . 9 mmol ) の脱水ジクロロメタン ( 25 mL ) 中溶液を 0 で、メタンスルホニルクロライド ( 1 . 17 mL , 1 . 71 g , 14 . 96 mmol ) で処理し、次に 0 で 30 分間攪拌した。溶液を昇温させて室温とし、減圧下に濃縮した。残留物を実施例 120B の化合物および N , N - ジメチルアニリン ( 1 . 26 mL , 1 . 21 g , 9 . 98 mmol ) と合わせ、脱水 DMF ( 14 mL ) に溶かし、次に 50 で 2 時間加温した。溶液を冷却し、酢酸エチルで希釈し、次に水 ( 3 回 ) および 1 N 塩酸溶液 ( 2 回 ) および飽和塩化ナトリウム溶液による抽出を行った。脱水 ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) および減圧下での濃縮によって橙赤色油状物を得て、それを 10 % から 80 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶離を行う 340 g シリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、標題化合物 ( 1 . 39 g , 50 % ) を橙赤色剛性泡状物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) 7 . 92 ( m , 2 H ) , 7 . 58 ( m , 9 H ) , 7 . 31 ( dd , J = 8 . 3 , 2 . 1 Hz , 2 H ) , 6 . 69 ( s , 1 H ) , 5 . 99 ( m , 2 H ) , 5 . 20 ( d , J = 7 . 1 Hz , 2 H ) , 3 . 79 ( m , 4 H ) , 2 . 92 ( m , 6 H ) , 2 . 54 ( m , 2 H ) , 1 . 88 ( m , 2 H ) .

【 0817 】

実施例 120D

ジメチル ( 2 R , 2 R ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 2 - ニトロ - 4 , 1 - フェニレン ) ) ビス ( アザネジイル ) 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

マイクロ波管中、実施例 120C ( 1 . 39 g , 2 . 48 mmol ) 、実施例 116C の化合物 ( 2 . 02 g , 7 . 43 mmol ) 、キサントホス ( 129 mg , 0 . 22 mmol ) および炭酸セシウム ( 2 . 42 g , 7 . 43 mmol ) のジオキサン ( 14 mL ) 中懸濁液を 30 分間の窒素吹き込みによって脱気した。混合物をトリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 68 mg , 0 . 074 mmol ) で処理し、次にさらに 5 分間脱気した。マイクロ波管を密閉し、混合物を 100 で 2 時間で加温した。混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、水 ( 3 回 ) および飽和塩化ナトリウム溶液で抽出した。溶液を脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ) 、3 - ( メルカプトプロピル ) シリカゲルとともに終夜攪拌した。濾過および減圧下での濃縮によって固体を得て、それを 0 % から 10 % メタノール / ジクロロメタンで溶離を行う 340 g シリカゲルカートリッジでクロマトグラフィー精製した。これらの手順によって、標題化合物を橙赤色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 0 . 80 - 0 . 90 ( m , 12 H ) 1 . 74 ( br s , 2 H ) 1 . 82 - 2 . 03 ( m , 10 H ) 2 . 08 - 2 . 20 ( m , 2 H ) 2 . 71 - 2 . 81 ( m , 4 H ) 3 . 52 ( s , 6 H ) 3 . 62 ( m , 4 H ) 3 . 76 ( s , 2 H ) 4 . 02 ( m , 2 H ) 4 . 50 ( d , J = 4 . 4 Hz , 2 H ) 5 . 39 ( s , 2 H ) 6 . 04 - 6 . 19 ( m , 2 H ) 6 . 72 - 6 . 81 ( m , 1 H ) 7 . 32 ( d , J = 8 . 4 Hz , 2 H ) 7 . 47 - 7 . 60 ( m , 4 H ) 7 . 80 ( d , J = 1 . 5 Hz , 2 H ) 10 . 41 ( s , 2 H ) . MS ( ESI ) m / z 1031 ( M + H )<sup>+</sup> .

【 0818 】

実施例 120E

ジメチル ( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 2 - アミノ - 4 , 1 - フェニレン ) ビス ( アザネジイル ) 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

実施例 120D (640 mg、0.621 mmol) の EtOH (4 mL) および THF (4 mL) 中溶液に PtO<sub>2</sub> (35 mg) を加え、溶液を H<sub>2</sub> ガスの風船下に 16 時間攪拌した。溶液をセライトで濾過し、EtOAc で洗浄した。濾液を減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (322 mg、0.332 mmol、53%)。

【0819】

実施例 120F

メチル { (2S) - 1 - [ (2S) - 2 - { 5 - [ (2R, 5R) - 1 - [ 3 - フルオロ - 4 - (モルホリン - 4 - イル) フェニル ] - 5 - { 2 - [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルプタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1H - ベンズイミダゾール - 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

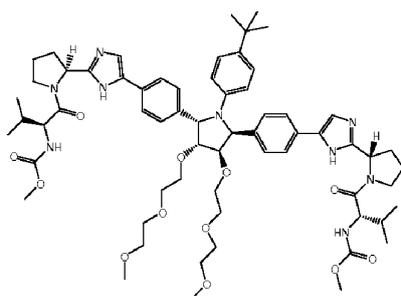
10

実施例 120E (320 mg、0.33 mmol) のトルエン (1.5 mL) 中溶液に氷酢酸 (0.057 mL、0.99 mmol) を加え、溶液を 50 で 3 時間攪拌した。冷却した溶液を減圧下に濃縮し、トルエンと 2 回共沸した。粗生成物を 0% から 4% CH<sub>3</sub>OH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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、0.107 mmol、32%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.72 - 0.92 (m、12H) 1.69 (brs、2H) 1.81 - 2.10 (m、8H) 2.11 - 2.28 (m、4H) 2.64 - 2.78 (m、4H) 3.54 (s、6H) 3.59 (s、4H) 3.73 - 3.92 (m、4H) 4.06 (s、2H) 5.02 - 5.21 (m、2H) 5.36 (s、2H) 6.03 - 6.14 (m、2H) 6.60 - 6.73 (m、1H) 7.00 - 7.15 (m、2H) 7.15 - 7.37 (m、4H) 7.36 - 7.61 (m、2H) 12.06 (brs、2H)。MS (ESI) m/z 935 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0820】

【化378】



30

(実施例 121)

メチル [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 5 - (4 - { (2S, 3R, 4R, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5 - (4 - { 2 - [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルプタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1H - イミダゾール - 5 - イル } フェニル) - 3, 4 - ビス [ 2 - (2 - メトキシエトキシ) エトキシ ] ピロリジン - 2 - イル { フェニル) - 1H - 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

40

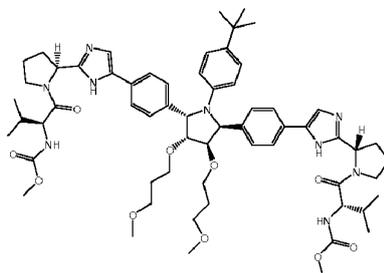
3, 4 - O - イソプロピリデン - D - マンニトールを、実施例 79C、79D (アルキル化剤として 1 - ブロモ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) エタン、ヨウ化ナトリウムを添加)、79E から 79G、79H (反応時間 18 時間)、66D および 66E の方法を順次用いて処理して、標題化合物 (46 mg) を明黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60 (d、J = 7.9 Hz、4H)、7.50 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.38 (s、2H)、7.29 (d、J = 8.6 Hz、2H)、7.19 (s、4H)、6.90 (m、2H)、6.27 (d、J = 8.6 Hz、

50

2 H)、5.37 (s、2 H)、5.07 (d、J = 3.6 Hz、2 H)、4.32 (s、2 H)、4.06 (m、2 H)、3.78 (d、J = 6.0 Hz、2 H)、3.66 (d、J = 4.2 Hz、4 H)、3.53 (s、6 H)、3.17 (s、6 H)、2.10 (m、4 H)、1.93 (m、4 H)、1.07 (s、9 H)、0.86 (m、12 H)。MS (+ESI) m/z (相対的存在比) 1177 (100、M+H)、1199 (5、M+Na)。

【0821】

【化379】



10

(実施例122)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-3,4-ビス(3-メトキシプロポキシ)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

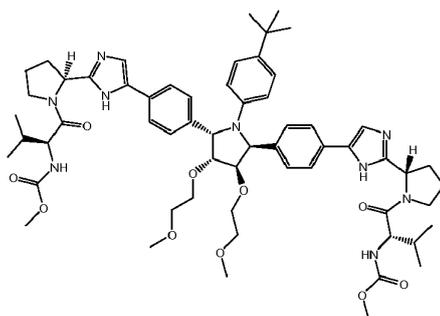
20

3,4-O-イソプロピリデン-D-マンニトールを、実施例79C、79D(アルキル化剤として1-プロモ-3-メトキシプロパン、ヨウ化ナトリウムを添加)、79Eから79H、66Dおよび66Eの方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.60(s、4H)、7.52(m、2H)、7.37(m、2H)、7.30(m、4H)、7.18(d、J = 7.1 Hz、4H)、6.91(m、2H)、6.24(m、2H)、5.40(m、2H)、5.06(m、2H)、4.31(m、2H)、4.11(m、2H)、3.78(s、4H)、3.66(m、4H)、3.56(m、10H)、3.14(m、14H)、2.14(m、6H)、1.94(d、J = 3.5 Hz、8H)、1.43(m、6H)、1.07(s、10H)、0.89(d、J = 6.1 Hz、6H)、0.84(d、J = 5.9 Hz、6H)。

30

【0822】

【化380】



40

(実施例123)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2S,3R,4R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-

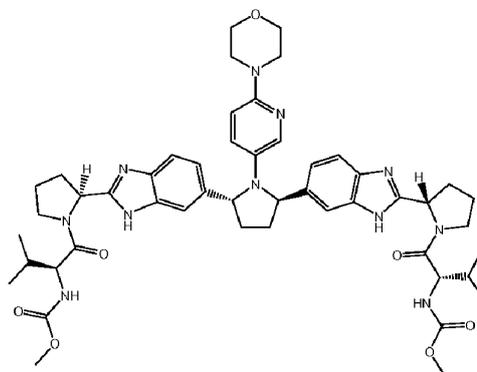
50

イル} - 1H - イミダゾール - 5 - イル}フェニル) - 3, 4 - ビス(2 - メトキシエトキシ)ピロリジン - 2 - イル}フェニル} - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル} - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル}カーバメート

3, 4 - O - イソプロピリデン - D - マンニトールを、実施例 79 C、79 D (アルキル化剤として 1 - ブロモ - 2 - メトキシエタン、ヨウ化ナトリウム添加)、79 E、79 F、79 G および 79 H (実施例 79 H の方法を行う際に (S) - tert - ブチル - 2 - (4 - ブロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートに代えて実施例 126 G を用いる。)の方法を順次用いて処理して、標題化合物 (43 mg) を明るいページ固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 7.60 (d、J = 8.0 Hz、4H)、7.47 (m、2H)、7.37 (m、2H)、7.27 (m、4H)、7.19 (s、4H)、6.90 (d、J = 8.6 Hz、2H)、6.26 (d、J = 8.7 Hz、2H)、5.37 (s、2H)、5.06 (d、J = 3.7 Hz、2H)、4.30 (s、2H)、4.03 (m、2H)、3.79 (s、4H)、3.66 (m、6H)、3.53 (s、6H)、3.25 (m、6H)、3.12 (s、6H)、2.13 (m、4H)、1.94 (m、6H)、1.07 (s、9H)、0.89 (d、J = 6.6 Hz、6H)、0.84 (d、J = 6.6 Hz、6H)。MS + ESI m/z (相対的存在比) 1088 (100、M + H)。

【0823】

【化381】



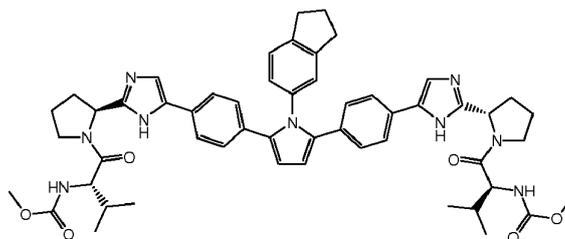
(実施例 124)

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (6 - {(2R, 5R) - 5 - {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 - 6 - イル} - 1 - [6 - (モルホリン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - イル]ピロリジン - 2 - イル} - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル}カーバメート

実施例 109 C および実施例 154 B を、実施例 113 A、113 B、116 F、281 (反応を 50 で 4 時間実施)、66 D および 66 E の方法を用いて処理して、標題化合物 (120 mg) を明ページ固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub>) 12.03 (s、1H)、7.46 (d、J = 8.2 Hz、1H)、7.45 (s、1H)、7.31 (d、J = 6.4 Hz、3H)、7.21 (s、1H)、7.06 (t、J = 8.0 Hz、2H)、6.64 (m、1H)、6.49 (m、1H)、5.36 (d、J = 6.2 Hz、2H)、5.13 (s、2H)、4.04 (m、2H)、3.77 (m、3H)、3.55 (m、9H)、3.04 (s、4H)、2.19 (s、3H)、1.95 (m、5H)、1.73 (s、3H)、0.82 (m、12H)。MS + ESI m/z (相対的存在比) 918 (100、M + H)。

【0824】

## 【化382】



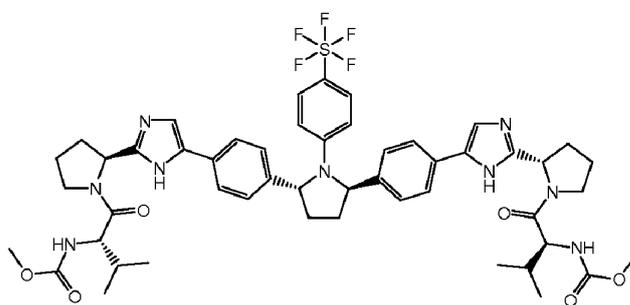
(実施例125)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)]-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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26Eおよび5-アミノインダンを、実施例76A、39E、39F、55Gおよび26J(反応溶媒=ジクロロメタン)の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(0.1446g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) 0.91-0.79(m、12H)、2.18-1.87(m、12H)、2.74(t、J=6.7、2H)、2.86(t、J=6.8、2H)、3.53(s、6H)、3.84-3.68(m、4H)、4.10-3.98(m、2H)、5.03(dd、J=6.8、2.9、2H)、6.54-6.40(m、2H)、7.10-6.86(m、5H)、7.22-7.13(m、2H)、7.33-7.22(m、2H)、7.45-7.35(m、2H)、7.53(dd、J=13.7、8.5、4H)、11.70(s、1H)、12.07-11.96(m、1H)。MS(ESI)m/z 920(M+H)<sup>+</sup>、918(M-H)<sup>+</sup>。

【0825】

【化383】



(実施例126)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル}-1H-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126A

(S)-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-メチルブタン酸(10.0g、85.0mmol)、NaOH(3.41g、85.0mmol)およびNaHCO<sub>3</sub>(4.7g、44.4mmol)のH<sub>2</sub>O(85mL)中混合物を冷却して0とした。その水系混合物にEt<sub>2</sub>O(4

10

20

30

40

50

0 mL) に溶かしたクロルギ酸メチル (7.3 mL、94.0 mmol) の混合物をゆっくり加え、20時間攪拌しながら室温とした。混合物を HCl (濃) で pH 2.0 に調節した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し (100 mL で3回)、脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物 7.5 g (50%) を得た。MS (ESI) m/z 176 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0826】

実施例 126B2 - ホルミルピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

オキサリルクロライド (14.1 mL、161 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (331 mL) 中混合物を冷却して -75 とした。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL) 中のジメチルスルホキシド (19.4 mL、273 mmol) を30分間かけてゆっくり加え、次に -75 でさらに追加の15分間攪拌した。-75 で、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (132 mL) 中の2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル (25.0 g、124 mmol) を1時間かけてゆっくり加え、次に攪拌をさらに15分間行った。さらに -75 で、Et<sub>3</sub>N (87 mL、621 mmol) を30分かけて加え、さらに15分間攪拌した。混合物を0 で90分間攪拌した。混合物を0 で10%クエン酸水溶液で反応停止した。混合物を10%クエン酸水溶液で希釈し、分配した。有機層を H<sub>2</sub>O (150 mL で5回) およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物 24.7 g (100%) を得た。MS (ESI) m/z 200 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0827】

実施例 126C2 - (1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 126B (24.7 g、124.0 mmol) および NH<sub>4</sub>OH (62.0 mL、497 mmol) のメタノール (62 mL) 中混合物を0 で攪拌し、次にグリオキサール水和物 (29.9 mL、262 mmol) を10分間かけてゆっくり加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮し、H<sub>2</sub>O で希釈し、EtOAc で抽出した (200 mL で3回)。有機層を脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。tBuOMe での磨砕による精製によって、標題化合物 15.5 g (53%) を得た。MS (ESI) m/z 238 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0828】

実施例 126D2 - (4, 5 - ジプロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 126C (15.5 g、65.4 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (260 mL) 中混合物を0 で攪拌し、次に1 - プロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (24.5、137.0 mmol) を10分間かけて少量ずつ加えた。混合物を0 で90分間攪拌した。混合物を濃縮し、EtOAc (600 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (200 mL で3回) およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。Et<sub>2</sub>O での磨砕による精製によって、標題化合物 24.9 g (96%) を得た。MS (ESI) m/z 396 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0829】

実施例 126E2 - (5 - プロモ - 1H - イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 126D (12.5 g、31.5 mmol) のジオキサン (400 mL) および H<sub>2</sub>O (400 mL) 中混合物に、Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (43.7 g、347 mmol) の H<sub>2</sub>O (400 mL) 中溶液を加え、21時間加熱還流した。混合物を濃縮して半量とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出した (200 mL で3回)。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Mg

10

20

30

40

50

SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。磨砕(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、tBuOMeおよびヘキサン)による精製によって、標題化合物5.2g(52%)を得た。MS(ESI)m/z317(M+H)<sup>+</sup>。

【0830】

実施例126F

(S)-5-プロモ-2-(ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール塩酸塩

実施例126E(5.0g、15.8mmol)の4MHCl/ジオキサン(40mL)中混合物を1時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物3.99g(100%)を得た。MS(ESI)m/z217(M+H)<sup>+</sup>。

【0831】

実施例126G

メチル(S)-1-((S)-2-(5-プロモ-1H-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126F(3.99g、15.8mmol)、実施例126A(2.77g、15.8mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド塩酸塩(3.63g、19.0mmol)、1-ヒドロキシ-ベンゾトリアゾール水和物(2.90g、19.0mmol)およびN-メチルモルホリン(12.2mL、111.0mmol)のDMF(150mL)中混合物を終夜攪拌した。混合物をH<sub>2</sub>Oで希釈し、EtOAcで抽出した(300mLで3回)。有機層をH<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗浄した。有機を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、75%EtOAc/ヘキサン)による精製によって、標題化合物5.2g(88%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm0.79(dd、J=6.67、3.63Hz、6H)、1.84-1.96(m、3H)、2.02-2.14(m、2H)、3.51(s、3H)、3.66-3.80(m、2H)、3.96-4.03(m、1H)、4.91-4.99(m、1H)、7.06(d、J=1.52Hz、1H)、7.26(d、J=8.46Hz、1H)、12.01(s、1H)。MS(ESI)m/z373(M+H)<sup>+</sup>。

【0832】

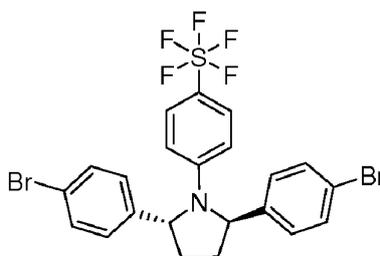
実施例126H

(1S,4S)-1,4-ビス(4-プロモフェニル)ブタン-1,4-ジオール

(1S,4S)-1,4-ビス(4-プロモフェニル)ブタン-1,4-ジオールを、実施例69Aの方法および(R)-、-ジフェニル-2-ピロリジンメタノールを用いて製造した。

【0833】

【化384】



実施例126I

(2R,5R)-2,5-ビス(4-プロモフェニル)-1-(4-サルファーペンタフルオリドフェニル)ピロリジン

無水メタンスルホン酸(2.95mL、23.02mmol)の2-MeTHF(15mL)中溶液を氷/塩浴で冷却して約0とした。この冷溶液に、実施例126H(4.0524g、10.13mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.5mL、31.8mmol)の2-MeTHF(40mL)中溶液を40分間かけて滴下し

10

20

30

40

50

た。反応液をゆっくり昇温させて20℃とした。この時点で、4-アミノフェニル硫黄ペンタフルオリド(7.1238g、32.5mmol)を加え、混合物を昇温させて38℃として17時間経過させた。反応液を冷却し、EtOAcと水との間で分配した。有機分画を水(2回)、ブライン(1回)で洗浄し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、EtOAc/ヘキサン)による精製によって、標題化合物を得た(1.95g、33%)。LC/MS Rt 2.38m/z 584(M+H)<sup>+</sup>。

【0834】

実施例126J

(2R, 5R) - 1 - (4 - サルファーペンタフルオリドフェニル) - 2, 5 - ビス(4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェニル)ピロリジン

10

実施例126Iからの生成物を、実施例39Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(1.67g、74%)。MS(ESI)m/z 678(M+H)<sup>+</sup>。

【0835】

実施例126K

メチル[(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [5 - (4 - {(2R, 5R) - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 5 - イル}フェニル) - 1 - [4 - (ペンタフルオロ - 6 - スルファニル)フェニル]ピロリジン - 2 - イル{フェニル} - 1H - 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

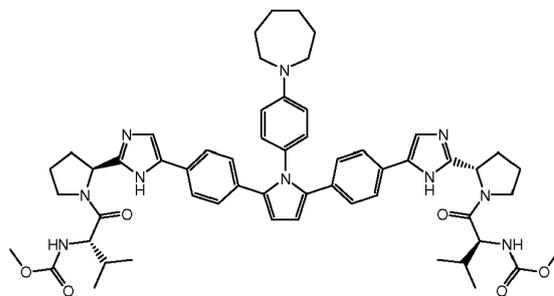
20

実施例126Jからの生成物および実施例126Gを、実施例39Fに記載の方法を用いて処理し、標題化合物を得た(0.75g、30%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 0.85(dd、J=6.7、15.8、12H)、2.26-1.66(m、14H)、3.53(s、6H)、3.87-3.63(m、4H)、4.14-3.91(m、2H)、5.06(dd、J=3.0、6.7、2H)、5.34(s、2H)、6.34(d、J=9.1、2H)、7.17(d、J=8.2、4H)、7.26(dd、J=8.4、17.3、2H)、7.75-7.34(m、8H)、12.22-11.46(m、2H)。MS(ESI)m/z 1010(M+H)<sup>+</sup>、1008(M-H)<sup>+</sup>。

30

【0836】

【化385】



40

(実施例127)

メチル[(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [5 - (4 - {1 - [4 - (アゼパン - 1 - イル)フェニル] - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 5 - イル}フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル{フェニル} - 1H - 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

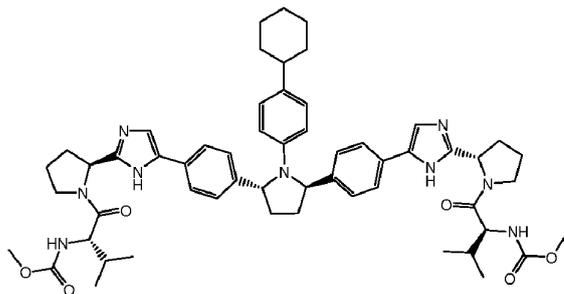
実施例26Eおよび4-(1-アゼパニル)アニリンを、実施例76A、39E、39F、55Gおよび26J(反応溶媒=ジクロロメタン)の方法を用いて処理して、標題化

50

化合物を得た ( 6 . 1 m g ) 。 M S ( E S I ) m / z 9 7 7 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

【 0 8 3 7 】

【 化 3 8 6 】



10

( 実施例 1 2 8 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 5 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 5 - イル } フェニル ) ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - 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

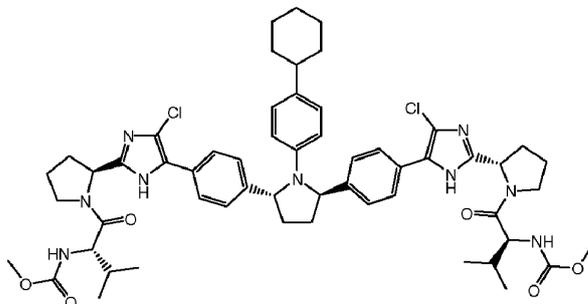
20

実施例 1 2 6 H および 4 - シクロヘキシルアニリンを、実施例 1 2 6 I、1 2 6 J および 1 2 6 K の方法を用いて処理して、標題化合物を得た ( 0 . 1 4 g ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6 ) 0 . 8 5 ( d d 、 J = 1 6 . 6 、 6 . 9 、 1 2 H ) 、 1 . 3 2 - 1 . 0 6 ( m 、 8 H ) 、 1 . 6 5 ( d d 、 J = 1 9 . 1 、 6 . 2 、 7 H ) 、 2 . 2 7 - 1 . 8 2 ( m 、 1 3 H ) 、 3 . 5 3 ( s 、 6 H ) 、 3 . 7 8 ( d 、 J = 6 . 8 、 2 H ) 、 4 . 1 0 - 3 . 9 5 ( m 、 2 H ) 、 5 . 0 6 ( d d 、 J = 6 . 9 、 3 . 1 、 2 H ) 、 5 . 1 9 ( t 、 J = 6 . 7 、 2 H ) 、 6 . 2 1 ( d 、 J = 8 . 7 、 2 H ) 、 6 . 7 6 ( d d 、 J = 8 . 6 、 3 . 7 、 2 H ) 、 7 . 1 9 - 7 . 0 8 ( m 、 4 H ) 、 7 . 3 4 - 7 . 1 9 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 7 ( d 、 J = 1 . 8 、 1 H ) 、 7 . 5 0 ( t 、 J = 1 1 . 3 、 1 H ) 、 7 . 6 5 - 7 . 5 7 ( m 、 3 H ) 、 1 1 . 6 8 ( s 、 1 H ) 、 1 2 . 1 0 - 1 1 . 9 3 ( m 、 1 H ) 。 M S ( E S I ) m / z 9 6 6 ( M + H ) <sup>+</sup> 。

30

【 0 8 3 8 】

【 化 3 8 7 】



40

( 実施例 1 2 9 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( 4 - { 4 - クロロ - 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 H - イミダゾール - 5 - イル } フェニル ) - 1 - ( 4 - シクロヘキシルフェニル ) ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - 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

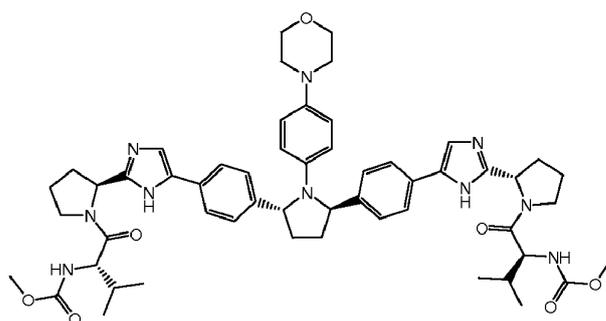
実施例 1 2 8 からの生成物 ( 0 . 1 4 3 5 g 、 0 . 1 4 9 m m o l ) のジクロロメタン

50

(7 mL) 中溶液に N-クロロコハク酸イミド (0.046 g, 0.342 mmol) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和水溶液 NaHCO<sub>3</sub> で洗浄し (2 回)、濃縮した。残留物を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) と、次に分取 HPLC によって精製して、標題化合物を得た (20.4 mg, 13%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) 0.94 - 0.73 (m, 12 H)、1.39 - 0.99 (m, 8 H)、1.75 - 1.41 (m, 6 H)、2.27 - 1.77 (m, 12 H)、3.53 (s, 6 H)、3.86 - 3.66 (m, 3 H)、4.08 - 3.96 (m, 2 H)、5.11 - 4.89 (m, 2 H)、5.30 - 5.12 (m, 1 H)、5.55 - 5.33 (m, 1 H)、6.21 (d, J = 8.7, 1 H)、6.88 - 6.67 (m, 2 H)、6.94 (dd, J = 4.3, 8.4, 1 H)、7.42 - 7.02 (m, 6 H)、7.56 - 7.42 (m, 3 H)、7.61 (t, J = 8.5, 1 H)、11.68 (d, J = 10.7, 1 H)、12.49 - 12.26 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 1034 (M+H)<sup>+</sup>。

【0839】

【化388】



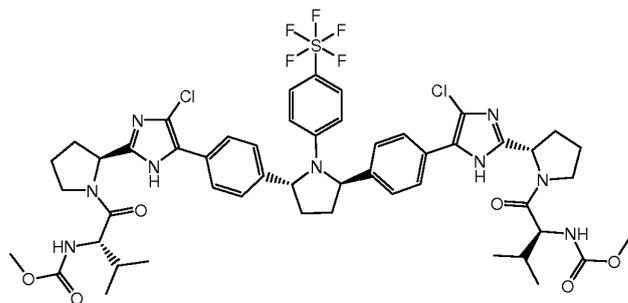
(実施例 130)

メチル [(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1H-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 126 H および 4-モルホリノアニリンを、実施例 126 I、39 E、39 F、39 I および 26 J (反応溶媒 = ジクロロメタン) の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た (0.16 g)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) 0.86 (dd, J = 12.2, 6.6, 12 H)、1.77 - 1.55 (m, 2 H)、2.03 - 1.77 (m, 6 H)、2.21 - 2.03 (m, 4 H)、2.45 - 2.39 (m, 1 H)、2.58 - 2.54 (m, 1 H)、2.82 - 2.74 (m, 4 H)、3.53 (s, 6 H)、3.67 - 3.57 (m, 4 H)、3.77 (d, J = 6.1, 3 H)、4.04 (t, J = 8.3, 2 H)、5.06 (dd, J = 6.7, 3.0, 2 H)、5.18 (t, J = 5.0, 2 H)、6.22 (d, J = 9.0, 2 H)、6.58 (dd, J = 9.0, 1.9, 2 H)、7.14 (d, J = 8.4, 4 H)、7.32 - 7.17 (m, 3 H)、7.37 (d, J = 1.8, 2 H)、7.55 - 7.41 (m, 1 H)、7.63 (t, J = 10.0, 4 H)、11.68 (s, 1 H)、12.15 - 11.90 (m, 1 H)。MS (ESI) m/z 969 (M+H)<sup>+</sup>。

【0840】

## 【化389】



10

(実施例131)

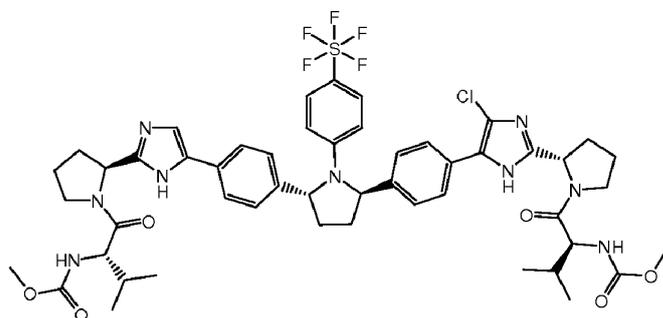
メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-クロロ-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{4-クロロ-2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

実施例126Kからの生成物を、実施例129に記載の方法を用いて処理した。モノおよびジ塩素化生成物の混合物を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た(90.9mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(500MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.84(dd、J=6.8、16.1、12H)、2.23-1.70(m、13H)、3.53(s、6H)、3.85-3.66(m、4H)、4.02(ddd、J=4.8、10.8、16.1、3H)、5.05-4.91(m、2H)、5.43(d、J=5.8、2H)、6.36(d、J=9.1、2H)、7.28(d、J=8.4、2H)、7.34(d、J=8.3、4H)、7.46(d、J=9.4、2H)、7.72-7.58(m、4H)、12.43(s、2H)。MS(ESI)m/z 1078(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0841】

【化390】



30

(実施例132)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-クロロ-5-(4-{(2R,5R)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1-[4-(ペンタフルオロ-6-スルファニル)フェニル]ピロリジン-2-イル{フェニル}-1H-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

40

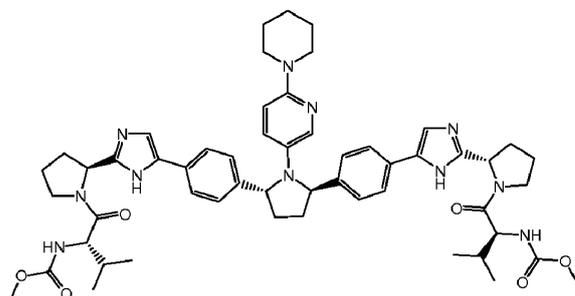
実施例126Kからの生成物を、実施例129に記載の方法を用いて処理した。モノおよびジ塩素化生成物の混合物を逆相HPLCによって精製して、標題化合物を得た(33.3mg、7%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(500MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.94-0.76(m、12H)、2.24-1.63(m、13H)、3.53(d、J=1.2、6H)、3.86-3.68(m、4H)、4.10-3.98(m、2H)

50

、 5 . 0 2 - 4 . 9 3 ( m 、 1 H ) 、 5 . 0 6 ( d d 、 J = 3 . 2 、 7 . 1 、 1 H ) 、 5 . 4 8 - 5 . 3 0 ( m 、 2 H ) 、 6 . 3 5 ( d 、 J = 9 . 1 、 2 H ) 、 7 . 2 1 - 7 . 1 0 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 6 - 7 . 2 1 ( m 、 4 H ) 、 7 . 5 8 - 7 . 3 8 ( m 、 4 H ) 、 7 . 7 3 - 7 . 5 9 ( m 、 4 H ) 、 1 2 . 5 0 - 1 1 . 6 5 ( m 、 2 H ) 。 M S ( E S I ) m / z 1 0 4 4 ( M + H ) <sup>+</sup> 、 1 0 4 2 ( M - H ) <sup>+</sup> 。

【 0 8 4 2 】

【 化 3 9 1 】



10

( 実施例 1 3 3 )

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 5 - ( 4 - { ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 5 - イル { フェニル ) - 1 - [ 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル ) - 1 H - 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

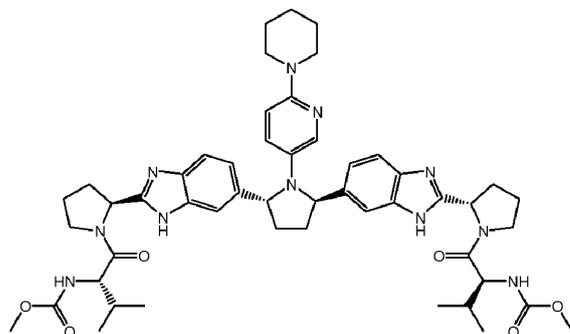
20

実施例 1 2 6 H および 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - アミンを、実施例 1 2 6 1、3 9 E、3 9 F、3 9 I および 2 6 J ( 反応溶媒 = ジクロロメタン ) の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た ( 9 1 . 4 m g ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6 ) 0 . 8 5 ( d t 、 J = 7 . 1 、 1 4 . 3 、 1 2 H ) 、 1 . 2 4 ( s 、 2 H ) 、 1 . 4 4 ( s 、 6 H ) 、 1 . 7 0 ( d 、 J = 5 . 2 、 2 H ) 、 2 . 0 4 - 1 . 8 2 ( m 、 6 H ) 、 2 . 2 3 - 2 . 0 4 ( m 、 4 H ) 、 3 . 2 1 - 3 . 0 3 ( m 、 4 H ) 、 3 . 5 3 ( s 、 6 H ) 、 3 . 8 7 - 3 . 6 7 ( m 、 4 H ) 、 4 . 1 2 - 3 . 9 6 ( m 、 2 H ) 、 5 . 0 6 ( d d 、 J = 3 . 2 、 7 . 0 、 2 H ) 、 5 . 2 0 ( t 、 J = 6 . 8 、 2 H ) 、 6 . 4 9 ( d d 、 J = 3 . 1 、 9 . 1 、 1 H ) 、 6 . 6 0 ( d d 、 J = 2 . 9 、 9 . 2 、 1 H ) 、 7 . 2 0 - 7 . 1 0 ( m 、 4 H ) 、 7 . 3 3 - 7 . 2 0 ( m 、 3 H ) 、 7 . 3 8 ( d 、 J = 1 . 8 、 2 H ) 、 7 . 5 1 ( t 、 J = 1 0 . 4 、 1 H ) 、 7 . 6 4 ( d d 、 J = 8 . 1 、 1 5 . 7 、 3 H ) 、 1 1 . 6 9 ( s 、 1 . 4 H ) 、 1 2 . 0 6 ( t 、 J = 3 2 . 1 、 0 . 6 H ) 。

30

【 0 8 4 3 】

【 化 3 9 2 】



40

( 実施例 1 3 4 )

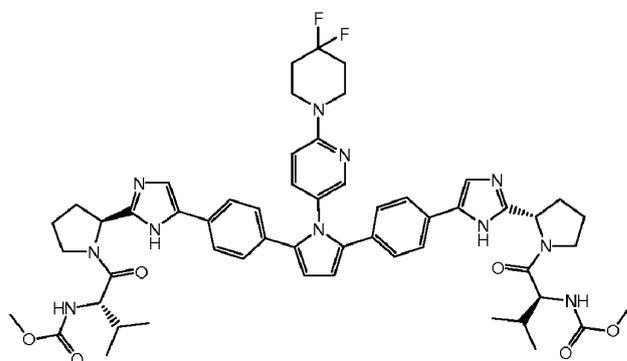
50

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{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-6-イル}-1-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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109Cおよび6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミンを、実施例113A、113B、116F(Ra-Ni還元をSS圧力瓶中で約0.21MPa(30psi)にて室温で120分間実施)、28I(反応を50で4時間実施)、39Iおよび26J(反応溶媒=ジクロロメタン)の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た(71mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-D<sub>4</sub>) 0.89(dd、J=6.5、20.7、26.0、12H)、1.62-1.43(m、6H)、2.48-1.80(m、13H)、2.72-2.60(m、2H)、3.10-2.97(m、4H)、3.64(s、6H)、3.93-3.78(m、2H)、4.09-3.94(m、2H)、4.22(d、J=7.3、2H)、5.21(dd、J=5.2、7.6、1H)、5.44-5.30(m、2H)、6.50(d、J=9.1、1H)、6.83-6.71(m、1H)、7.59-7.15(m、7H)。MS(ESI)m/z 916(M+H)<sup>+</sup>、914(M-H)<sup>+</sup>。

【0844】

【化393】



(実施例135)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{1-[6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-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135A

2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-5-ニトロピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン(5g、31.5mmol)および4,4-ジフルオロピペリジン塩酸塩(4.97g)のエタノール(40mL)中スラリーに室温で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(12.00mL、69.4mmol)を加え、混合物を加熱して70として18時間経過させた。反応液を濃縮し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と1M NaOHとの間で分配した。有機相濃縮し、クロマトグラフィー(2%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と次に3%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>での溶離)によって精製して、標題化合物を黄色油状物として得た。MS(DCI)m/z 261(M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

【0845】

実施例135B

6-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン

実施例 135A からの生成物 (4.56 g、18.75 mmol) および溶媒 THF (20 mL) / DMF を、250 mL SS 圧力瓶中にて Ra-Ni2800、水スラリー (4.56 g、78 mmol) に加え、約 0.21 MPa (30 psi) および室温で 2 時間攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過し、MeOH で洗浄した。濾液を濃縮し、真空乾燥して、標題化合物 (3.40 g、85%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) 2.03 - 1.88 (m、4H)、3.49 - 3.38 (m、4H)、4.61 (s、2H)、6.73 (d、J = 8.8、1H)、6.93 (dd、J = 2.9、8.8、1H)、7.61 (d、J = 2.6、1H)。MS (ESI) m/z 214 (M + H<sup>+</sup>)。

【0846】

実施例 135C

5 - (2, 5 - ビス(4 - (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェニル) - 1H - ピロール - 1 - イル) - 2 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン

実施例 138B からの生成物 (0.2114 g、0.298 mmol) および実施例 135B からの生成物 (0.095 g、0.447 mmol) のトルエン (2.98 mL) 中混合物に、TFA (0.046 mL、0.596 mmol) を加えた。混合物を 110 で 18 時間加熱した。反応液を冷却し、追加の TFA (0.023 mL、0.298 mmol) を加え、さらに 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、トルエンと共沸させて、標題化合物を得た。

【0847】

実施例 135D

メチル [(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [5 - (4 - {1 - [6 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル]} - 5 - (4 - {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 - イミダゾール - 5 - イル} フェニル) - 1H - ピロール - 2 - イル} フェニル) - 1H - 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 135C からの生成物を、実施例 26J に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) 0.94 - 0.73 (m、12H)、2.03 - 1.82 (m、10H)、2.20 - 2.04 (m、4H)、3.53 (s、6H)、3.64 (s、4H)、3.86 - 3.69 (m、4H)、4.04 (dd、2H)、5.04 (dd、J = 3.0、7.0、2H)、6.53 - 6.39 (m、2H)、6.93 - 6.79 (m、1H)、7.06 (d、J = 8.4、3H)、7.13 (dd、J = 10.9、19.3、1H)、7.30 - 7.21 (m、2H)、7.39 - 7.30 (m、1H)、7.42 (d、J = 1.7、1H)、7.48 - 7.43 (m、1H)、7.66 - 7.49 (m、4H)、7.85 (dd、J = 2.7、9.7、1H)、12.16 - 11.64 (m、2H)。MS (ESI) m/z 1000 (M + H)<sup>+</sup>、998 (M - H)<sup>+</sup>。

【0848】

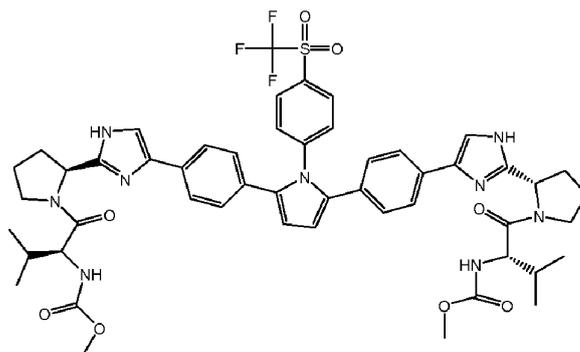
10

20

30

40

## 【化 3 9 4】



10

( 実施例 1 3 6 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ 5 - ( 4 - { 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルプタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - { 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] フェニル } - 1 H - ピロール - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプタン - 2 - イル } カーバメート

実施例 1 3 6 A

2, 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチルスルホニル ) フェニル ) - 1 H - ピロール

20

実施例 2 6 E からの生成物 ( 0 . 6 0 g 、 1 . 5 2 m m o l ) および 4 - ( トリフルオロメチルスルホニル ) アニン ( 0 . 5 1 g 、 2 . 2 7 m m o l ) のトルエン ( 1 2 m L ) 中スラリーに、1 N 塩化チタン ( I V ) ( 1 . 6 m L 、 1 . 6 m m o l ) のトルエン中溶液を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、3 時間加熱還流した。冷却された混合物を濾過し、固体残留物を水およびジエチルエーテルの混合物に懸濁させた。固体を水およびエーテルで希釈し、1 5 分間高攪拌した。混合物を濾過し、ジエチルエーテルで十分に洗浄し、標題化合物を粗混合物として得て、それをそれ以上精製せずに後の反応で用いた ( 0 . 6 0 g 、 粗収率 6 8 % ) 。

【 0 8 4 9 】

30

実施例 1 3 6 B

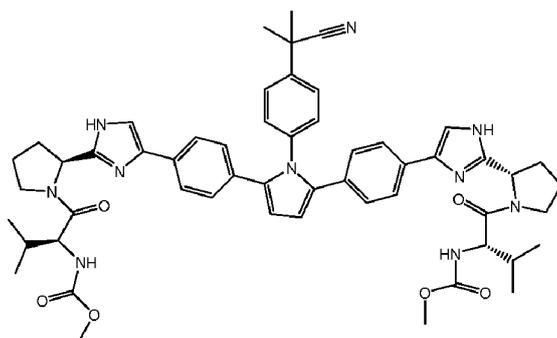
メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ 5 - ( 4 - { 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルプタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - { 4 - [ ( トリフルオロメチル ) スルホニル ] フェニル } - 1 H - ピロール - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 1 - オキソプタン - 2 - イル } カーバメート

実施例 1 3 6 A を、実施例 2 6 G、2 6 H、6 5 B および 6 5 C の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た ( 9 0 m g ) 。 <sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6 ) 1 2 . 2 0 - 1 1 . 6 8 ( m 、 2 H ) 、 8 . 1 7 - 8 . 0 4 ( m 、 2 H ) 、 7 . 6 3 - 7 . 4 2 ( m 、 8 H ) 、 7 . 3 1 - 7 . 1 5 ( m 、 2 H ) 、 7 . 0 2 - 6 . 9 0 ( m 、 4 H ) 、 6 . 6 4 - 6 . 5 3 ( m 、 2 H ) 、 5 . 0 8 - 4 . 9 7 ( m 、 2 H ) 、 4 . 0 5 - 3 . 9 7 ( m 、 2 H ) 、 3 . 8 3 - 3 . 6 9 ( m 、 4 H ) 、 3 . 5 3 ( s 、 6 H ) 、 2 . 1 8 - 1 . 7 9 ( m 、 1 0 H ) 、 0 . 9 0 - 0 . 7 8 ( m 、 1 2 H ) 。 M S ( E S I ; M + H ) m / z = 1 0 1 3 。

40

【 0 8 5 0 】

## 【化395】



10

(実施例137)

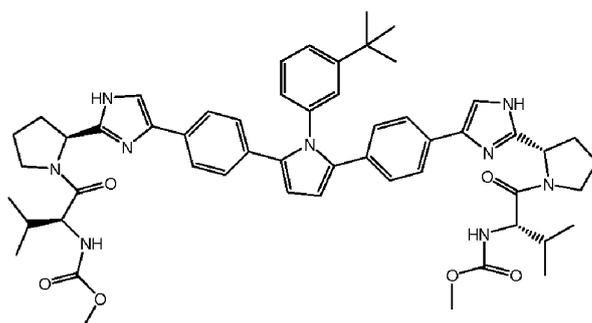
メチル〔(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル]-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}]ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル}-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

実施例26Eおよび2-(4-アミノフェニル)-2-メチルプロパンニトリルを、実施例26F、26G、26H、65Bおよび65Cの方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た(100mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.15-11.68(m, 0H)、7.58-7.44(m, 0H)、7.44-7.36(m, 0H)、7.30-7.12(m, 0H)、7.07-6.91(m, 0H)、6.55-6.42(m, 0H)、5.06-4.96(m, 0H)、4.02(t, J=8.3, 0H)、3.81-3.67(m, 0H)、3.52(s, 0H)、2.15-1.82(m, 0H)、1.65(s, 0H)、0.90-0.74(m, 1H)。MS(EI; M+H) m/z = 948。

20

【0851】

【化396】



30

(実施例138)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

40

実施例138A

1,4-ビス(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-1,4-ジオン

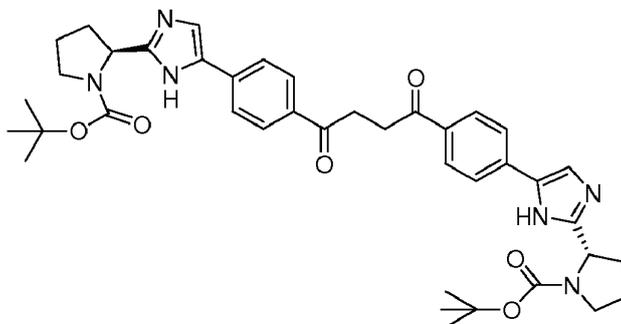
実施例26Eからの生成物(2.00g、5.05mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(3.85g、15.15mmol)、酢酸カリウム(1.982g、20.20

50

mmol) のジメトキシエタン (50 mL) 中溶液に室温で、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  付加物 (0.412 g、0.505 mmol) を加え、混合物を脱気した ( $\text{N}_2$  でパージ)。混合物を 1 時間加熱還流した。冷却された混合物をセライトで濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を水、ブラインで洗浄し、脱水した ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )。濾過および溶媒除去後、残留物をクロマトグラフィー (80 g カラム; 0% から 40% 酢酸エチル - ヘキサンの勾配溶離) によって精製して、標題化合物 (2.22 g; 90%) を白色固体として得た。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ; 400 MHz): 8.02 (AA'X'X',  $J = 8.24$  Hz, 4H)、7.91 (AA'X'X',  $J = 8.13$  Hz, 4H)、3.47 (s, 4H)、1.36 (s, 24H)。

【0852】

【化397】



#### 実施例 138B

(2S, 2'S) - 2, 2' - [ (1, 4 - ジオキソブタン - 1, 4 - ジイル) ビス (ベンゼン - 4, 1 - ジイル - 1H - イミダゾール - 5, 2 - ジイル) ] ジピロリジン - 1 - カルボン酸ジ - tert - ブチル

実施例 138A からの生成物 (2.22 g、4.53 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$  付加物 (0.37 g、0.45 mmol)、1 M 炭酸ナトリウム (18 mL、18 mmol) および実施例 26D からの生成物 (4.30 g、13.6 mmol) のエタノール (23 mL) / トルエン (23 mL) 中溶液を脱気し ( $\text{N}_2$  でパージ)、油浴にて 90 ° で終夜加熱した。冷却された混合物を濃縮し、残留物を水と酢酸エチルとの間で分配した。有機相を濃縮し、残留物をクロマトグラフィー (30% から 100% 酢酸エチル - ヘキサンの勾配溶離) によって精製して、標題化合物を明黄褐色固体として得た (1.90 g、59%)。 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ; 400 MHz): 12.06 (m, 2H)、8.04 - 7.96 (m, 4H)、7.89 - 7.78 (m, 4H)、7.69 (m, 2H)、4.85 - 4.75 (m, 2H)、3.53 (m, 2H)、3.35 (m, 4H)、2.24 - 1.87 (m, 10H)、1.39 (br s, 8H)、1.14 (br s, 10H)。MS (ESI;  $M + H$ )  $m/z = 709$ 。

【0853】

#### 実施例 138C

(S) - 4, 4' - (4, 4' - (1 - (3 - tert - ブチルフェニル) - 1H - ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (4, 1 - フェニレン) ) ビス (2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 1H - イミダゾール)

実施例 138B からの生成物 (180 mg、0.25 mmol) および 3 - tert - ブチルアニリン (57 mg、0.38 mmol) のトルエン (2.0 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (39  $\mu\text{L}$  0.50 mmol) を加えた。混合物を加熱して 110 ° とし終夜経過させた。冷却された混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) を加え、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た。残留物を 25% イソプロピルアルコール /  $\text{CHCl}_3$  と飽和重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。有機層を分離し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

【0854】

#### 実施例 138D

10

20

30

40

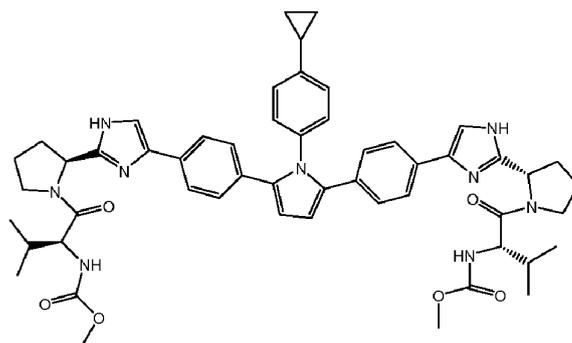
50

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-(3-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

DMF (2.6 mL) 中の 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 (109 mg, 0.57 mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水合物 (87 mg, 0.57 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (100 mg, 0.57 mmol) および 4-メチルモルホリン (0.14 mL, 1.0 mmol) からなる溶液を氷浴で冷却した。この混合物に、実施例 138C からの生成物 (161 mg, 0.26 mmol) を加えた。pH が 8 に調節されるまで追加の 4-メチルモルホリンを混合物に加えた。反応液を 3.5 時間攪拌し、氷浴を外し、反応液をさらに 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、得られた沈澱を濾過によって回収した。残留物を多量の水と次にジエチルエーテルで洗浄した。粗生成物を 0% から 5% メタノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の溶媒勾配で溶離する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 (15 mg, 収率 6%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.04 - 11.65 (m, 2H)、7.57 - 7.45 (m, 4H)、7.43 - 7.35 (m, 2H)、7.33 - 7.08 (m, 5H)、7.05 - 6.91 (m, 4H)、6.79 (t, J = 7.5, 1H)、6.53 - 6.40 (m, 2H)、5.05 - 4.99 (m, 2H)、4.02 (t, J = 8.3, 2H)、3.82 - 3.68 (m, 4H)、3.56 - 3.47 (m, 6H)、2.18 - 1.79 (m, 10H)、1.09 (s, 9H)、0.89 - 0.75 (m, 12H)。MS (ESI; M+H) m/z = 937。

【0855】

【化398】



(実施例 139)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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 139A

(S)-4,4-(4,4-(1-(4-シクロプロピルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)ビス(4,1-フェニレン))ビス(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール)テトラキス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

実施例 138B からの生成物 (0.30 g, 0.43 mmol) および 4-シクロプロピルアニリン (85 mg, 0.64 mmol) のトルエン (3.4 mL) 中溶液にトリフ

ルオ酢酸 (65  $\mu$ L 0.85 mmol) を加えた。混合物を加熱して110℃として終夜経過させた。冷却された混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL) を加え、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、ジエチルエーテルで磨砕して、標題化合物を得た (0.42 g、収率28%)。

【0856】

実施例139B

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

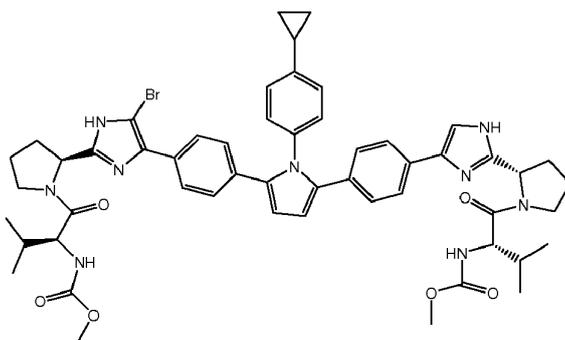
10

実施例138Cからの生成物に代えて実施例139Aからの生成物を用い、実施例138Dからの方法を用いて、標題化合物を製造することで、標題化合物を得た (150 mg、収率40%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.09-11.63 (m、2H)、7.56-7.46 (m、4H)、7.44-7.35 (m、2H)、7.30-7.11 (m、2H)、7.07-6.88 (m、8H)、6.54-6.39 (m、2H)、5.07-4.97 (m、2H)、4.03 (t、J=8.3、2H)、3.83-3.66 (m、4H)、3.52 (s、6H)、2.18-1.79 (m、10H)、1.26-1.19 (m、1H)、0.98-0.90 (m、2H)、0.90-0.74 (m、12H)、0.69-0.60 (m、2H)。MS (ESI; M+H) m/z = 921。

20

【0857】

【化399】



30

(実施例140)

メチル[ (2S)-1-{ (2S)-2-[5-ブromo-4-(4-{1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-[4-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-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

40

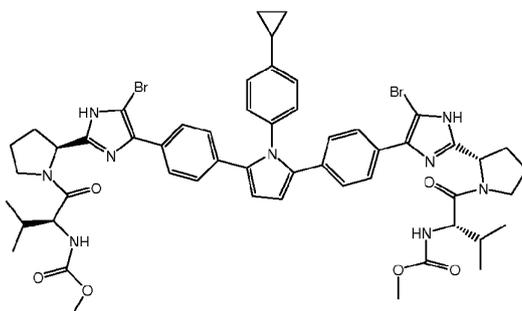
実施例139からの生成物 (47 mg、0.051 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中懸濁液に、1-ブromoピロリジン-2,5-ジオン (9.1 mg、0.051 mmol) のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.5 mL) 中混合物を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕して、臭素化合物の混合物を得て、それについて10%から100% CH<sub>3</sub>CN / 0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶離を行う逆相HPLC精製を行って、標題化合物を得た (8 mg、収率13%)。<sup>1</sup>H NMR (TFA塩) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 14.32 (s、1H)、12.44 (s、1H)、7.97 (s、1H)、7.62-7.48 (m、4H)、7.31 (d、J=8.4、1H)、7.24 (d、J=8.5、1H)、7.18-7.08 (m、4H)、7.09-7.00 (m、4H)、6.61 (d、J=3.7、1H)、6.5

50

7 (d、J = 3.7、1H)、5.07 (t、J = 7.0、1H)、4.98 - 4.91 (m、1H)、4.08 (t、J = 7.9、1H)、4.02 (t、J = 8.3、1H)、3.90 - 3.67 (m、4H)、3.52 (s、3H)、3.51 (s、3H)、2.18 - 1.83 (m、10H)、1.22 (s、1H)、1.01 - 0.93 (m、2H)、0.89 - 0.72 (m、12H)、0.70 - 0.62 (m、2H)。MS (ESI; M+H) m/z = 1000。

【0858】

【化400】



10

(実施例141)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-ブromo-4-{4-[5-(4-{5-ブromo-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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1-(4-シクロプロピルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

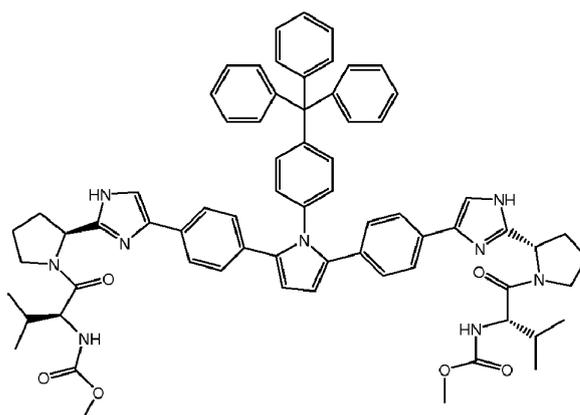
20

標題化合物は、実施例140での別の生成物として生成された。生成物の混合物について、10%から100%CH<sub>3</sub>CN/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶離を行う逆相HPLC精製を行って、標題化合物を得た(15mg、収率23%)。<sup>1</sup>H NMR (TFA塩)(400MHz、DMSO-D6) 12.43 (s、2H)、7.54 (dd、4H)、7.25 (d、J = 8.4、2H)、7.15 - 7.08 (m、4H)、7.08 - 7.00 (m、4H)、6.55 (s、2H)、4.99 - 4.89 (m、2H)、4.02 (t、J = 8.3、2H)、3.82 - 3.68 (m、4H)、3.51 (s、6H)、2.22 - 2.03 (m、4H)、2.00 - 1.81 (m、6H)、1.27 - 1.19 (m、1H)、1.02 - 0.92 (m、2H)、0.90 - 0.77 (m、12H)、0.70 - 0.61 (m、2H)。MS (ESI; M+H) m/z = 1078。

30

【0859】

【化401】



40

50

(実施例 142)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1-(4-トリチルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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 142A

(S)-4,4-(4,4-(1-(4-トリチルフェニル)-1H-ピロール-2,5-ジイル)ピス(4,1-フェニレン)ピス(2-( (S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール)テトラキス(2,2,2-トリフルオロアセテート)

4-シクロプロピルアニリンに代えて4-トリチルアニリンを用い、実施例 139A 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。

【0860】

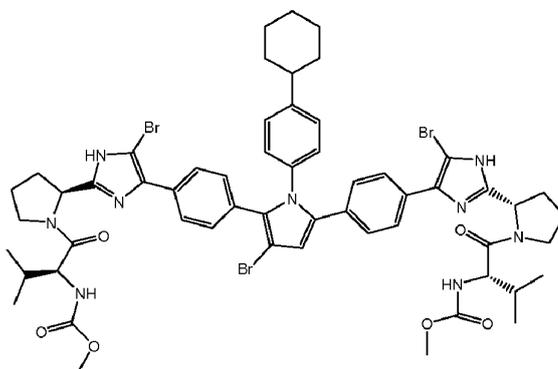
実施例 142B

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-ブromo-4-{4-[5-(4-{5-ブromo-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-イミダゾール-4-イル{フェニル)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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 138C からの生成物に代えて実施例 142A からの生成物を用い、実施例 138D 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(71mg、収率43%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.15-11.69(m、2H)、7.61-7.48(m、4H)、7.46-7.37(m、2H)、7.35-7.15(m、11H)、7.10-6.91(m、14H)、6.55-6.44(m、2H)、5.11-5.00(m、2H)、4.03(t、J=8.5、2H)、3.86-3.70(m、4H)、3.52(s、6H)、2.21-1.83(m、10H)、0.92-0.76(m、12H)。MS(ESI; M+H) m/z = 1123

【0861】

【化402】



(実施例 143)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-ブromo-4-{4-[4-ブromo-5-(4-{5-ブromo-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-イミダゾール-4-イル{フェニル)-1-(4-シクロヘキシルフェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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 74 からの生成物(100mg、0.10mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0mL

10

20

30

40

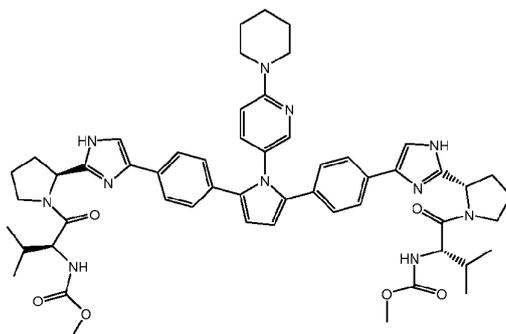
50

) 中懸濁液に - 78 で、1 - プロモピロリジン - 2, 5 - ジオン (59 mg、0.33 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.0 mL) 中混合物を加えた。混合物を室温まで昇温させながら3時間攪拌し、減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕して、標題化合物を得た (103 mg、収率83%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO -  $\text{D}_6$ ) 12.47 (s、1H)、11.02 (s、1H)、7.54 (d、 $J = 2.6$ 、4H)、7.29 - 6.98 (m、10H)、6.71 (s、1H)、5.01 - 4.90 (m、2H)、4.02 (t、 $J = 8.1$ 、2H)、3.86 - 3.67 (m、4H)、3.52 (s、6H)、2.18 - 1.58 (m、16H)、1.35 - 1.20 (m、5H)、0.90 - 0.76 (m、12H)。MS (ESI;  $M + H$ )  $m/z = 1200$ 。

【0862】

【化403】

10



20

(実施例144)

メチル [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 4 - ( 4 - { 5 - ( 4 - { 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 - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 1 - [ 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル ] - 1H - ピロール - 2 - イル { フェニル) - 1H - 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144A

5 - ニトロ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン

2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン (100 g、632 mmol) のエタノール (200 mL) 中スラリーに室温で、ピペリジン (206 mL、2.08 mol) を加え、混合物を加熱して60 として30分間経過させた。冷却された混合物を濃縮し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  に取り、飽和  $\text{NaHCO}_3$  およびブラインで洗浄した。混合物を脱水し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、濃縮して、標題化合物を黄色固体として得た (130.4 g、収率99%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO -  $\text{D}_6$ ) 8.94 (d、 $J = 2.9$ 、1H)、8.17 (dd、 $J = 9.6$ 、2.9、1H)、6.93 (d、 $J = 9.6$ 、1H)、3.79 - 3.73 (m、4H)、1.69 - 1.64 (m、2H)、1.61 - 1.51 (m、4H)。

【0863】

実施例144B

tert - ブチル 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルカーバメート

実施例144Aからの生成物 (130.4 g、629 mmol) およびジ - tert - ブチルジカーボネート (165 g、755 mmol) のエタノール (750 mL) 中溶液に、 $\text{PtO}_2$  (5.4 g、24 mmol) を加えた。混合物を  $\text{H}_2$  によって約0.28 MPa (40 psi) で加圧し、室温で終夜攪拌した。反応完結を確実にするため、追加の  $\text{PtO}_2$  (3.2 g、14 mmol) を加え、加圧された混合物を加熱して50 として1時間経過させた。混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、シリカゲル上に吸収させ、300 mL 焼結ガラス漏斗において約10.2から12.7 cm (4から5インチ) のシリカ層の頂部に乗せた。取得物を15%ジエチルエーテル/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶離し、濾液を減

30

40

50

圧下に濃縮し、残留物を沸騰ヘキサンで磨砕した。追加の生成物を濾液濃縮時に回収し、それについて10%ジエチルエーテル/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィー精製を行った。適切な分画を回収し、濃縮し、沸騰ヘキサンで磨砕した。ラベンダー固体の二つのロットを合わせて、標題化合物を得た(100g、収率57%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO) 9.02(b s、1H)、8.11(s、1H)、7.63-7.54(m、1H)、6.74(d、J=9.1、1H)、3.42-3.37(m、4H)、1.57-1.49(m、6H)、1.45(s、1H)。

## 【0864】

## 実施例144C

6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-アミン・2塩酸塩

実施例144Bからの生成物(1.00g、3.62mmol)を4M塩酸(10mL、40mmol)にゆっくり加え、室温で撹拌した。終夜撹拌後、エーテルを加え、固体を濾過した。真空乾燥機で乾燥させて、白色固体を得た(0.817g; 84%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 1.77(s、6H)、3.65(s、4H)、7.41(d、J=9.8Hz、1H)、7.70(d、J=2.6Hz、1H)、7.79(dd、J=2.7、9.8Hz、1H)。

## 【0865】

## 実施例144D

5-(2,5-ビス(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル)-1H-ピロール-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリジン

実施例138Bからの生成物(0.20g、0.28mmol)および実施例144Cからの生成物(0.11g、0.42mmol)のトルエン(2.8mL)中溶液に、TFA(22μL、0.28mmol)を加えた。混合物を110で3時間撹拌した。冷却された混合物にTFA(0.5mL)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。溶媒を減圧下に除去し、ジエチルエーテルで磨砕し、乾燥させて、TFA塩としての所望の化合物0.31gを得た。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>; 400MHz): 9.78(br s、2H)、7.84(d、J=2.71Hz、1H)、7.75(s、2H)、7.67(AA XX、J=8.34Hz、4H)、7.35(dd、J=9.11、2.71Hz、1H)、7.18(AA XX、J=8.46Hz、4H)、6.79(d、J=9.11Hz、1H)、6.53(s、2H)、4.79(見かけのt、J=7.81Hz、2H)、3.4-3.2(m、4H)、2.44-2.36(m、2H)、2.25-1.98(m、6H)、1.65-1.45(m、6H)。

## 【0866】

## 実施例144E

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-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

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(0.17g、0.89mmol)、1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-オール水和物(0.14g、0.89mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(0.16g、0.89mmol)のDMF(1.0mL)中溶液に4-メチルモルホリン(0.3mL、2.7mmol)を加えた。この混合物を室温で15分間撹拌し、実施例144Dからの生成物(0.31g、0.25mmol)および4-メチルモルホリン(0.2mL、1.8mmol)のDMF(0.7mL)中溶液に加えた。4時間撹拌後、この混合物に水を加え、固体を濾過によって回収し、水およびジエチルエーテルで洗浄した。残留物を60%THF/ヘキサンで溶

10

20

30

40

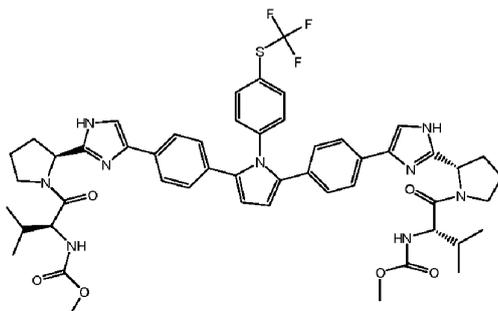
50

離を行うシリカゲルで精製して、標題化合物 100 mg を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO) 12.17 - 11.70 (m、2 H)、7.84 - 7.76 (m、1 H)、7.64 - 7.50 (m、4 H)、7.49 - 7.40 (m、2 H)、7.31 - 7.02 (m、7 H)、6.76 - 6.69 (m、1 H)、6.52 - 6.41 (m、2 H)、5.09 - 5.01 (m、2 H)、4.04 (t、J = 8.3、2 H)、3.83 - 3.71 (m、4 H)、3.53 (s、6 H)、3.50 - 3.44 (m、4 H)、2.18 - 2.04 (m、4 H)、2.03 - 1.86 (m、6 H)、1.61 - 1.46 (m、6 H)、0.90 - 0.79 (m、12 H)。MS (ESI; M + H) m/z = 965。

【0867】

【化404】

10



20

(実施例 145)

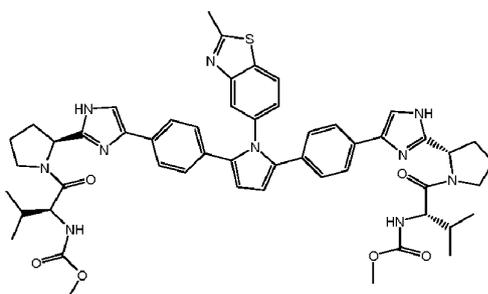
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[5-(4-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1-{4-[ (トリフルオロメチル)スルファニル]フェニル}-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

実施例 138 B および 4-(トリフルオロメチルチオ)アニリンを、実施例 139 A および 138 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (19 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) 12.18 - 11.65 (m、2 H)、7.73 - 7.63 (m、2 H)、7.60 - 7.48 (m、4 H)、7.45 - 7.39 (m、2 H)、7.31 - 7.15 (m、4 H)、7.06 - 6.92 (m、4 H)、6.58 - 6.46 (m、2 H)、5.08 - 5.00 (m、2 H)、4.03 (t、J = 8.4、2 H)、3.85 - 3.69 (m、4 H)、3.53 (s、6 H)、2.23 - 1.79 (m、10 H)、0.93 - 0.77 (m、12 H)。MS (ESI; M + H) m/z = 981。

30

【0868】

【化405】



40

(実施例 146)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[5-(4-{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

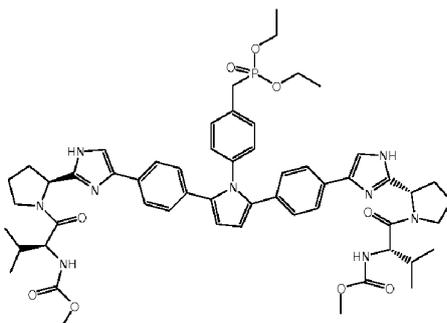
50

ロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) - 1 - ( 2 - メチル - 1 , 3 - ベンゾチアゾール - 5 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル } フェニル } - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル } カーバメート

実施例 138B および 2 - メチルベンゾ [ d ] チアゾール - 5 - アミン・2 塩酸塩を、実施例 139A および 138D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た ( 19 mg ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - D6 ) 12.04 - 11.63 ( m、2 H )、8.02 - 6.85 ( m、15 H )、6.58 - 6.45 ( m、2 H )、5.07 - 4.96 ( m、2 H )、4.02 ( t、J = 8.4、2 H )、3.86 - 3.67 ( m、4 H )、3.53 ( s、6 H )、2.75 ( s、3 H )、2.21 - 1.78 ( m、10 H )、0.93 - 0.76 ( m、12 H )。MS ( ESI ; M + H ) m / z = 952。

【 0869 】

【 化 406 】



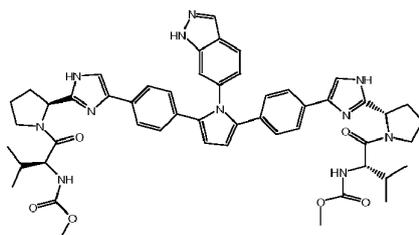
( 実施例 147 )

( 4 - { 2 , 5 - ビス [ 4 - ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - ( メトキシカルボニル ) - L - パリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 1 H - ピロール - 1 - イル } ベンジル ) ホスホン酸ジエチル

実施例 138B および 4 - アミノベンジルホスホン酸ジエチルを、実施例 139A および 138D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。  $^1\text{H NMR}$  ( 400 MHz、DMSO - D6 ) 12.19 - 11.63 ( m、2 H )、7.56 - 7.44 ( m、4 H )、7.42 - 7.34 ( m、2 H )、7.32 - 7.10 ( m、4 H )、7.10 - 6.91 ( m、6 H )、6.53 - 6.40 ( m、2 H )、5.10 - 4.98 ( m、2 H )、4.03 ( t、J = 8.4、2 H )、3.91 - 3.67 ( m、8 H )、3.53 ( s、6 H )、3.23 ( d、J = 21.8、2 H )、2.22 - 1.80 ( m、10 H )、1.15 - 1.04 ( m、6 H )、0.92 - 0.77 ( m、12 H )。MS ( ESI ; M + H ) m / z = 1031。

【 0870 】

【 化 407 】



( 実施例 148 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ 1 - ( 1 H - インダゾール - 6 - イル ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール -

10

20

30

40

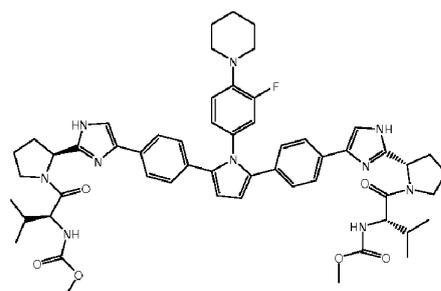
50

4 - イル } フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル } フェニル } - 1 H - 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 138B および 1H - イミダゾール - 6 - アミンを、実施例 139A および 138D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (24 mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) 13.08 - 12.99 (m、1H)、12.05 - 11.62 (m、2H)、8.13 - 8.04 (m、1H)、7.74 - 7.66 (m、1H)、7.54 - 7.42 (m、4H)、7.41 - 7.34 (m、2H)、7.31 - 7.09 (m、3H)、7.05 - 6.77 (m、5H)、6.58 - 6.47 (m、2H)、5.06 - 4.97 (m、2H)、4.02 (t、J = 8.4、2H)、3.83 - 3.66 (m、4H)、3.53 (s、6H)、2.20 - 1.78 (m、10H)、0.89 - 0.76 (m、12H)。MS (ESI; M + H) m/z = 921。

【0871】

【化408】



(実施例 149)

メチル [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 4 - (4 - { 1 - [ 3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル ] - 5 - (4 - { 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 ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル { フェニル ) - 1 H - 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 138B および 3 - フルオロ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) アニリンを、実施例 139A および 138D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D6) 12.15 - 11.69 (m、2H)、7.62 - 7.49 (m、4H)、7.48 - 7.39 (m、2H)、7.32 - 7.15 (m、2H)、7.12 - 6.77 (m、7H)、6.52 - 6.42 (m、2H)、5.08 - 4.99 (m、2H)、4.04 (t、J = 8.4、2H)、3.84 - 3.70 (m、4H)、3.53 (s、6H)、3.01 - 2.89 (m、4H)、2.19 - 1.82 (m、10H)、1.68 - 1.43 (m、6H)、0.92 - 0.75 (m、12H)。MS (ESI; M + H) m/z = 982。

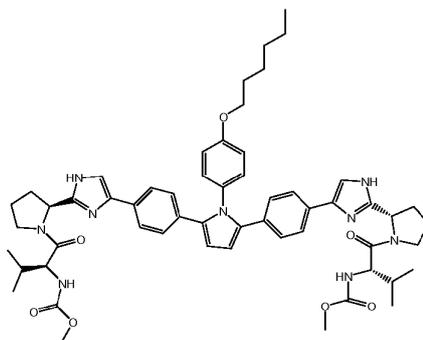
【0872】

10

20

30

【化409】



10

(実施例150)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(ヘキシルオキシ)フェニル]-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-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

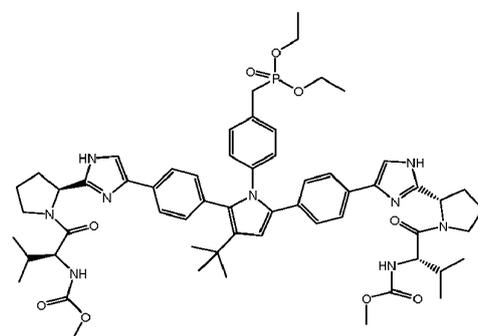
実施例138Bおよび4-(ヘキシルオキシ)アニリンを、実施例139Aおよび138Dの方法を用いて処理して、標題化合物を得た(15mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.12-11.67(m, 2H)、7.59-7.48(m, 4H)、7.45-7.39(m, 2H)、7.30-7.13(m, 2H)、7.08-6.96(m, 6H)、6.90-6.83(m, 2H)、6.52-6.42(m, 2H)、5.07-5.01(m, 2H)、4.04(t, J=8.5, 2H)、3.92(t, J=6.4, 2H)、3.83-3.70(m, 4H)、3.53(s, 6H)、2.19-1.83(m, 10H)、1.73-1.63(m, 2H)、1.45-1.21(m, 6H)、0.92-0.77(m, 15H)。MS(ESI; M+H) m/z = 981。

20

【0873】

30

【化410】



40

(実施例151)

(4-{3-tert-ブチル-2,5-ビス[4-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-イミダゾール-4-イル)フェニル]-1H-ピロール-1-イル}ベンジル)ホスホン酸ジエチル

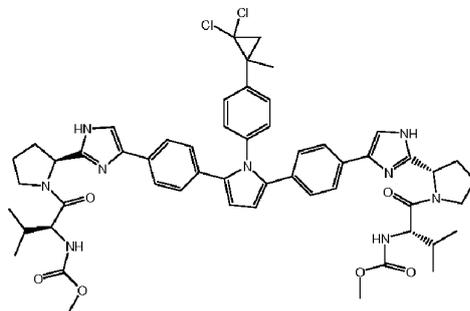
標題化合物を、実施例147からの別の生成物として生成した。生成物の混合物を、0%から5%メタノール/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶媒勾配で溶離するシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 11.68(d, J=13.5, 2H)、7.55-7.39(m, 5H)、7.37-7.23(m, 3H)、7.21-6.90(m, 8H)、6.43(s, 1H)

50

、 5.07 - 4.99 (m、2H)、4.06 - 3.97 (m、2H)、3.83 - 3.58 (m、8H)、3.53 (s、6H)、3.07 (d、J = 21.5、2H)、2.20 - 1.81 (m、10H)、1.15 (s、9H)、0.98 (t、J = 7.0、6H)、0.90 - 0.78 (m、12H)。MS (ESI; M+H) m/z = 1087。

【0874】

【化411】



10

(実施例152)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピル)フェニル]-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル}フェニル)-1H-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

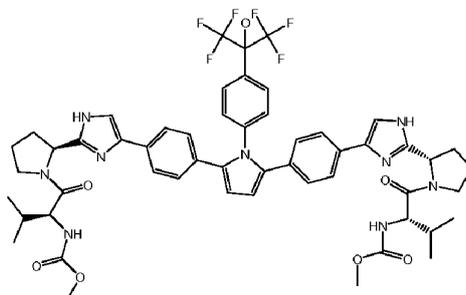
20

実施例138Bおよび4-(2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピル)アニリンを、実施例139Aおよび138Dの方法を用いて処理して、標題化合物を得た(36g)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) 12.18-11.68(m、2H)、7.55-7.42(m、4H)、7.41-7.22(m、6H)、7.17-6.90(m、6H)、6.57-6.44(m、2H)、5.08-5.00(m、2H)、4.03(t、J = 8.3、2H)、3.86-3.69(m、4H)、3.53(s、6H)、2.22(t、J = 8.5、1H)、2.18-1.81(m、10H)、1.79-1.72(m、1H)、1.65(s、3H)、0.92-0.77(m、12H)。MS(ESI; M+H) m/z = 1003。

30

【0875】

【化412】



40

(実施例153)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル]-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル}フェニル)-1H-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138Bおよび2-(4-アミノフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサ

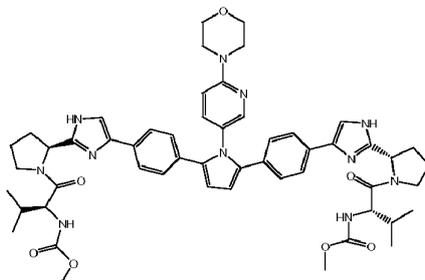
50

フルオロプロパン - 2 - オールを、実施例 1 3 9 A および 1 3 8 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た ( 4 5 m g ) 。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6 ) 1 2 . 0 8 - 1 1 . 7 1 ( m 、 2 H ) 、 8 . 8 0 ( s 、 1 H ) 、 8 . 0 1 - 7 . 3 7 ( m 、 8 H ) 、 7 . 3 3 - 7 . 1 3 ( m 、 4 H ) 、 7 . 0 6 - 6 . 8 9 ( m 、 4 H ) 、 6 . 5 7 - 6 . 4 7 ( m 、 2 H ) 、 5 . 0 3 ( d 、 J = 6 . 8 、 2 H ) 、 4 . 0 3 ( t 、 J = 8 . 4 、 2 H ) 、 3 . 7 7 ( d 、 J = 6 . 2 、 4 H ) 、 3 . 5 3 ( s 、 6 H ) 、 2 . 2 1 - 1 . 8 0 ( m 、 1 0 H ) 、 0 . 9 2 - 0 . 7 6 ( m 、 1 2 H ) 。 MS ( E S I ; M + H ) m / z = 1 0 4 7 。

【 0 8 7 6 】

【 化 4 1 3 】

10



( 実施例 1 5 4 )

20

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) - 1 - [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル { フェニル } - 1 H - 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 5 4 A

4 - ( 5 - ニトロピリジン - 2 - イル ) モルホリン

ピペリジンに代えてモルホリンを用い、実施例 1 4 4 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。

30

【 0 8 7 7 】

実施例 1 5 4 B

6 - モルホリノピリジン - 3 - アミン

5 0 0 m L S S 圧力瓶において、実施例 1 5 4 A からの生成物 ( 1 2 . 5 、 5 9 . 5 m m o l ) の T H F ( 1 5 0 m L ) 中溶液に R a - N i 2 8 0 0 、 水スラリー ( 1 2 . 5 g 、 2 1 2 m m o l ) を加えた。混合物を加圧し ( H <sub>2</sub> 、 約 0 . 2 1 M P a ( 3 0 p s i ) ) 、 室温で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た。

【 0 8 7 8 】

実施例 1 5 4 C

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) - 1 - [ 6 - ( モルホリン - 4 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル { フェニル } - 1 H - 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

40

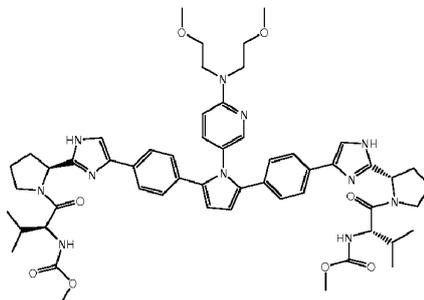
実施例 1 3 8 B および実施例 1 5 4 B を、実施例 1 3 9 A および 1 3 8 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。  $^1\text{H}$  NMR ( 4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6 ) 1 2 . 1 6 - 1 1 . 6 9 ( m 、 2 H ) 、 7 . 8 9 - 7 . 8 0 ( m 、 1 H ) 、 7 . 6 3 - 7 . 5 0 ( m 、 4 H ) 、 7 . 5 0 - 7 . 4 0 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 9 - 7 . 0 2 ( m 、 7 H ) 、 6 . 8 0 - 6 . 7 1 ( m 、 1 H ) 、 6 . 5 2 - 6 . 4 1 ( m 、 2 H ) 、 5 . 1 0 - 5 . 0

50

0 (m、2 H)、4.04 (t、J = 8.7、2 H)、3.85 - 3.72 (m、4 H)、3.69 - 3.59 (m、4 H)、3.53 (s、6 H)、3.45 - 3.37 (m、4 H)、2.20 - 1.82 (m、10 H)、0.94 - 0.77 (m、12 H)。MS (ESI; M + H) m/z = 967。

【0879】

【化414】



10

(実施例155)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-{6-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル})-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

20

実施例155A

N,N-ビス(2-メトキシエチル)-5-ニトロピリジン-2-アミン

ピペリジンに代えてビス(2-メトキシエチル)アミンを用い、実施例144A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。

【0880】

実施例155B

N2,N2-ビス(2-メトキシエチル)ピリジン-2,5-ジアミン

実施例155Aを、実施例154Bの方法を用いて処理して、標題化合物を得た。

30

【0881】

実施例155C

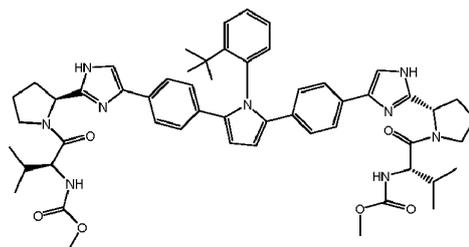
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-{6-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]ピリジン-3-イル})-5-(4-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル{フェニル}-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

実施例138Bおよび実施例155Bを、実施例139Aおよび138Dの方法を用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) 12.17 - 11.67 (m、2 H)、7.86 - 7.77 (m、1 H)、7.63 - 7.49 (m、4 H)、7.49 - 7.38 (m、2 H)、7.34 - 7.20 (m、3 H)、7.20 - 7.03 (m、4 H)、6.64 - 6.56 (m、1 H)、6.52 - 6.40 (m、2 H)、5.09 - 5.00 (m、2 H)、4.04 (t、J = 8.2、2 H)、3.84 - 3.69 (m、4 H)、3.65 - 3.57 (m、4 H)、3.53 (s、6 H)、3.47 - 3.40 (m、4 H)、3.21 (s、6 H)、2.20 - 1.84 (m、10 H)、0.84 (m、12 H) MS (ESI、M + H) m/z = 1013。

40

【0882】

## 【化 4 1 5】



(実施例 1 5 6)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[1-(2-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル]フェニル}-1H-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

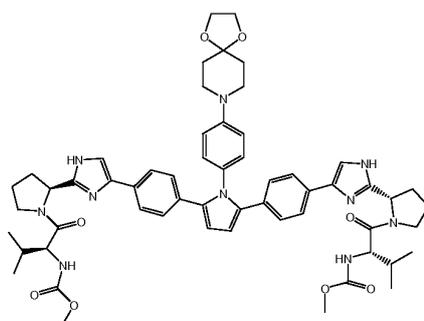
10

実施例 1 3 8 B および 2-tert-ブチルアニリンを、実施例 1 3 9 A および 1 3 8 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(10 mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.07-11.64(m、2H)、7.61-7.11(m、12H)、7.06-6.93(m、4H)、6.65-6.49(m、2H)、5.08-4.97(m、2H)、4.04(t、J=7.2、2H)、3.82-3.69(m、4H)、3.53(s、6H)、2.17-1.83(m、10H)、0.92-0.77(m、21H)。MS(ESI、M+H)m/z=937。

20

## 【0 8 8 3】

## 【化 4 1 6】



30

(実施例 1 5 7)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[4-(4-{1-[4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デク-8-イル)フェニル]-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1H-ピロール-2-イル{フェニル)-1H-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

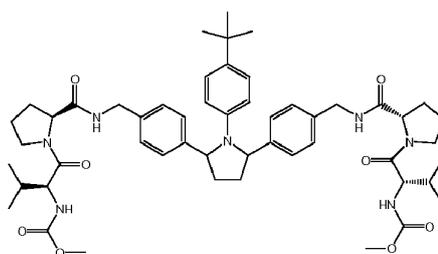
40

実施例 1 3 8 B および 4-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)アニリンを、実施例 1 3 9 A および 1 3 8 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(156 mg)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 12.06-11.65(m、2H)、7.59-7.46(m、4H)、7.44-7.36(m、2H)、7.30-7.13(m、2H)、7.09-6.96(m、4H)、6.90(p、4H)、6.53-6.39(m、2H)、5.08-4.98(m、2H)、4.04(t、J=8.4、2H)、3.90(s、4H)、3.86-3.71(m、4H)、3.53(s、6H)、3.29-3.20(m、4H)、2.19-1.83(m、10H)、1.73-1.64(m、4H)、0.93-0.77(m、12H)。MS(ESI; M+H)m/z=1022。

50

【 0 8 8 4 】

【 化 4 1 7 】



( 実施例 1 5 8 )

ジメチル ( [ 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ピス { ベンゼン - 4 , 1 - ジイルメタン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

実施例 1 5 8 A

4 , 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジ ベンゾニトリル

実施例 4 2 C ( 2 . 0 g 、 3 . 9 m m o l ) およびシアン化銅 ( I ) ( 1 . 0 4 7 g 、 1 1 . 6 9 m m o l ) の DMF ( 1 9 m L ) 中溶液をマイクロ波において 1 6 0 ° で 7 時間加熱した。その後、混合物を水 ( 7 0 0 m L ) に投入し、濃水酸化アンモニウム ( 4 0 m L ) を加え、溶液を EtOAc で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー ( シリカゲル、EtOAc / ヘキサン ) によって精製して、標題化合物 1 . 2 3 g ( 7 8 % ) を得た。MS ( ESI ) m / z 4 0 6 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 8 5 】

実施例 1 5 8 B

4 , 4 - ( 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ピ ス ( 4 , 1 - フェニレン ) ジメタンアミン

実施例 1 5 8 A ( 0 . 6 3 g 、 1 . 5 5 4 m m o l ) の THF ( 2 1 m L ) 中溶液に水素化リチウムアルミニウム ( 0 . 2 3 6 g 、 6 . 2 1 m m o l ) を加え、室温で 2 0 分間、7 0 ° で 1 時間攪拌した。混合物を氷浴で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、次に EtOAc による抽出を行い、有機層をロッシェル溶液で抽出した。有機溶液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。MS ( ESI ) m / z 4 1 4 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 8 8 6 】

実施例 1 5 8 C

ジメチル ( [ 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ] ピ ス { ベンゼン - 4 , 1 - ジイルメタン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

DMSO ( 3 m L ) 中の実施例 1 5 8 B からの生成物 ( 4 5 m g 、 0 . 1 0 9 m m o l ) 、実施例 3 7 B からの生成物 ( 6 2 . 2 m g 、 0 . 2 2 8 m m o l ) および HATU ( 9 1 m g 、 0 . 2 3 9 m m o l ) にヒューニツヒ塩基 ( 0 . 0 9 5 m L 、 0 . 5 4 4 m m o l ) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を水とジクロロメタンとの間で分配し、有機層を MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュ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 ) による精製によって、標題化合物 5 5 m g ( 5 5 % ) を立体異性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z 、 DMSO - D<sub>6</sub> ) ppm 8 . 1 1 ( m 、 2 H ) 、 7 . 0 8 ( s 、 2 H ) 、 6 . 9 5 ( m 、 8 H ) 、 6 . 7 4 ( d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H ) 、 5 . 9 7 ( d 、 J = 8

10

20

30

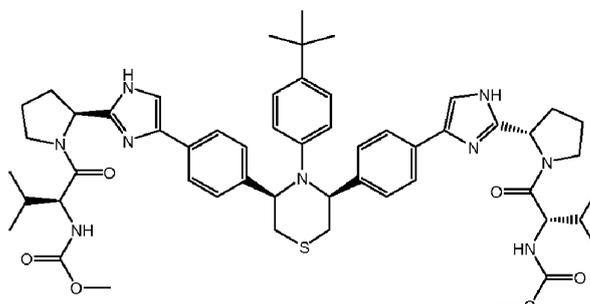
40

50

. 7 Hz、2 H)、5.01 (m、2 H)、4.15 (m、4 H)、4.05 (m、4 H)、3.80 (m、2 H)、3.31 (s、6 H)、2.40 (m、2 H)、1.90 (m、2 H)、1.85 (m、4 H)、1.80 (m、4 H)、0.95 (s、9 H)、0.70 (m、2 H)、0.65 (m、12 H); MS (ESI) m/z 923 (M+H)<sup>+</sup>。

【0887】

【化418】



10

(実施例159)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (3S,5R)-4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)チオモルホリン-3-イル]フェニル}-1H-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

20

実施例159A

2,2-チオビス(1-(4-プロモフェニル)エタノン)

2-プロモ-1-(4-プロモフェニル)エタノン(27.8g、100mmol)の溶液をアセトンに溶かし、溶液を氷浴で冷却し、水(100mL)に溶かした硫化ナトリウム・10水和物(12.01g、50mmol)を45分間の時間をかけて滴下した。得られた溶液をさらに2時間室温で攪拌し、反応液中で生成した固体を回収し、水と次にエタノールで洗浄し、真空乾燥機で乾燥して、標題化合物18.5g(43%)を得た。

30

【0888】

実施例159B

2,2-チオビス(1-(4-プロモフェニル)エタノール)

実施例159A(5.0g、11.68mmol)のエタノール(78mL)中溶液に水素化ホウ素ナトリウム(0.972g、25.7mmol)を少量ずつ加え、混合物を室温で20分間攪拌した。その後、溶液を濃縮し、1N塩酸水溶液(100mL)を加え、EtOAcで抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物としての無色固体5.05g(100%)を得た。

40

【0889】

実施例159C

N,N-(2,2-チオビス(1-(4-プロモフェニル)エタン-2,1-ジイル))ビス(4-tert-ブチルアニリン)

実施例159B(5.05g、11.68mmol)のTHF(145mL)およびジクロロメタン(145mL)中溶液に、トリエチルアミン(4.86mL、35.1mmol)を加え、混合物を氷浴で冷却した。この溶液に、メタンスルホニルクロライド(2.276mL、29.2mmol)を滴下し、次に0でさらに30分間攪拌し、次に室温で濃縮して残留物を得た。得られた残留物をDMF(39mL)に溶かし、次に4-tert-ブチルアニリン(18.62mL、117mmol)を添加し、混合物を50で5時間加熱した。その後、1N塩酸水溶液を加え、次にEtOAcによる抽出を行った

50

。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、0%から30% EtOAc / ヘキサン）による精製によって、標題化合物 2.67 g (42%) を得た。

【0890】

実施例 159D

3, 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) チオモルホリン

実施例 159C (350 mg、0.504 mmol) のトルエン (5 mL) 中溶液に、真空乾燥機において3時間にわたって180 で加熱することで脱水しておいたシリカゲル (1.0 g) およびトリフルオロメタンスルホン酸 (0.045 mL、0.504 mmol) を加え、100 で3時間加熱した。冷却して室温とした後、ジクロロメタンを加え、濾過によってシリカゲルを除去し、溶液を半飽和重炭酸ナト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、異性体の混合物としての標題化合物 220 mg (80%) を得た。MS (ESI) m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>。

10

【0891】

実施例 159E

4 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 3, 5 - ビス ( 4 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) チオモルホリン

実施例 159D の生成物 (200 mg、0.367 mmol) を、実施例 42D に記載の方法を用いて処理して、異性体の混合物としての標題化合物 105 mg (45%) を得た。MS (ESI) m/z 640 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【0892】

実施例 159F

2, 2 - ( 4, 4 - ( 4, 4 - ( 4 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) チオモルホリン - 3, 5 - ジイル ) ビス ( 4, 1 - フェニレン ) ) ビス ( 1H - イミダゾール - 4, 2 - ジイル ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2S, 2S ) - tert - ブチル

実施例 159E の生成物 (190 mg、0.297 mmol) および実施例 26D からの生成物 (282 mg、0.891 mmol) を、実施例 42E に記載の方法を用いて処理して、異性体の混合物としての標題化合物 110 mg (43%) を得た。MS (ESI) m/z 859 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0893】

実施例 159G

4 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 3, 5 - ビス ( 4 - ( 2 - ( (S) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1H - イミダゾール - 4 - イル ) フェニル ) チオモルホリン

実施例 159F の生成物 (110 mg、0.128 mmol) に、ジメトキシエタン (5 mL) および 4 N 塩酸 / ジオキサン溶液 (5 mL) を加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物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、立体異性体の混合物としての標題化合物 12 mg (14%) を得た。MS (ESI) m/z 658 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0894】

実施例 159H

メチル { ( 2S ) - 1 - [ ( 2S ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 3S, 5R ) - 4 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 4 - { 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 - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) チオモルホリン - 3 - イル ] フェニル } - 1H - 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

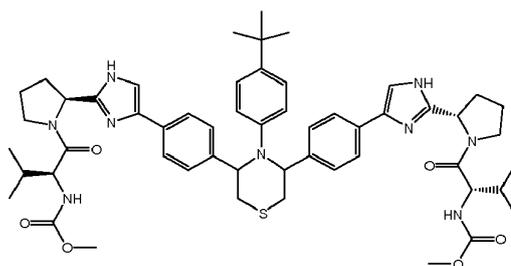
DMSO (0.5 mL) 中の実施例 159G からの生成物 (10 mg、0.015 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (5.86 m

50

g、0.033 mmol) および HATU (12.71 mg、0.033 mmol) に、  
 ビューニツヒ塩基 (0.013 mL、0.076 mmol) を加え、反応混合物を室温で  
 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水とジクロロメタンとの間で分配し、有機層を MgSO<sub>4</sub>  
 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物をメタノール (5 mL) に再溶解させ、  
 炭酸カリウム (50 mg) を加え、室温で 20 分間攪拌し、固体を濾過によって除去し、  
 濾液を濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、0% から 10% メタノール/ジクロロ  
 ロメタン) によって精製して、標題化合物 7 mg (47%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (4  
 00 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 11.65 (m、2H)、7.47 (m、2H)  
 、7.32 (m、4H)、7.23 (m、4H)、6.85 (m、4H)、5.02 (m  
 、2H)、4.38 (m、2H)、4.02 (m、2H)、3.75 (m、4H)、3.  
 52 (s、6H)、3.10 (m、2H)、2.66 (m、2H)、2.08 (m、4H  
 )、1.91 (m、4H)、0.97 (s、9H)、0.82 (m、12H); MS (ESI) m/z 973 (M+H)<sup>+</sup>。

【0895】

【化419】



(実施例 160)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (3S, 5S)-4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)チオモルホリン-3-イル]フェニル}-1H-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}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (3R, 5R)-4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)チオモルホリン-3-イル]フェニル}-1H-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

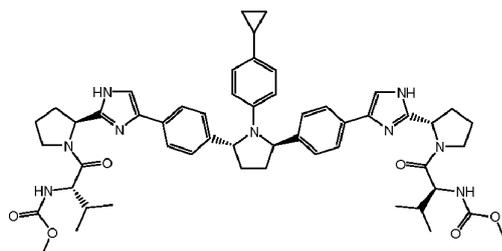
トルエン (3 mL)、エタノール (3 mL) および 1N 重炭酸ナトリウム水溶液 (0.469 mL、4.69 mmol) の混合物中の実施例 159E からの生成物 (100 mg、0.156 mmol)、実施例 126G からの生成物 (146 mg、0.391 mmol) および [1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (25.5 mg、0.031 mmol) について、窒素ガスを溶液に 10 分間吹き込み、80 °C で 18 時間加熱した。溶液を冷却して室温とし、水 (20 mL) を加え、ジクロロメタン (50 mL) で抽出し、脱水し、濃縮し、残留物を 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、立体異性体の混合物としての標題化合物 8.5 mg (6%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 11.70 (bs、2H)、7.64 (m、4H)、7.45 (m、2H)、7.37 (m、4H)、7.28 (m、2H)、7.01 (m、2H)、6.46 (d、J = 8.7 Hz、2H)、5.38 (m、2H)、5.07 (m、2H)、4.03 (m、2H)、3.52 (s、6H)、3.10 (m、2H)、2.12 (m、4H)、1.91 (m



0.4 (m, 2H), 3.78 (m, 6H), 3.52 (s, 6H), 2.11 (m, 4H), 1.92 (m, 6H), 1.13 (s, 9H), 0.92 (m, 12H), MS (ESI) m/z 1005 (M+H)<sup>+</sup>.

【0899】

【化422】



10

(実施例162)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5R)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

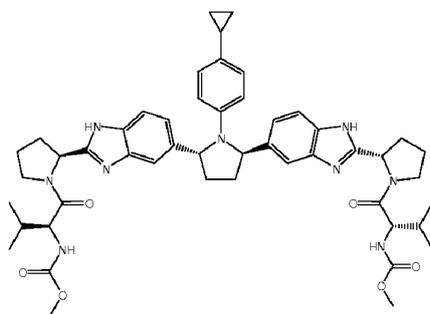
20

実施例95Bからの生成物を、ヘキサン/THF/メタノール(85/10/5)の混合物で溶離を行うキラルパックIBカラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの一つのものであった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.33-0.43(m, 2H) 0.65-0.72(m, 2H) 0.79-0.91(m, 12H) 1.56-1.64(m, 1H) 1.66-1.72(m, 2H) 1.84-2.03(m, 6H) 2.06-2.19(m, 4H) 3.53(s, 6H) 3.73-3.84(m, 4H) 4.04(t, J=8.35Hz, 2H) 5.06(dd, J=6.89, 3.09Hz, 2H) 5.14-5.23(m, 2H) 6.19(d, J=8.67Hz, 2H) 6.60-6.67(m, 2H) 7.09-7.31(m, 6H) 7.34-7.68(m, 6H) 11.62-12.11(m, 2H), MS(ESI+) m/z 924.6(M+H).

30

【0900】

【化423】



40

(実施例163)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

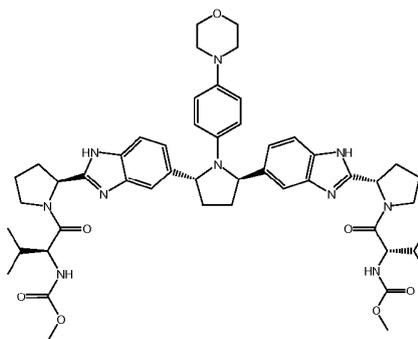
実施例109Cおよび4-シクロプロピルアニリンを、実施例113A(環化反応を室温で終夜実施)、113B、113C、28I(反応を50で3時間実施)、28Jお

50

よび 66E の方法を順次用いて処理して、標題化合物を固体として得た (122 mg)。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 0.32 - 0.39 (m, 2H) 0.63 - 0.69 (m, 2H) 0.77 - 0.90 (m, 12H) 1.53 - 1.61 (m, 1H) 1.66 - 1.74 (m, 2H) 1.86 - 2.04 (m, 8H) 2.14 - 2.23 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.78 - 3.87 (m, 4H) 4.00 - 4.07 (m, 2H) 5.10 - 5.18 (m, 2H) 5.31 - 5.39 (m, 2H) 6.22 (d,  $J = 8.67$  Hz, 2H) 6.57 - 6.65 (m, 2H) 7.00 - 7.07 (m, 2H) 7.16 - 7.32 (m, 4H) 7.36 (d,  $J = 8.13$  Hz, 1H) 7.44 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H) 11.97 - 12.27 (m, 2H)、MS (ESI+)  $m/z$  872.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0901】

【化424】



(実施例 164)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{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}-1-[4-(モルホリン-4-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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 109C および 4-モルホリノアニリンを、実施例 113A (環化反応は室温で終夜実施)、113B、113C、28I (反応を 50 で 2 時間実施)、28J および 28K の方法を順次用いて処理して、標題化合物を固体として得た (100 mg)。  
 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO- $D_6$ ) ppm 0.76 - 0.91 (m, 12H) 1.66 - 1.72 (m, 2H) 1.87 - 2.03 (m, 8H) 2.15 - 2.22 (m, 4H) 2.72 - 2.78 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.57 - 3.62 (m, 4H) 3.78 - 3.86 (m, 4H) 4.00 - 4.12 (m, 2H) 5.09 - 5.18 (m, 2H) 5.30 - 5.37 (m, 2H) 6.25 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H) 6.52 - 6.59 (m, 2H) 7.05 (t,  $J = 7.54$  Hz, 2H) 7.18 - 7.32 (m, 4H) 7.36 (d,  $J = 8.13$  Hz, 1H) 7.44 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H) 11.91 - 12.28 (m, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  917.5 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

【0902】

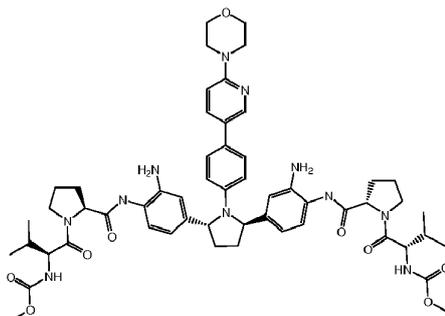
10

20

30

40

## 【化425】



10

(実施例165)

ジメチル(〔(2R, 5R) - 1 - { 4 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{(2 - アミノベンゼン - 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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル]})ビスカーバメート

実施例165A

(2R, 5R) - 2, 5 - ビス(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - ヨードフェニル)ピロリジン

実施例109C(3.34g、6.0mmol)および4 - ヨードアニリン(7.88g、36.0mmol)を、反応を室温で4日間進行させて実施例113Aの方法を用いて処理して、標題化合物(2.01g、57%)を黄色固体として得た。

20

【0903】

実施例165B

4 - (5 - (4 - ((2R, 5R) - 2, 5 - ビス(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)フェニル)ピリジン - 2 - イル)モルホリン

165Aからの生成物(1.869g、3.2mmol)、4 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 - イル)モルホリン(0.929g、3.20mmol)、リン酸カリウム(1.359g、6.40mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.029g、0.032mmol)および1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 6 - フェニル - 2, 4, 8 - トリオキサ - 6 - ホスファアダマンテ(phosphaadamante)(0.028g、0.096mmol)をTHF(18mL)/水(6mL)中で合わせた。混合物を窒素で15分間パーズし、室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン(20%から40%)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、標題化合物を固体として得た(1.01g、51%)。

30

【0904】

実施例165C

ジメチル(2S, 2S) - 1, 1 - ((2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (6 - モルホリノピリジン - 3 - イル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(2 - ニトロ - 4, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)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

40

実施例165Bからの生成物(683mg、1.10mmol)、実施例116Cからの生成物(895mg、3.30mmol)、炭酸セシウム(1004mg、3.08mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(60.4mg、0.066mmol)および(9, 9 - ジメチル - 9H - キサンテン - 4, 5 - ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)(115mg、0.198mmol)をジオキサ(15mL

50

）中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、100 で3時間攪拌した。混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン（1%から3%）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、標題化合物を固体として得た（631mg、53%）。

【0905】

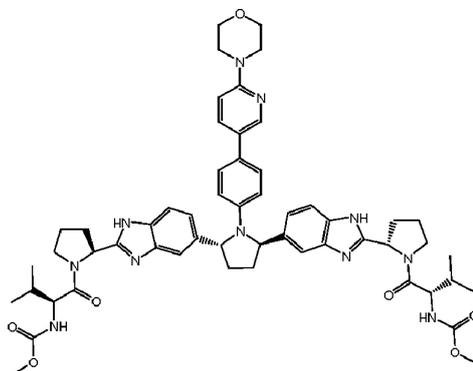
実施例165D

ジメチル（〔（2R, 5R）-1-〔4-〔6-（モルホリン-4-イル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕ピロリジン-2, 5-ジイル〕ビス{（2-アミノベンゼン-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〕}）ピスカーバメート

実施例165Cからの生成物（628mg、0.576mmol）およびRa-Ni2800（628mg）をTHF（40mL）中で合わせた。混合物を約0.21MPa（30psi）で4時間水素化した。混合物を濾過し、濾液を留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン（2%から5%）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（590g、99%）を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz、DMSO-D6）ppm 0.88（d、J=6.61Hz、6H）0.91（d、J=6.72Hz、6H）1.62-1.69（m、2H）1.82-2.04（m、8H）2.10-2.20（m、2H）2.52-2.56（m、2H）3.37-3.41（m、4H）3.52（s、6H）3.56-3.62（m、2H）3.65-3.70（m、4H）3.78-3.85（m、2H）3.98-4.07（m、2H）4.36-4.44（m、2H）4.87（s、4H）5.06（d、J=6.32Hz、2H）6.36（d、J=8.78Hz、2H）6.42（d、J=8.02Hz、2H）6.57（d、J=1.19Hz、2H）6.78（d、J=8.89Hz、1H）6.96（d、J=8.02Hz、2H）7.23（d、J=8.78Hz、2H）7.36（d、J=8.24Hz、2H）7.68（dd、J=8.78、2.49Hz、1H）8.27（d、J=2.49Hz、1H）9.24（s、2H）；MS（ESI+）m/z 1030.6（M+H）<sup>+</sup>。

【0906】

【化426】



（実施例166）

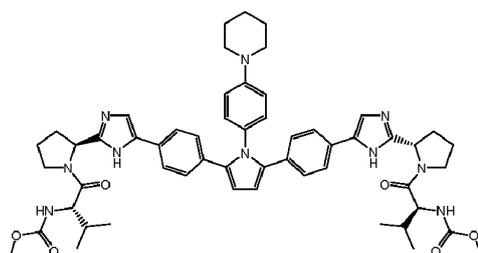
メチル{（2S）-1-〔（2S）-2-〔5-〔（2R, 5R）-5-〔2-〔（2S）-1-〔（2S）-2-〔（メトキシカルボニル）アミノ〕-3-メチルブタノイル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-イル〕-1-〔4-〔6-（モルホリン-4-イル）ピリジン-3-イル〕フェニル〕ピロリジン-2-イル〕-1H-ベンズイミダゾール-2-イル〕ピロリジン-1-イル〕-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

実施例165Dからの生成物（520g、0.505mmol）および酢酸（0.087mL、1.514mmol）をトルエン（10mL）中で合わせた。混合物を50 で

4時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を、メタノール/ジクロロメタン(2%から5%)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(309mg、62%)を固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.73-0.90(m、12H) 1.70-1.76(m、2H) 1.84-2.05(m、8H) 2.14-2.21(m、2H) 2.55-2.60(m、2H) 3.34-3.39(m、4H) 3.53(s、6H) 3.62-3.69(m、4H) 3.75-3.87(m、4H) 4.02-4.08(m、2H) 5.06-5.17(m、2H) 5.40-5.47(m、2H) 6.40(d、J=8.67Hz、2H) 6.75(d、J=8.89Hz、1H) 7.02-7.20(m、4H) 7.25(s、1H) 7.28(d、J=8.46Hz、2H) 7.34(s、1H) 7.39(d、J=8.13Hz、1H) 7.47(d、J=8.24Hz、1H) 7.60(d、J=8.60Hz、1H) 8.21(s、1H) 11.96-12.11(m、2H); MS(E<sup>+</sup>) m/z 994.5(M+H)<sup>+</sup>。

【0907】

【化427】



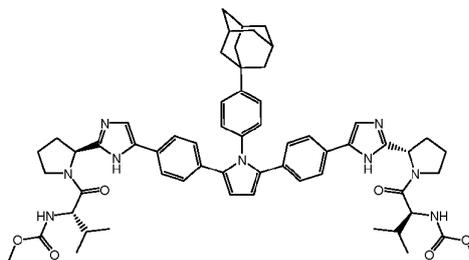
(実施例167)

メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{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-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-[4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-1H-ピロール-2-イル{フェニル}-1H-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26Eおよび4-ピペリジノアニリン(Maybridge)を、実施例26F、26G、74C、19Dおよび74Eの方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た(106mg)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.83(d、J=6.73Hz、6H) 0.87(d、J=6.73Hz、6H) 1.50-1.62(m、6H) 1.90-2.15(m、10H) 3.13(m、4H) 3.53(s、6H) 3.77(m、4H) 4.04(m、2H) 5.04(m、2H) 6.47(m、2H) 6.80-7.35(m、10H) 7.42(m、2H) 7.53(m、4H) 11.73(s、2H)。

【0908】

【化428】



(実施例168)

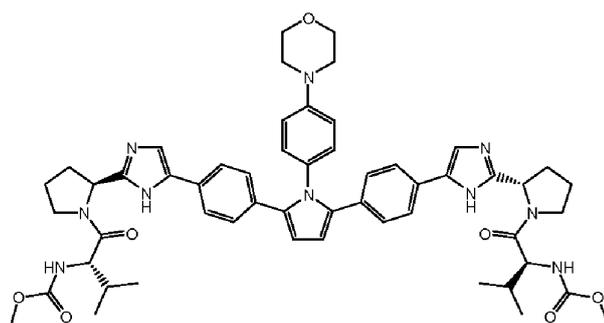
メチル[(2S)-1-{(2S)-2-[5-(4-{5-(4-{2-[(2S)-

- 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 H - イミダゾール - 5 - イル } フェニル ) - 1 - [ 4 - ( トリシクロ [ 3 . 3 . 1 . 1 ~ 3 , 7 ~ ] デク - 1 - イル ) フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル { フェニル ) - 1 H - 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 26 E および 4 - ( 1 - アダマンタニル ) アニリン塩酸塩 ( Enamine ) を、実施例 26 F、26 G、74 C、19 D および 74 E の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た ( 320 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、メタノール - D4 ) 0 . 91 ( m、12 H ) 1 . 75 - 2 . 35 ( m、25 H ) 3 . 64 ( s、6 H ) 3 . 84 ( m、2 H ) 4 . 00 ( m、2 H ) 4 . 20 ( m、2 H ) 5 . 12 ( m、2 H ) 6 . 48 ( s、2 H ) 7 . 02 ( m、6 H ) 7 . 31 ( m、4 H ) 7 . 46 ( m、6 H ) 7 . 72 ( d、J = 8 . 13 Hz、1 H ) 7 . 82 ( d、J = 8 . 24 Hz、1 H )。

【 0909 】

【 化 429 】



( 実施例 169 )

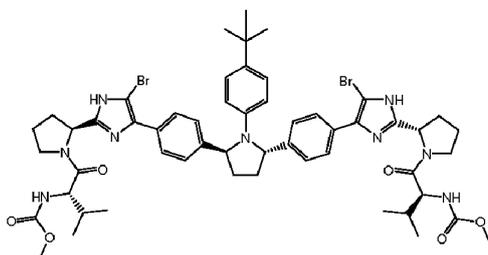
メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 5 - ( 4 - { 5 - ( 4 - { 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 5 - イル { フェニル ) - 1 - [ 4 - ( モルホリン - 4 - イル ) フェニル ] - 1 H - ピロール - 2 - イル { フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル ]

カーバメート

実施例 26 E および 4 - モルホリノアニリン ( アルドリッチ ) を、実施例 26 F、26 G、74 C、19 D および 74 E の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た ( 133 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz、DMSO - D6 ) 0 . 83 ( d、J = 6 . 83 Hz、6 H ) 0 . 87 ( d、J = 6 . 61 Hz、6 H ) 1 . 88 - 2 . 17 ( m、10 H ) 3 . 11 ( m、4 H ) 3 . 53 ( s、6 H ) 3 . 70 - 3 . 80 ( m、8 H ) 3 . 97 - 4 . 08 ( m、2 H ) 5 . 04 ( m、2 H ) 6 . 41 - 6 . 51 ( m、2 H ) 6 . 84 - 7 . 35 ( m、10 H ) 6 . 93 - 7 . 02 ( m、6 H ) 11 . 71 - 12 . 03 ( m、2 H )。

【 0910 】

【 化 430 】



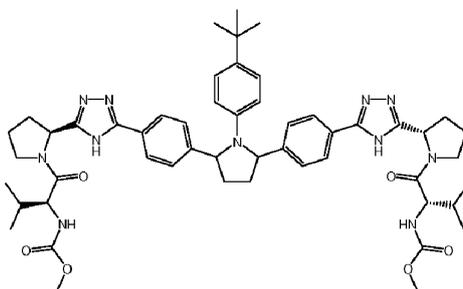
( 実施例 170 )

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-プロモ-4-{4-[ (2S,5S)-5-(4-{5-プロモ-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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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44(0.100g、0.106mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中溶液に室温でN-プロモコハク酸イミド(0.019mL、0.223mmol)を加えた。15分後、反応液を飽和NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー(0%から4%MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の1%勾配溶離;12gカラム)によって精製して、標題化合物60mg(51%)を明黄色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 0.8(d、J=6.61Hz、6H)0.87(d、J=6.56Hz、6H)1.11(s、9H)1.72-1.75(m、2H)1.87-1.98(m、7H)2.10-2.15(m、5H)3.53(s、6H)3.70-3.75(m、4H)4.00-4.06(m、2H)4.96-5.00(m、2H)5.27-5.35(m、2H)6.24(d、J=8.78Hz、2H)6.97(d、J=8.78Hz、2H)7.24-7.35(m、6H)7.60-7.65(m、4H)12.41(m、2H)。

【0911】

【化431】



(実施例171)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-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171A

4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジ安息香酸ジメチル

実施例42C(0.5g、0.974mmol)、Et<sub>3</sub>N(0.407mL、2.92mmol)および[1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(71.3mg、0.097mmol)のメタノール(20mL)中混合物を、24時間にわたり100で一酸化炭素ガス(60psi)の雰囲気とした。混合物をセライトで濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、25%EtOA

c / ヘキサン) による精製によって、標題化合物 396 mg (86%) を得た。MS (ESI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【0912】

## 実施例 171B

4,4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2,5 - ジイル) ジベンゾヒドラジド

実施例 171A (350 mg、0.742 mmol) およびヒドラジン (0.140 μL、4.45 mmol) のメタノール (10 mL) 中混合物を 72 時間還流した。混合物を濃縮して、標題化合物 350 mg を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI) m/z 472 (M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0913】

## 実施例 171C

2,2 - (5,5 - (4,4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2,5 - ジイル) ビス(4,1 - フェニレン)) ビス(4H - 1,2,4 - トリアゾール - 5,3 - ジイル)) ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S,2 S) - tert - ブチル

実施例 171B (105 mg、0.223 mmol)、(S) - 1 - N - Boc - 2 - シアノ - ピロリジン (175 mg、0.891 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.23 mg、0.067 mmol) の n - ブタノール (0.5 mL) 中混合物をマイクロ波で加熱して 150 °C として 90 分経過させた。混合物を EtOAc で希釈し、H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、90% EtOAc / ヘキサン) による精製によって、標題化合物 59 mg (32%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI) m/z 829 (M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0914】

## 実施例 171D

(S) - 5,5 - (4,4 - (1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2,5 - ジイル) ビス(4,1 - フェニレン)) ビス(3 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) - 4H - 1,2,4 - トリアゾール) · 5 塩酸塩

実施例 171C (59 mg、0.071 mmol) の 4 M HCl / ジオキサン (2 mL) 中混合物を 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物 58 mg (100%) を立体異性体の混合物として得た。MS (ESI) m/z 628 (M+H)<sup>+</sup>。

30

## 【0915】

## 実施例 171E

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - {4 - [(2S,5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - (4 - {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] - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル} フェニル) ピロリジン - 2 - イル] フェニル} - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - 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 および

40

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - (5 - {4 - [(2R,5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - (4 - {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] - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - イル} フェニル) ピロリジン - 2 - イル] フェニル} - 4H - 1,2,4 - トリアゾール - 3 - 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

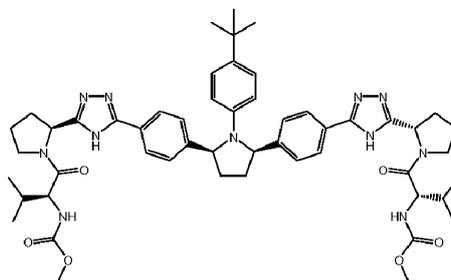
実施例 171D (58 mg、0.071 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 (25 mg、0.142 mmol)、N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N - エチルカルボジイミド塩酸塩 (30 mg、0.157 mmol)、1 - ヒドロキシ - ベンゾトリアゾール水和物 (24 mg、0.157 mmol) お

50

よびN-メチルモルホリン(78 $\mu$ L、0.712mmol)のDMF(1mL)中混合物を終夜撹拌した。混合物をEtOAcで希釈した。有機層をH<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。化合物について10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行って、最初に溶出した(トランス異性体)実施例171の標題化合物(24mg、70%)および2番目に溶出した(シス異性体)実施例172の標題化合物の両方を得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.27(d、J=6.72Hz、2H)、0.71(dd、J=6.61、2.49Hz、2H)、0.78-0.95(m、9H)、1.03(d、J=6.07Hz、12H)、1.09(s、9H)、1.22(s、2H)、1.65-1.77(m、3H)、1.82-2.30(m、10H)、3.52(s、6H)、3.57-3.66(m、1H)、3.71-3.92(m、3H)、4.00-4.16(m、2H)、5.07-5.15(m、1H)、5.25-5.34(m、2H)、5.65(d、J=4.88Hz、1H)、6.21(dd、J=8.73、3.20Hz、2H)、6.94(dd、J=8.78、2.82Hz、2H)、7.16-7.46(m、6H)、7.83-7.92(m、4H)、14.01(s、1H);MS(ESI)m/z943(M+H)<sup>+</sup>。

【0916】

【化432】



(実施例172)

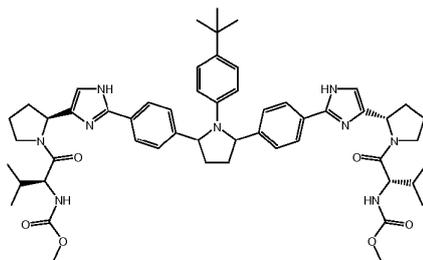
メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{5-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

標題化合物である実施例172は、実施例171Eの手順に記載の2番目に溶出した化合物であった。その手順により、標題化合物(シス異性体)21mg(61%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.27(d、J=6.29Hz、2H)、0.71(d、J=6.61Hz、2H)、0.81-0.96(m、9H)、1.03(d、J=6.07Hz、12H)、1.12(s、9H)、1.22(s、2H)、1.82-2.30(m、12H)、3.52(s、6H)、3.72-3.91(m、4H)、4.03-4.17(m、2H)、4.33(d、J=4.23Hz、1H)、4.73-4.83(m、2H)、5.09-5.18(m、2H)、6.33(d、J=8.78Hz、2H)、7.03(dd、J=8.78、3.04Hz、2H)、7.29(d、J=7.70Hz、1H)、7.57-7.69(m、4H)、7.92-8.01(m、4H)、13.84(s、2H)、MS(ESI)m/z943(M+H)<sup>+</sup>。

【0917】

## 【化 4 3 3】



10

(実施例 173)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{4-[(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-イミダゾール-2-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{4-[(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-イミダゾール-2-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-4-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

20

(実施例 173A)

4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジベンゾニトリル

実施例 42C (1.0 g、1.948 mmol) および CuCN (523 mg、5.84 mmol) のジメチルホルムアミド (9.5 mL) 中混合物をマイクロ波にて加熱して 160 °C として 4.5 時間経過させた。混合物をジメチルアミン/H<sub>2</sub>O 混合物 (1/10) に投入し、EtOAc で抽出した (150 mL で 3 回)。合わせた有機層を H<sub>2</sub>O およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、20% EtOAc / ヘキサン) による精製によって、標題化合物 395 mg (50%) を得た。MS (ESI) m/z 406 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0918】

実施例 173B

ジメチル 4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジベンズイミダート

実施例 173A (0.5 g、1.233 mmol) の脱水 MeOH (12 mL) 中混合物に 0 °C で、過剰量の HCl (g) を 45 分間吹き込んだ。混合物を室温で 24 時間攪拌し、濃縮して、標題化合物を得た。

40

【0919】

実施例 173C

4,4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ジベンズイミドアミド

実施例 173B (0.579 g、1.233 mmol) の脱水 MeOH (12 mL) 中混合物に 0 °C で過剰量の NH<sub>3</sub> (g) を 45 分間吹き込んだ。混合物を室温で 24 時間攪拌し、濃縮し、クロマトグラフィー (10% から 100% アセトニトリル / 0.1% TFA 水溶液の勾配を用いる C18 逆相カラム) によって精製して、標題化合物をトランス異性体の混合物として得て、シス異性体は廃棄した。MS (ESI) m/z 440 (M+H)<sup>+</sup>。

50

## 【0920】

## 実施例173D

メチル(S)-1-((S)-2-(2-ジアゾアセチル)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37B(100mg、0.367mmol)およびEt<sub>3</sub>N(154μL、1.102mmol)のテトラヒドロフラン(4mL)中混合物に0で、クロルギ酸イソブチル(50μL、0.386mmol)を加えた。混合物を0で30分間攪拌し、次に過剰のジアゾメタン/Et<sub>2</sub>Oを加えた。混合物を3時間かけてゆっくり昇温させて室温とした。混合物を濃縮し、EtOAcで希釈した。有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、100%EtOAc)による精製によって、標題化合物82mg(75%)を得た。MS(ESI)m/z297(M+H)<sup>+</sup>。

10

## 【0921】

## 実施例173E

メチル(S)-1-((S)-2-(2-プロモアセチル)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173D(70mg、0.236mmol)のHOAc(0.6mL)中混合物に室温で48%HBr(80μL、0.709mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を氷/H<sub>2</sub>Oに投入し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で抽出した(75mLで3回)。有機層を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物63mg(76%)を得た。MS(ESI)m/z350(M+H)<sup>+</sup>。

20

## 【0922】

## 実施例173F

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{4-[(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-イミダゾール-2-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-4-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(2-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{4-[(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-イミダゾール-2-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-4-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

30

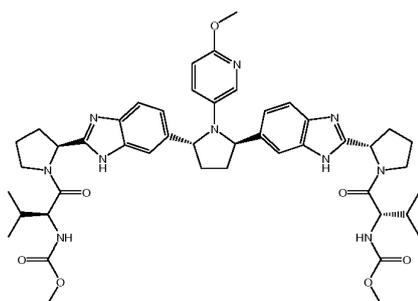
実施例173E(59.6mg、0.171mmol)、実施例173C(25mg、0.057mmol)およびK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(65mg、0.470mmol)のテトラヒドロフラン(1mL)中混合物を4時間還流した。混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、H<sub>2</sub>Oおよびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。化合物について、10%から100%アセトニトリル/0.1%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLC精製を行い、標題化合物実施例173(トランス異性体)4.5mg(6.7%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm0.78-0.89(m、12H)、1.09(s、9H)、1.68-1.74(m、4H)、1.88-2.04(m、8H)、3.52(s、6H)、3.70-3.78(m、4H)、4.04(t、J=8.19Hz、2H)、5.07(t、J=4.61Hz、2H)、5.26(s、2H)、6.21(d、J=8.46Hz、2H)、6.82(s、2H)、6.93(d、J=8.67Hz、2H)、7.22(d、J=8.89Hz、2H)、7.26(d、J=8.13Hz、4H)、7.78(d、J=8.13Hz、4H)、7.82(d、J=7.70Hz、2H)、12.11-12.20(m、2H)。MS(ESI)m/z941(M+H)<sup>+</sup>。

40

50

【0923】

【化434】



10

(実施例174)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-5-{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-6-イル}-1-(6-メトキシピリジン-3-イル)ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

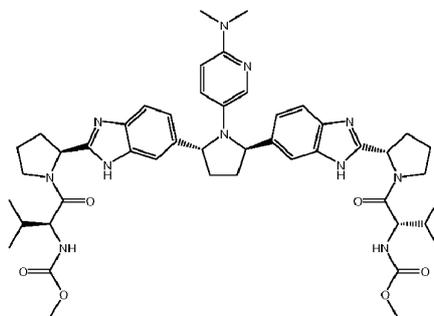
実施例109Cおよび6-メトキシピリジン-3-アミンを、実施例113A(ジクロロメタンを溶媒として用い、環化を室温で終夜実施)、165C、113Cおよび166の方法を順次用いて処理して、標題化合物を得て、それを10%から100%アセトニトリル/01%TFA水溶液の勾配を用いる半分取C18逆相カラムでのHPLCによって精製して、標題化合物27mgを得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DM SO-d<sub>6</sub>) ppm 0.76-0.86(m、12H)、1.69-1.76(m、2H)、1.84-2.04(m、4H)、2.13-2.22(m、4H)、2.52-2.60(m、2H)、3.52(s、6H)、3.55(s、3H)、3.76-3.85(m、4H)、4.05(t、J=8.40Hz、2H)、5.08-5.16(m、2H)、5.31-5.41(m、2H)、6.36-6.45(m、2H)、6.74(dd、J=9.00、3.04Hz、2H)、7.05(t、J=8.57Hz、2H)、7.15-7.24(m、J=17.02Hz、3H)、7.28(d、J=8.46Hz、2H)、7.31(s、1H)、7.37(d、J=8.13Hz、1H)、7.45(d、J=8.13Hz、1H)、12.03(s、2H)、MS(ESI)m/z 864(M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【0924】

【化435】



40

(実施例175)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[6-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル]}-5-{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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

50

実施例 175AN, N - ジメチル - 5 - ニトロピリジン - 2 - アミン

2 - クロロ - 5 - ニトロピリジン ( 50 g、315 mmol ) および 40 % ジメチルアミン溶液 ( 1066 g、95 mmol ) のエタノール ( 40 mL ) 中混合物を加熱して 75 °C として 1 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 100 mL で 3 回 ) およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、濃縮して、標題化合物 5.27 g ( 100 % ) を得た。MS ( ESI ) m / z 168 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0925 】

実施例 175BN<sup>2</sup>, N<sup>2</sup> - ジメチルピリジン - 2, 5 - ジアミン

実施例 175A ( 5.27 g、315 mmol ) およびラネーニッケル ( 527 g、90 mmol ) のテトラヒドロフラン ( 60 mL ) 中混合物を、室温で 2 時間にわたり水素ガス雰囲気 ( 約 0.21 MPa ( 30 psi ) ) 下とした。混合物を濾過し、濃縮して、標題化合物 4.3 g ( 100 % ) を得た。MS ( ESI ) m / z 138 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0926 】

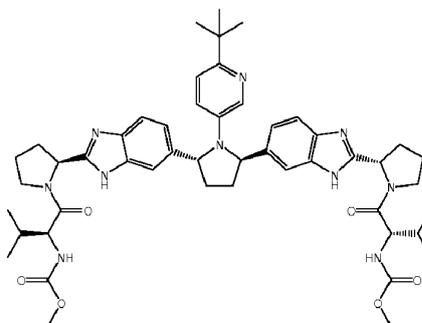
実施例 175C

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - { 6 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - [ 6 - ( ジメチルアミノ ) ピリジン - 3 - イル ] - 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 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 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 175B を、実施例 174 に言及または記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た ( 8.5 mg )。<sup>1</sup>H NMR ( 遊離塩基 ) ( 400 MHz、DMSO - d<sub>6</sub> ) ppm 0.75 - 0.86 ( m、12 H)、1.71 ( d、J = 4.99 Hz、2 H)、1.86 - 2.05 ( m、6 H)、2.12 - 2.23 ( m、3 H)、2.55 ( s、2 H)、2.70 ( s、6 H)、3.16 ( s、2 H)、3.52 ( s、6 H)、3.81 ( s、3 H)、4.05 ( t、J = 8.35 Hz、2 H)、5.09 - 5.18 ( m、2 H)、5.33 ( d、J = 5.53 Hz、2 H)、6.33 ( d、J = 9.00 Hz、1 H)、6.63 ( dd、J = 9.05、2.98 Hz、1 H)、7.04 ( d、J = 7.70 Hz、2 H)、7.19 - 7.31 ( m、4 H)、7.34 - 7.48 ( m、2 H)、12.02 ( s、2 H) ; MS ( ESI ) m / z 877 ( M + H )<sup>+</sup>。

【 0927 】

【 化 436 】



( 実施例 176 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - { 6 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 6 - tert - ブチルピリジン - 3 - イル ) - 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 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール -

10

20

30

40

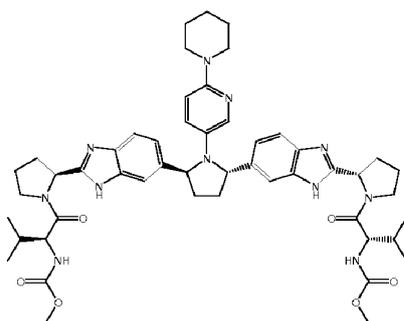
50

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

6 - tert - ブチルピリジン - 3 - アミンを、実施例 174 に言及または記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (62.5 mg)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) ppm 0.74 - 0.88 (m, 12 H)、1.08 (s, 9 H)、1.68 - 1.77 (m, 2 H)、1.83 - 2.04 (m, 7 H)、2.12 - 2.23 (m, 4 H)、2.53 - 2.61 (m, 2 H)、3.16 (d, J = 5.20 Hz, 2 H)、3.52 (s, 6 H)、3.76 - 3.85 (m, 4 H)、4.00 - 4.11 (m, 3 H)、5.08 - 5.16 (m, 2 H)、5.37 - 5.46 (m, 2 H)、6.54 - 6.61 (m, 1 H)、6.88 - 6.96 (m, 2 H)、7.08 (t, J = 9.00 Hz, 2 H)、7.20 (s, 1 H)、7.25 - 7.31 (m, 3 H)、7.39 (d, J = 8.13 Hz, 1 H)、7.47 (d, J = 8.24 Hz, 1 H)、7.60 (d, J = 3.25 Hz, 1 H)、12.04 (d, J = 27.76 Hz, 2 H); MS (ESI) m/z 890 (M+H)<sup>+</sup>。

【0928】

【化437】



(実施例 177)

メチル { (2S) - 1 - [ (2S) - 2 - (6 - { (2S, 5S) - 5 - { 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 - 6 - イル ] - 1 - { 6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1H - ベンズイミダゾール - 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 177A

5 - ( (2S, 5S) - 2, 5 - ビス (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン (1R, 4R) - 1, 4 - ビス (4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) ブタン - 1, 4 - ジオール ( (S) - (+) - , - ジフェニル - 2 - ピロリジンメタノールおよび実施例 109C の方法を用いて製造) (0.60 g, 1.5 mmol) を、実施例 182A に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (0.41 g, 50%)。

【0929】

実施例 177B

ジメチル (2S, 2S) - 1, 1 - ( (2S, 2S) - 2, 2 - (4, 4 - ( (2S, 5S) - 1 - (6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル) ビス (2 - ニトロ - 4, 1 - フェニレン) ) ビス (アザネジイル) 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 177A からの生成物 (0.20 g, 0.369 mmol) を実施例 116C からの生成物 (0.30 g, 1.11 mmol)、炭酸セシウム (0.336 g, 1.03 mmol)、キサントホス (38 mg, 0.066 mmol) およびトリス (ジベンジリ

10

20

30

40

50

デンアセトン)ジパラジウム(20.3 mg、0.022 mmol)と合わせた。脱水1, 4-ジオキサン(3.7 mL)を加え、混合物にN<sub>2</sub>ガスを15分間吹き込んだ。得られた混合物を密閉管中にて100℃で2時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出液をブラインで洗浄し、脱水し(NaSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)2回による精製によって、標題化合物を得た(235 mg、60%)。

【0930】

実施例177C

ジメチル((2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(2-アミノ-4,1-フェニレン))ビス(アザネジイル)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

実施例177Bからの生成物(237 mg、0.234 mmol)のエタノール(1.2 mL)およびテトラヒドロフラン(1.2 mL)中溶液に、酸化白金(IV)(13.29 mg、0.059 mmol)を加えた。混合物を、約1時間にわたって水素雰囲気下に置いた。混合物をメタノールで洗浄しながらセライトで濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、0%から10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)による精製によって、標題化合物を得た(186 mg、84%)。

【0931】

実施例177D

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2S, 5S)-5-{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-6-イル]}-1-[6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-イル]}-1H-ベンズイミダゾール-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177Cからの生成物(113 mg、0.119 mmol)のトルエン(1.2 mL)中溶液に酢酸(34 μL、0.593 mmol)および3-モレキュラーシーブスを加えた。混合物を加熱して60℃として2時間経過させた。反応液を冷却して室温とし、酢酸エチルで希釈した。有機相を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、10%から90% CH<sub>3</sub>CN/水(0.1% TFA)の溶媒勾配を用いる逆相HPLC(C18)によって精製した。所望の生成物を含む分画を集め、減圧下に濃縮し、残留物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液とCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>との間で分配した。有機層を脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(9 mg、8%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.78-0.85(m, 7H)、0.87(dd, J=6.7, 3.0 Hz, 6H)、1.23(s, 1H)、1.43(s, 6H)、1.72(s, 2H)、1.97(s, 5H)、2.18(s, 3H)、3.09(s, 4H)、3.30(s, 2H)、3.53(d, J=1.5 Hz, 6H)、3.81(s, 4H)、4.07(s, 2H)、5.13(s, 2H)、5.33(s, 2H)、6.48(d, J=4.4 Hz, 1H)、6.59-6.64(m, 1H)、7.05(s, 2H)、7.22(s, 1H)、7.25-7.34(m, 4H)、7.37(s, 1H)、7.44(s, 1H)、12.06(s, 2H); MS(ESI) m/z 916(M+H)<sup>+</sup>。

【0932】

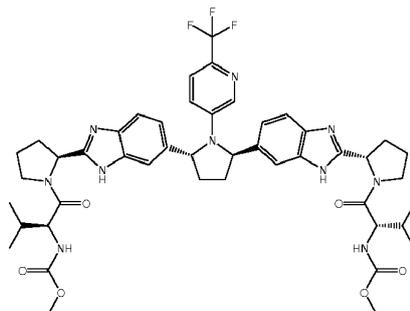
10

20

30

40

## 【化438】



10

(実施例178)

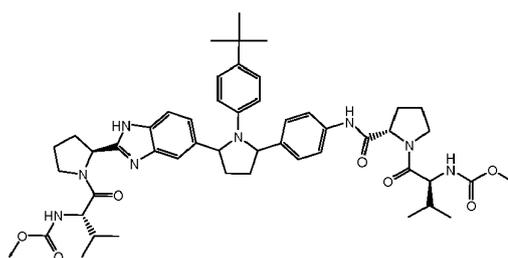
メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

実施例109Cおよび5-アミノ-2-(トリフルオロメチル)ピリジンを、実施例182A、177B、177Cおよび177Dの方法を順次用いて処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.79-0.89(m、15H)、1.61(s、4H)、1.97(s、6H)、2.19(s、5H)、3.50-3.58(m、7H)、3.82(s、4H)、3.99-4.10(m、2H)、5.15(s、2H)、6.89-6.98(m、2H)、7.19(s、1H)、7.26-7.34(m、4H)、7.36(d、J=8.2Hz、1H)、11.94(d、J=12.9Hz、2H)。MS m/z 901(M+H)<sup>+</sup>。

20

【0933】

【化439】



30

(実施例179)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2-{(2S)-1-[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)ピロリジン-2-イル]フェニル}-L-プロリンアミドおよび

40

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2-{(2S)-1-[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)ピロリジン-2-イル]フェニル}-L-プロリンアミド

実施例179A

1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオン

塩化亜鉛(39.1g、287mmol)のベンゼン(215mL)中混合物に、ジエチルアミン(22.24mL、215mmol)および2-メチルプロパン-2-オール

50

(20.57 mL、215 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、2-プロモ-1-(4-ニトロフェニル)エタノン(35.0 g、143 mmol)および1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)エタノン(42.9 g、215 mmol)を1回で加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。5%水溶液 $H_2SO_4$ (50 mL)を加え、高攪拌して沈澱を誘発した。得られた固体を濾過によって回収し、ベンゼン、水、メタノールおよび $CH_2Cl_2$ の順で洗浄した。固体を真空乾燥して、標題化合物を得た。

## 【0934】

実施例179B

1-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-4-(4-ニトロフェニル)ブタン-1,4-ジオール

10

実施例179Aからの生成物(10.0 g、27.6 mmol)のEtOH(220 mL)中溶液に水素化ホウ素ナトリウム(2.190 g、57.9 mmol)を、1時間かけて数回に分けて加えた。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、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcに溶かし、1N HCl水溶液によって洗浄した。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(9.29 g、92%)。

## 【0935】

実施例179C

1-(4-tert-ブチルフェニル)-2-(4-クロロ-3-ニトロフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)ピロリジン

20

実施例179Bからの生成物(9.29 g、25.3 mmol)の脱水 $CH_2Cl_2$ (200 mL)中溶液に0 で、トリエチルアミン(10.53 mL、76 mmol)を加え、次にメタンスルホニルクロライド(4.93 mL、63.3 mmol)を滴下した。得られた混合物を0 で2時間攪拌し、減圧下に濃縮した。得られた固体を脱水DMF(70 mL)に溶かし、4-tert-ブチルアニリン(40.4 mL、253 mmol)を加え、得られた混合物を50 で1時間攪拌した。得られた混合物を冷却して室温とし、氷冷1N HCl水溶液(500 mL)に投入して、黄色沈澱を得た。沈澱を濾過によって回収し、乾燥させて、標題化合物を得た(13.2 g)。

## 【0936】

実施例179D

4-(1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-ニトロフェニル)ピロリジン-2-イル)-N-(4-メトキシベンジル)-2-ニトロアニリン

30

実施例179Cからの生成物(13.2 g、27.5 mmol)および4-メトキシベンジルアミン(18 mL、139 mmol)を合わせ、145 で1.5時間攪拌した。混合物を冷却して室温とし、 $CH_2Cl_2$ を加えた。得られた沈澱を濾去し、濾液を1N HCl水溶液および飽和 $NaHCO_3$ 水溶液の順で洗浄した。有機層を $Na_2SO_4$ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から25%EtOAc/ヘキサ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(5.0 g、31%)。

40

## 【0937】

実施例179E

4-(5-(4-アミノフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)-N1-(4-メトキシベンジル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例179Dからの生成物(2.74 g、4.72 mmol)のEtOH(25 mL)およびTHF(25 mL)中溶液に酸化白金(IV)(0.5 g、2.2 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1気圧 $H_2$ 下に終夜攪拌した。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た。粗生成物を、0%から45%EtOAc/ヘキサ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(1.74 g、71%)。

50

## 【0938】

## 実施例179F

2 - ( 4 - ( 5 - ( 3 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ) - 4 - ( 4 - メトキシベンジルアミノ ) フェニル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - tert - ブチル

実施例179Eからの生成物(1.74g、3.33mmol)、(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(1.793g、8.33mmol)およびHATU(3.17g、8.33mmol)のDMSO(33mL)中混合物に、ヒューニツヒ塩基(1.746mL、10.00mmol)を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、H<sub>2</sub>OとCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>との間で分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から25%EtOAc/ヘキサ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(2.1g、69%)。

10

## 【0939】

## 実施例179G

2 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - アミノ - 3 - ( ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド ) フェニル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - tert - ブチル

実施例179Fからの生成物(1.06g、1.16mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40mL)およびH<sub>2</sub>O(2mL)中溶液に、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノ(DDQ)(0.316g、1.393mmol)を数回に分けて加えた。混合物を室温で20分間攪拌し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から25%EtOAc/ヘキサ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(0.53g、57%)。

20

## 【0940】

## 実施例179H

2 - ( 4 - ( 5 - ( 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 ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S ) - tert - ブチル

実施例179Gからの生成物(0.526g、0.662mmol)の酢酸(4.73mL、83mmol)中溶液を65℃で1時間攪拌した。得られた混合物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液との間で分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から2.5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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(0.23g、45%)。

30

## 【0941】

## 実施例179I

( S ) - N - ( 4 - ( ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミドおよび  
( S ) - N - ( 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例179Hからの生成物(0.302g、0.389mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3mL)中溶液に、TFA(2.5mL)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。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/H<sub>2</sub>

40

50

O ( 0 . 1 % T F A ) の溶媒勾配を用いる逆相 H P L C ( C 1 8 ) によって精製した。トランス - ピロリジン異性体が溶出してからシス - ピロリジン異性体が溶出した。トランス - 異性体を含む分画を減圧下に濃縮し、残留物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液との間で分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た ( 8 3 m g 、 3 7 % ) 。

【 0 9 4 2 】

実施例 1 7 9 J

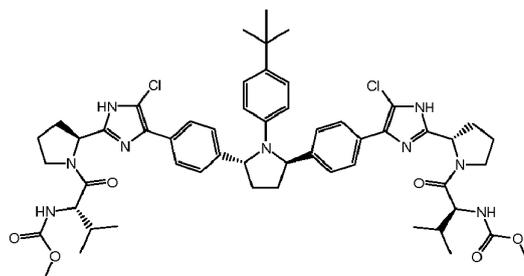
N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 S , 5 S ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - L - プロリンアミドおよび

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル ) ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - L - プロリンアミド

実施例 1 7 9 I からの生成物 ( 8 3 m g 、 0 . 1 4 4 m m o l ) 、 ( S ) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸 ( 6 3 m g 、 0 . 3 6 1 m m o l ) および H A T U ( 0 . 1 3 7 g 、 0 . 3 6 1 m m o l ) の D M S O ( 1 . 5 m L ) 中混合物にヒューニツヒ塩基 ( 0 . 1 0 1 m L 、 0 . 5 7 8 m m o l ) 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  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  と  $\text{H}_2\text{O}$  との間で分配した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0 % から 3 . 5 %  $\text{MeOH} / \text{CH}_2\text{Cl}_2$  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 ( 8 0 m g 、 6 0 % ) 。  $^1\text{H NMR}$  ( 4 0 0 M H z 、 D M S O -  $\text{D}_6$  ) p p m 0 . 7 4 - 0 . 9 9 ( m 、 1 2 H ) 、 1 . 0 9 ( s 、 9 H ) 、 1 . 5 9 - 1 . 7 3 ( m 、 2 H ) 、 1 . 8 1 - 2 . 0 5 ( m 、 6 H ) 、 2 . 0 7 - 2 . 2 4 ( m 、 2 H ) 、 3 . 5 0 - 3 . 5 6 ( m 、 6 H ) 、 3 . 5 8 - 3 . 6 7 ( m 、 1 H ) 、 3 . 7 6 - 3 . 8 5 ( m 、 2 H ) 、 3 . 9 9 - 4 . 1 0 ( m 、 2 H ) 、 4 . 4 3 ( d d 、 J = 8 . 0 、 4 . 9 H z 、 1 H ) 、 5 . 0 8 - 5 . 1 6 ( m 、 1 H ) 、 5 . 1 6 - 5 . 2 5 ( m 、 1 H ) 、 5 . 2 6 - 5 . 3 7 ( m 、 1 H ) 、 6 . 2 1 ( d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H ) 、 6 . 8 8 - 6 . 9 7 ( m 、 2 . 5 H ) 、 7 . 0 0 - 7 . 0 8 ( m 、 1 H ) 、 7 . 1 1 - 7 . 2 0 ( m 、 J = 5 . 7 H z 、 2 . 5 H ) 、 7 . 2 1 - 7 . 3 4 ( m 、 2 H ) 、 7 . 3 7 ( d d 、 J = 8 . 2 、 2 . 0 H z 、 0 . 5 H ) 、 7 . 4 5 ( d 、 J = 8 . 3 H z 、 0 . 5 H ) 、 7 . 5 0 ( d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H ) 、 9 . 9 8 ( s 、 1 H ) 、 1 2 . 0 1 ( m 、 1 H ) ; M S m / z 8 9 1 . 6 ( M + H )  $^+$  。

【 0 9 4 3 】

【化 4 4 0 】



( 実施例 1 8 0 )

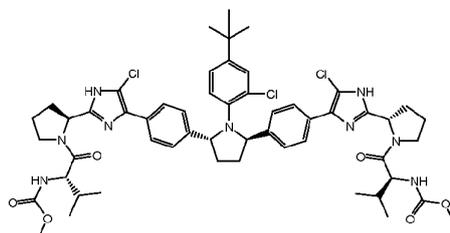
メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 4 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 4 - { 5 - クロロ - 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) } - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - イミダゾール - 4 - イル } フェニル ) ピロリジン - 2 - イル ] フェニル }

- 5 - クロロ - 1 H - 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 43 からの生成物 (114 mg、0.121 mmol) の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1.2 mL) 中溶液に N - クロロコハク酸イミド (54 mg、0.41 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 9 時間攪拌した。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  によって希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液で洗浄した。有機層を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物について、40% から 100% アセトニトリル / 水 (0.1% TFA) の溶媒勾配を用いる逆相 HPLC (C18) を行った。所望の生成物を含む分画を集め、減圧下に濃縮した。残留物を 3% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で溶離を行う分取 TLC プレートで精製して、標題化合物を得た (3.5 mg、3%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.80 - 0.92 (m、12 H)、1.11 (s、9 H)、1.72 (d、 $J = 5.0$  Hz、2 H)、1.87 - 2.04 (m、6 H)、2.05 - 2.23 (m、2 H)、3.53 (s、6 H)、3.72 - 3.82 (m、2 H)、4.04 (t、 $J = 8.4$  Hz、2 H)、4.98 (dd、 $J = 6.8$ 、3.5 Hz、2 H)、5.29 (dd、 $J = 3.5$ 、2.5 Hz、2 H)、6.23 (d、 $J = 8.8$  Hz、2 H)、6.96 (d、 $J = 8.8$  Hz、2 H)、7.27 (d、 $J = 8.6$  Hz、2 H)、7.32 (d、 $J = 8.2$  Hz、4 H)、7.61 (d、 $J = 8.1$  Hz、4 H)、12.41 (s、2 H) ; MS m/z 1009.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0944】

【化441】



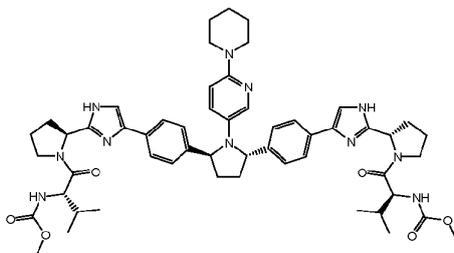
(実施例 181)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチル-2-クロロフェニル)-5-(4-{5-クロロ-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-イミダゾール-4-イル]フェニル)ピロリジン-2-イル}フェニル]-5-クロロ-1H-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 43 からの生成物 (114 mg、0.121 mmol) について実施例 180 に記載の手順を行って、標題化合物を得た (4.7 mg、4%)。 $^1\text{H}$  NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO - D6) ppm 0.78 - 0.89 (m、12 H)、1.05 (s、9 H)、1.85 - 1.97 (m、10 H)、2.04 - 2.18 (m、4 H)、3.52 (s、6 H)、3.69 - 3.81 (m、4 H)、4.03 (t、 $J = 8.3$  Hz、2 H)、4.95 (dd、 $J = 7.0$ 、4.0 Hz、2 H)、5.53 (d、 $J = 7.5$  Hz、2 H)、6.91 - 6.95 (m、1 H)、6.96 - 7.02 (m、2 H)、7.26 (d、 $J = 8.5$  Hz、2 H)、7.30 - 7.41 (m、4 H)、7.49 (d、 $J = 7.6$  Hz、4 H)、12.34 (s、2 H) ; MS m/z 1045.1 (M+H)<sup>+</sup>。

【0945】

## 【化 4 4 2】



(実施例 182)

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { ( 2 S , 5 S ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - [ 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル ) - 1 H - 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

10

実施例 182 A

5 - ( ( 2 S , 5 S ) - 2 , 5 - ビス ( 4 - プロモフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) - 2 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン

実施例 69 A の生成物 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 2 5 m m o l ) の脱水  $CH_2Cl_2$  ( 1 2 m L ) 中懸濁液に 0 で、 $Et_3N$  ( 0 . 5 2 m L 、 3 . 7 5 m m o l ) と次にメタンスルホニルクロライド ( 0 . 2 4 3 m L 、 3 . 1 2 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 0 で 9 0 分間攪拌し、溶媒留去して乾固させた。固体を脱水 DMF ( 1 0 m L ) に溶かし、実施例 144 C ( 1 1 0 8 m g 、 6 . 2 5 m m o l ) を加えた。得られた混合物を 4 0 で終夜攪拌し、0 . 2 N  $HCl$  水溶液と  $EtOAc$  との間で分配した。有機層を  $Na_2SO_4$  で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、 $EtOAc$  およびヘキサン 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 ( 1 0 7 m g 、 1 6 % ) 。

20

【 0 9 4 6 】

実施例 182 B

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ 4 - ( 4 - { ( 2 S , 5 S ) - 5 - ( 4 - { 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 H - イミダゾール - 4 - イル { フェニル } - 1 - [ 6 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル { フェニル ) - 1 H - 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

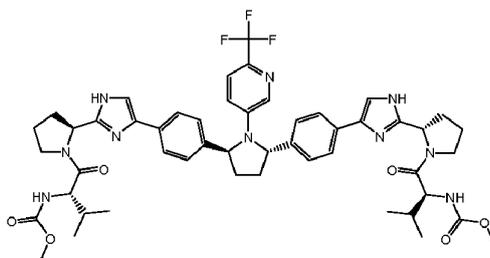
30

実施例 182 A からの生成物について、実施例 42 D、42 E、42 F および 42 G に記載の手順を行って、標題化合物を得た。 $^1H$  NMR ( 遊離塩基 ) ( 4 0 0 M H z 、 DMSO -  $D_6$  ) ppm 0 . 8 0 - 0 . 9 4 ( m 、 1 2 H ) 、 1 . 2 4 ( s 、 4 H ) 、 1 . 4 4 ( s 、 6 H ) 、 1 . 8 9 - 2 . 0 4 ( m 、 6 H ) 、 2 . 0 7 - 2 . 2 0 ( m 、 4 H ) 、 3 . 1 2 ( s 、 4 H ) 、 3 . 5 3 ( s 、 6 H ) 、 3 . 7 7 ( d 、  $J = 6 . 7$  H z 、 2 H ) 、 4 . 0 5 ( t 、  $J = 8 . 4$  H z 、 2 H ) 、 5 . 0 6 ( d d 、  $J = 6 . 7$  、 3 . 0 H z 、 2 H ) 、 5 . 1 9 ( d 、  $J = 6 . 4$  H z 、 2 H ) 、 6 . 4 5 - 6 . 5 3 ( m 、 1 H ) 、 6 . 5 6 - 6 . 6 3 ( m 、 1 H ) 、 7 . 1 5 ( d 、  $J = 8 . 2$  H z 、 4 H ) 、 7 . 2 1 - 7 . 3 2 ( m 、 4 H ) 、 7 . 3 8 ( d 、  $J = 1 . 8$  H z 、 2 H ) 、 7 . 6 2 ( d 、  $J = 8 . 0$  H z 、 4 H ) 、 1 1 . 6 9 ( s 、 2 H ) 。  $MS m/z = 968 . 8 ( M + H ) ^ +$  。

40

【 0 9 4 7 】

## 【化 4 4 3】



(実施例 183)

メチル [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 4 - (4 - { (2S, 5S) - 5 - (4 - { 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 - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 1 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル { フェニル) - 1H - 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

10

実施例 183A

5 - ( (2S, 5S) - 2, 5 - ビス (4 - プロモフェニル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - (トリフルオロメチル) ピリジン

実施例 144C に代えて 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - アミンを用いた以外は、実施例 69A からの生成物 (1.0 g、2.5 mmol) について実施例 182A に記載の手順を行って、標題化合物を得た (0.13 g、10%)。

20

【0948】

実施例 183B

メチル [ (2S) - 1 - { (2S) - 2 - [ 4 - (4 - { (2S, 5S) - 5 - (4 - { 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 - イミダゾール - 4 - イル } フェニル) - 1 - [ 6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) - 1H - 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

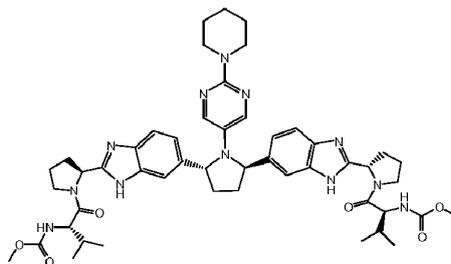
30

実施例 183A からの生成物について、実施例 42D、42E、42F および 42G に記載の手順を行って標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DM SO - D6) ppm 0.75 - 0.91 (m、12H)、1.84 (d、J = 5.6 Hz、2H)、1.96 - 2.10 (m、6H)、2.11 - 2.20 (m、J = 10.8、5.5 Hz、2H)、3.54 (s、6H)、3.76 - 3.91 (m、4H)、4.10 (t、J = 7.9 Hz、2H)、5.11 (t、J = 6.8 Hz、2H)、5.56 (d、J = 5.1 Hz、2H)、6.74 (dd、J = 8.8、2.5 Hz、1H)、7.32 (d、J = 8.5 Hz、2H)、7.41 (d、J = 7.8 Hz、4H)、7.44 - 7.48 (m、J = 8.8 Hz、1H)、7.71 (d、J = 8.2 Hz、4H)、7.76 (d、J = 2.5 Hz、1H)、7.97 (s、2H)、14.50 (s、2H) ; MS m/z 953.6 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0949】

## 【化 4 4 4】



(実施例 184)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{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-6-イル}-1-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

10

実施例 184 A

2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-アミン

2-クロロ-5-ニトロピリミジン(1.5 g、9.40 mmol)のEtOH(15 mL)中懸濁液に、ピペリジン(2.79 mL、28.2 mmol)を加え、得られた混合物を2時間還流した。冷却された混合物を減圧下に濃縮し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液との間で分配した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、固体を得た(1.65 g、84%)。その固体を250 mLステンレス製圧力瓶に入れ、THF(20 mL)に溶かした。ラナー-Ni2800/水スラリー(1.650 g、28.1 mmol)を加え、H<sub>2</sub>ガス下にて約0.21 MPa(30 psi)圧力で室温で2時間にわたって混合物を攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(1.4 g、99%)。

20

【0950】

実施例 184 B

5-((2R,5R)-2,5-ビス(4-クロロ-3-ニトロフェニル)ピロリジン-1-イル)-2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン

30

実施例 109 Cからの生成物(1.09 g、2.72 mmol)を、実施例 144 Cに代えて実施例 184 Aを用いた以外は実施例 182 Aに記載の条件で処理して、標題化合物を得た(0.59 g、40%)。

【0951】

実施例 184 C

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{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-6-イル}-1-[2-(ピペリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

40

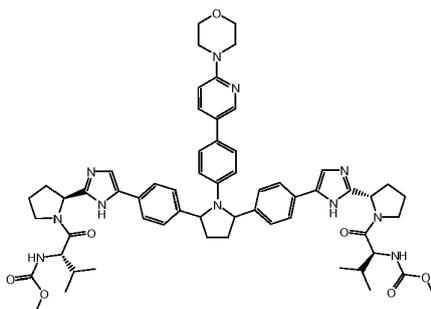
実施例 184 Bからの生成物について、実施例 177 B、177 Cおよび177 Dに記載の手順を行って標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.71-0.91(m, 12H)、1.24(s, 2H)、1.32-1.41(m, 4H)、1.44-1.52(m, 2H)、1.82(d, J=5.1 Hz, 2H)、1.92-2.26(m, 12H)、3.86(s, 6H)、4.12(t, J=8.0 Hz, 2H)、5.20(dd, J=8.0, 5.2 Hz, 2H)、5.54(d, J=6.2 Hz, 2H)、7.33(d, J=8.3 Hz, 2H)、7.40(d, J=7.8 Hz, 2H)、7.51(s, 2H)、7.57-7.61(m, 2

50

H)、7.72 (d、J = 8.3 Hz、2H); MS m/z 917.5 (M + H)<sup>+</sup>。

【0952】

【化445】



10

(実施例185)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2S,5S)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2R,5R)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

20

実施例185A

2,5-ビス(4-ブロモフェニル)-1-(4-ヨードフェニル)ピロリジン

DMF (6.25 mL) 中の実施例42Bからの生成物 (1.39 g、2.499 mmol) を4-ヨードアニリン (アルドリッチ、4.38 g、19.99 mmol) で処理し、40から50 で2時間加熱し、冷却し、EtOAcで希釈した。EtOAc層を1 M HCl 50 mLで3回、水、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。0%から20% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うISCO40 g シリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を立体異性体の混合物としての黄褐色泡状物として得た (0.96 g、66%)。MS (ESI) m/z 584 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【0953】

実施例185B

4-(5-(4-(2,5-ビス(4-ブロモフェニル)ピロリジン-1-イル)フェニル)ピリジン-2-イル)モルホリン

実施例185Aからの生成物 (0.1 g、0.171 mmol)、4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリン (0.050 g、0.171 mmol)、リン酸カリウム (0.028 mL、0.343 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (1.570 mg、1.715 μmol) および1,3,5,7-テトラメチル-6-フェニル-2,4,8-トリオキサ-6-ホスファアダマンテ (1.504 mg、5.14 μmol) をTHF (1.2 mL) / 水 (0.4 mL) 中で合わせた。混合物に窒素を15分間吹き込み、EtOAcで希釈し、1 M 重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。20%から70% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うISCO12 g シリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物をクリーム色粉末として得た (91 mg、86%)。MS (ESI) m

40

50

$m/z$  620 (M + H)<sup>+</sup>。

【0954】

実施例 185C

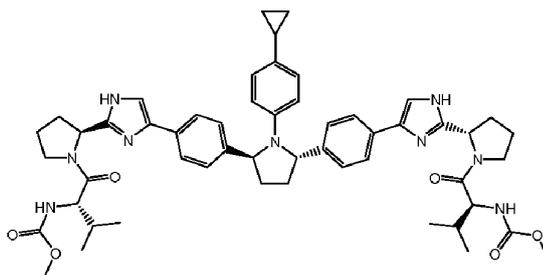
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2S, 5S)-5-(4-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{4-[ (2R, 5R)-5-(4-{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-イミダゾール-5-イル{フェニル}-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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 185Bからの生成物を、実施例 42D、42E、42Fおよび42Gに記載の方法に従って処理して、標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 0.77-0.94 (m, 12H) 1.71-2.47 (m, 16H) 3.36-3.42 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.63-3.71 (m, 4H) 3.74-3.84 (m, 3H) 4.00-4.08 (m, 1H) 4.79 (d, J = 4.23 Hz, 1H) 5.02-5.11 (m, 2H) 5.24-5.32 (m, 1H) 6.37 (d, J = 8.89 Hz, 1H) 6.49 (d, J = 8.78 Hz, 1H) 6.79 (dd, J = 14.91, 8.95 Hz, 1H) 7.12-7.78 (m, 15H) 8.23-8.31 (m, 1H) 11.64-12.11 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 1046 (M + H)<sup>+</sup>。

【0955】

【化446】



(実施例 186)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[ (2S, 5S)-1-(4-シクロプロピルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

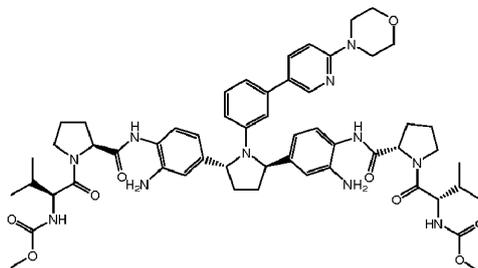
実施例 95Bからの生成物を、ヘキサン/THF/メタノール(85/10/5)の混合物で溶離を行うキラルパックIBカラムでのキラルクロマトグラフィーによって精製した。標題化合物は溶出した二つのジアステレオマーのうちの2番目のものであった。<sup>1</sup>H

NMR (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.35-0.42 (m, 2H) 0.65-0.73 (m, 2H) 0.80-0.92 (m, 12H) 1.58-1.65 (m, 1H) 1.67-1.71 (m, 2H) 1.87-2.02 (m, 6H) 2.07-2.17 (m, 4H) 3.53 (s, 6H) 3.70-3.85 (m, 4H) 4.05 (t, J = 8.35 Hz, 2H) 5.06 (dd, J = 6.72, 2.82 Hz, 2H) 5

. 16 - 5.25 (m, 2H) 6.19 (d, J = 8.67 Hz, 2H) 6.64 (d, J = 8.57 Hz, 2H) 7.09 - 7.32 (m, 6H) 7.36 - 7.69 (m, 6H) 11.60 - 12.09 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 924.6 (M+H).

【0956】

【化447】



10

(実施例187)

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - { 3 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2, 5 - ジイル ] ビス { ( 2 - アミノベンゼン - 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

20

実施例187A

( 2R, 5R ) - 2, 5 - ビス ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) - 1 - ( 3 - ヨードフェニル ) ピロリジン

DMF (15 mL) 中の実施例109Cのメシレート (4, 17 g, 7.48 mmol) を3-ヨードアニリン (アルドリッチ、7.2 mL, 59.8 mmol) で処理し、室温で48時間攪拌し、EtOAcで希釈した。EtOAc層を1M HCl 50 mLで3回、水、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。10%から30% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うIsco 300 g シリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を明黄色泡状物として得た (2.6 g, 60%)。MS (ESI) m/z 584 (M+H)<sup>+</sup>。

30

【0957】

実施例187B

4 - ( 5 - ( 3 - ( ( 2R, 5R ) - 2, 5 - ビス ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ピロリジン - 1 - イル ) フェニル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリン

実施例187Aからの生成物 (1.4 g, 2.396 mmol)、4 - ( 5 - ( 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリン (0.695 g, 2.396 mmol)、リン酸カリウム (1.017 g, 4.79 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.022 g, 0.024 mmol) および 1, 3, 5, 7 - テトラメチル - 6 - フェニル - 2, 4, 8 - トリオキサ - 6 - ホスファアダマンテ (0.021 g, 0.072 mmol) をTHF (18 mL) / 水 (6 mL) 中で合わせた。混合物に窒素を15分間吹き込み、6時間攪拌し、EtOAcで希釈し、1M重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。20%から60% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うIsco 120 g シリカカートリッジでのフラッシュクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を黄色ガラス状物として得た (1.1 g, 74%)。MS (ESI) m/z 620 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【0958】

実施例187C

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - { 3 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2, 5 - ジイル ] ビス { ( 2 - アミノベンゼン - 4,

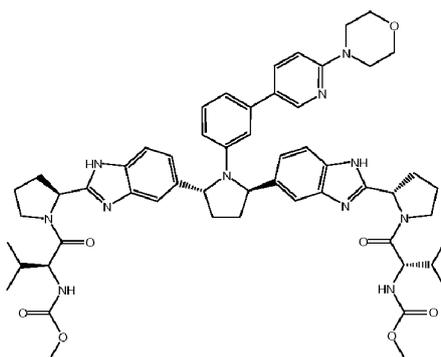
50

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]})ピスカーバメート

実施例 187B からの生成物(0.5g、0.806mmol)を、実施例 165C および 165D での方法を用いて処理して、標題化合物を得た(400mg、2段階で45%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 0.89(dd、J=11.82、6.61Hz、12H) 1.35-2.22(m、14H) 3.36-3.46(m、8H) 3.52(s、6H) 3.56-3.86(m、4H) 3.97-4.43(m、4H) 4.85(s、4H) 5.09(s、2H) 6.25(d、J=7.26Hz、1H) 6.42-6.51(m、3H) 6.58(s、2H) 6.66(d、J=7.59Hz、1H) 6.81(d、J=8.78Hz、1H) 6.95-7.02(m、3H) 7.36(d、J=8.35Hz、2H) 7.51(dd、J=8.73、2.33Hz、1H) 8.12(d、J=2.06Hz、1H) 9.23(s、2H)。MS(ESI)m/z 1031(M+H)<sup>+</sup>。

【0959】

【化448】



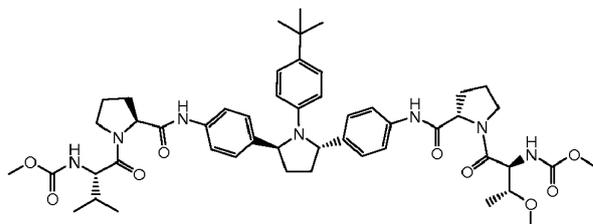
(実施例 188)

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {5 - [(2R, 5R) - 5 - {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} - 1 - {3 - [6 - (モルホリン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 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 187C からの生成物(0.4g、0.388mmol)を、50 で4時間にわたって酢酸(0.089mL、1.553mmol)/トルエン(7.77mL)で処理し、冷却し、濃縮した。残留物をEtOAcに溶かし、10%重炭酸ナトリウム、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮した。1%から6%MeOH/ジクロロメタンで溶離を行うIsco Gold 12gシリカカートリッジでのフラッシュ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(183mg、45%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 0.71-0.90(m、12H) 1.62-2.28(m、14H) 3.37-3.43(m、4H) 3.53(s、6H) 3.64-3.68(m、4H) 3.80(s、4H) 4.05(t、J=8.35Hz、2H) 5.08-5.19(m、2H) 5.48(s、2H) 6.29(d、J=8.02Hz、1H) 6.54-6.64(m、2H) 6.76(d、J=8.89Hz、1H) 6.93(d、J=4.66Hz、1H) 7.11(d、J=8.13Hz、2H) 7.23-7.30(m、3H) 7.34-7.40(m、2H) 7.46(s、2H) 8.05(s、1H) 12.01(s、2H)。MS(ESI)m/z 995(M+H)<sup>+</sup>。

【0960】

## 【化 4 4 9】



(実施例 189)

メチル [(2S, 3R) - 1 - { (2S) - 2 - [ (4 - { (2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [ 4 - ( { [ (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 ] カルボニル } アミノ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル ] カーバメート

10

実施例 189A

2 - ( 4 - ( (2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 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) フェニル) ピロリジン - 2 - イル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (S) - tert - ブチル

実施例 213 からの生成物 (33 mg、0.052 mmol) の脱水 DMSO (0.5 mL) 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 (13.3 mg、0.062 mmol)、HATU (23.5 mg、0.062 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (18 μL、0.10 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 90 分間攪拌し、H<sub>2</sub>O と EtOAc との間で分配した。有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0% から 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 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 (33 mg、76%)。

20

## 【0961】

実施例 189B

メチル [(2S, 3R) - 1 - { (2S) - 2 - [ (4 - { (2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [ 4 - ( { [ (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 ] カルボニル } アミノ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル ] カーバメート

30

実施例 189A からの生成物 (30 mg、0.036 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : TFA の 1 : 1 混合物 (0.4 mL) 中溶液を室温で 45 分間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液と EtOAc との間で分配した (2 回)。合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して固体を得た。その固体について、(S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸に代えて (2S, 3R) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を用いた以外は実施例 189A に記載の手順を行って (27 mg)、標題化合物を得た (17 mg、52%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) ppm 0.85 - 0.97 (m、6H)、1.08 - 1.19 (m、12H)、1.60 - 1.66 (m、2H)、1.80 - 2.05 (m、8H)、2.08 - 2.20 (m、2H)、3.25 (s、3H)、3.42 - 3.50 (m、2H)、3.52 (s、3H)、3.53 (s、3H)、3.58 - 3.72 (m、2H)、3.76 - 3.87 (m、2H)、3.98 - 4.06 (m、1H)、4.26 (t、J = 7.81 Hz、1H)、4.38 - 4.46 (m、2H)、5.15 (d、J = 6.40 Hz、2H)、6.17 (d、J = 8.78 Hz、2H)、6.94 (d、J = 8.89 Hz、2H)、7.13 (d、J = 8.24 Hz、4H)、7.32 (t、J = 8.84 Hz、2H)、7.49 (dd、J = 8.5

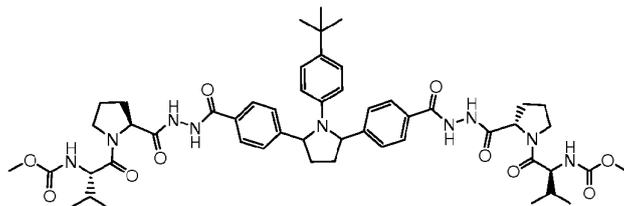
40

50

7、2.06 Hz、4 H)、9.96 (d、J = 15.51 Hz、2 H)。MS (ESI) m/z 910.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【0962】

【化450】



10

(実施例190)

ジメチル〔1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル〕ビス〔ベンゼン-4,1-ジイルカルボニルヒドラジン-2,1-ジイルカルボニル(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

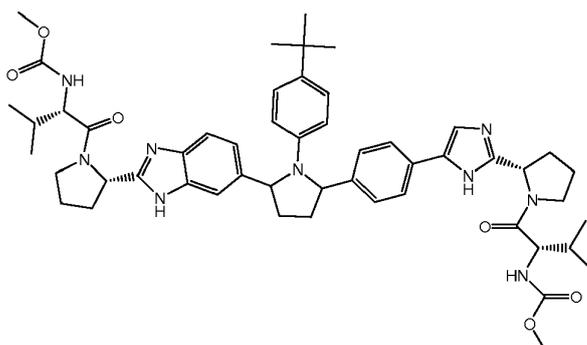
実施例171Bからの生成物(50mg、0.106mmol)および実施例37Bからの生成物(72mg、0.27mmol)の脱水DMSO(1mL)中溶液に、HATU(100mg、0.27mmol)およびヒューニツヒ塩基(56μL、0.32mmol)を加えた。得られた混合物を室温で90分間攪拌し、H<sub>2</sub>OとEtOAc(2回)との間で分配した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物(68mg、65%)をシスおよびトランス立体異性体の混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.81-0.98(m、12H)、1.08-1.17(m、9H)、1.64-1.77(m、2H)、1.78-2.06(m、8H)、2.07-2.22(m、2H)、3.50-3.55(m、6H)、3.58-3.69(m、2H)、3.70-3.83(m、2H)、3.96-4.08(m、2H)、4.38-4.49(m、J = 8.13 Hz、2H)、4.76-4.87(m、0.7H)、5.28-5.40(m、1.3H)、6.14-6.33(m、2H)、6.92-7.08(m、2H)、7.27-7.38(m、J = 8.02 Hz、5H)、7.62(d、J = 8.35 Hz、1H)、7.79-7.96(m、4H)、9.87-9.98(m、2H)、10.31-10.44(m、2H); MS(ESI) m/z 981.1 (M+H)<sup>+</sup>。

20

30

【0963】

【化451】



40

(実施例191)

メチル〔(2S)-1-〔(2S)-2-(5-{4-〔(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{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

50

ズイミダゾール - 6 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - 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 } カーバメートおよび

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 5 - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 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 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - 1 H - 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 9 1 A

1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ブタン - 1 , 4 - ジオン

塩化亜鉛 ( 2 . 7 3 g 、 2 0 m m o l ) を脱水ベンゼン ( 1 0 m L ) 、次にジエチルアミン ( 1 . 5 5 m L 、 1 5 m m o l ) および tert - ブタノール ( 1 . 4 m L 、 1 5 m m o l ) で処理し、得られたスラリーを、全ての固体が溶解するまで室温で 1 . 7 5 時間攪拌した。濁った懸濁液に、4 - クロロ - 3 - ニトロアセトフェノンと次に 2 , 4 - ジプロモアセトフェノンを加え、得られた明黄色スラリーを室温で 6 8 時間攪拌した。得られた粘稠白色スラリーを攪拌しながら 5 % 硫酸水溶液 2 5 m L で処理し、得られたスラリーを濾過した。固体を水 ( 5 0 m L ) 、MeOH ( 5 0 m L ) および CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 5 0 m L ) で洗浄し、室温で 1 時間、5 5 で 5 時間真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た ( 3 . 4 g 、 8 6 % ) 。

【 0 9 6 4 】

実施例 1 9 1 B

1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ブタン - 1 , 4 - ジオール

実施例 1 9 1 A からの生成物 ( 4 . 6 2 g 、 1 1 . 6 5 m m o l ) を EtOH ( 1 0 0 m L ) と混合し、得られたスラリーに固体 NaBH<sub>4</sub> ( 0 . 9 7 g 、 2 5 . 6 m m o l ) を少量ずつ 5 分間かけて加えた。得られた泡状スラリーを攪拌し、1 時間で加熱還流した。LC - MS により、反応は完結しているように思われた。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮して油状残留物を得た。その残留物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶かし、8 0 g シリカゲルカラムに乗せた。カラムを 3 2 分かけてのヘキサン / アセトン、9 0 / 1 0 から 2 0 / 8 0 の勾配で溶離した。生成物を含む分画を集め、減圧下に濃縮して、標題化合物を白色固体として得た ( 3 . 1 4 g 、 6 7 % ) 。

【 0 9 6 5 】

実施例 1 9 1 C

ジメタンスルホン酸 1 - ( 4 - プロモフェニル ) - 4 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ブタン - 1 , 4 - ジイル

実施例 1 9 1 B からの生成物 ( 3 . 1 4 g 、 7 . 8 4 m m o l ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 7 0 m L に溶かし、氷 - アセトン浴で冷却して - 1 0 とした。その冷溶液にトリエチルアミン ( 3 . 8 2 m L 、 2 7 . 4 m m o l ) を滴下し、次に CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2 0 m L 中のメタンスルホニルクロライド ( 1 . 5 3 m L 、 1 9 . 5 9 m m o l ) を 1 0 分間かけて滴下した。得られた透明溶液を冷却下に 9 0 分間攪拌した。反応は LC - MS 分析によって完了しているように思われ、溶媒を減圧下に除去したところ、標題化合物としての明黄色固体 ( 4 . 3 6 g 、 1 0 0 % ) が残り、それを次の反応で直接用いた。

【 0 9 6 6 】

実施例 1 9 1 D

2 - ( 4 - プロモフェニル ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) - 5 - ( 4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル ) ピロリジン

実施例 1 9 1 C で得られた明黄色固体 ( 4 . 3 6 g 、 7 . 8 4 m m o l ) を DMF ( 1 5 m L ) で処理し、次に 4 - tert - ブチルアニリン ( 1 2 . 4 7 m L 、 7 8 m m o l

10

20

30

40

50

)を滴下し、次に52の油浴に入れ、合計12時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮して油状残留物を得た。混合物をEtOAc100mLで希釈し、0.5M HCl 50mLで洗浄した。水層をEtOAc100mLで逆抽出した。合わせた有機抽出液を10%NaHCO<sub>3</sub>、10%NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ、赤色様油状物が残った。その油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に溶かし、80gシリカゲルカラムに乗せた。そのカラムを32分かけてのヘキサン/アセトン、90/10から30/70の勾配で溶離した。標題化合物は、シスおよびトランス-ピロリジン異性体の1:1混合物として単離された(3.13g、75%)。

【0967】

実施例191E

4-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-2-ニトロアニリン

実施例191Dからの生成物(1.1g、2.14mmol)を2,4-ジメトキシベンジルアミン(3.22mL、21.41mmol)で処理し、得られたスラリーを140(油浴)で1時間加熱した。得られた均一赤色反応混合物を減圧下に濃縮したところ、赤色油状物が残った。その油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>30mLで希釈し、固体を濾過し、濾液を120gシリカゲルカラムに負荷した。カラムを、25分間かけてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離した。分画を集め、減圧下に濃縮して、標題化合物を立体異性体の混合物としての橙赤色泡状固体として得た(1.18g)。

【0968】

実施例191F

4-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)-N1-(2,4-ジメトキシベンジル)ベンゼン-1,2-ジアミン

実施例191Eからの生成物(1.18g、1.831mmol)をTHF(10mL):EtOH(10mL):EtOAc(10mL)の混合物に溶かし、PtO<sub>2</sub>(42mg)で処理し、10分間排気し、次に風船でH<sub>2</sub>(g)を導入した。反応混合物を室温で終夜攪拌した。翌日、反応混合物を濾過し、溶媒を減圧下に除去したところ、暗緑色泡状固体が残った。その固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>10mLに溶かして、40gシリカゲルカラムに乗せ、20分間かけてのヘキサン/EtOAc;90/10から30/70の勾配で溶離した。標題化合物を、異性体の混合物としての白色泡状固体として単離した(0.54g、48%)。

【0969】

実施例191G

メチル(2S)-1-((2S)-2-(5-(5-(4-プロモフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)-2-(2,4-ジメトキシベンジルアミノ)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソソブタン-2-イルカーバメート

(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-カルボン酸(0.339g、1.245mmol)およびHOBt(0.191g、1.245mmol)を氷浴で冷却したDMF(4mL)に溶かし、EDAC(0.245g、1.245mmol)およびN-メチルモルホリン(NMM)(0.55mL、4.98mmol)で処理した。得られた溶液を氷浴で5分間攪拌し、DMF(4mL)中の実施例191Fからの生成物を滴下し、得られた暗色混合物を氷浴で1時間、次に室温で18時間攪拌した。翌日、反応混合物をEtOAc(50mL)で希釈し、有機層を10%NaHCO<sub>3</sub>および10%NaClで洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、溶媒を減圧下に除去したところ、異性体の混合物としての標題化合物としての油状残留物が残った(0.65g)。ESI+(m/z):868.2。

【0970】

実施例191H

メチル(2S)-1-((2S)-2-(2-アミノ-5-(5-(4-ブromoフェニル))-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)フェニルカルバモイル)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191Gからの生成物(0.65g、0.748mmol)をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に溶かし、濃トリフルオロ酢酸(2mL、26mmol)を加え、反応混合物を10分間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から2回、トルエンから1回再留去した。残留物をEtOAc(100mL)に溶かし、10%NaHCO<sub>3</sub>で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ、異性体の混合物としての標題化合物としての褐色泡状物が残った(0.5g)。

【0971】

実施例191I

メチル(2S)-1-((2S)-2-(6-(5-(4-ブromoフェニル))-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル)-1H-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191Hからの生成物(0.5g、0.696mmol)を酢酸(5mL、87mmol)で処理し、75の油浴で70分間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、減圧下に濃縮したところ油状残留物が残った。残留物をEtOAc(100mL)に溶かし、10%NaHCO<sub>3</sub>(20mL)および10%NaCl(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ、褐色泡状固体が残った。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>10mLに溶かし、12gシリカゲルカラムに乗せた。カラムを、15分かけてのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、99/1から95/5の勾配で溶離し、生成物を異性体の混合物としての黄褐色固体として単離した(0.31g)。ESI(m/z)+:702.3。

【0972】

実施例191J

メチル(2S)-1-((2S)-2-(6-(1-(4-tert-ブチルフェニル))-5-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピロリジン-2-イル)-1H-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191Iからの生成物(0.31g、0.442mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.34g、1.327mmol)および酢酸カリウム(0.17g、1.77mmol)を合わせ、トルエン(5mL)に溶かし、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(32mg、0.044mmol)を加え、反応混合物にN<sub>2</sub>を5分間吹き込み、密閉し、95の油浴に2時間入れた。混合物を冷却して室温とし、EtOAc(100mL)で希釈し、水(20mL)および10%NaCl(20mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ褐色油状物が残った。その油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)に溶かし、12gシリカゲルカラムに乗せ、カラムを18分かけてのヘキサン:EtOAc、50:50から0:100の勾配で溶離した。標題化合物を異性体の混合物としての白色固体として単離した(0.23g)。

【0973】

実施例191K

2-(5-(4-(1-(4-tert-ブチルフェニル))-5-(2-((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-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロリジン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸(2S)-tert-ブチル

実施例191Jからの生成物(0.23g、0.308mmol)および実施例26Dからの生成物(0.195g、0.615mmol)を20mLマイクロ波管中で合わせ

10

20

30

40

50

、トルエン(1.5 mL)/エタノール(1.5 mL)に溶かした。この溶液に、1 M炭酸ナトリウム水溶液(0.92 mL、0.92 mmol)を加え、次に1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(23 mg、0.036 mmol)を加え、得られた混合物にN<sub>2</sub>を10分間吹き込み、密閉し、100℃で2時間加熱した。反応混合物を冷却して室温とし、EtOAc(50 mL)で希釈した。炭酸塩水層を分離し、有機層を水(20 mL)および10% NaCl(20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ泡状固体が残った。その固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10 mLに溶かし、12 gシリカゲルカラムに乗せた。カラムを、20分間かけてのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、99/1から95/5の勾配で溶離した。標題化合物を異性体の混合物としての黄褐色固体として得た(0.11 g)。

10

【0974】

## 実施例191L

(2S)-2-(5-(4-(1-(4-tert-ブチルフェニル))-5-(2-(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-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-6-イル)ピロリジン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジニウムクロライド

実施例191Kからの生成物(0.11 g、0.28 mmol)をジオキサン(2 mL)に溶かし、4 N HCl/ジオキサン(1 mL)を加えた。得られた固体塊を室温で30分間攪拌する。溶媒を減圧下に除去すると、異性体の混合物としての標題化合物の黄褐色固体(0.092 g)が得られ、それを真空下に終夜保存した。

20

【0975】

## 実施例191M

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル))-5-{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-ベンゾイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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}カーバメートおよび

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル))-5-{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-ベンゾイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

30

実施例191Lからの生成物(0.092 g、0.116 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(0.020 g、0.116 mmol)およびHOBT(0.018 g、0.116 mmol)を25 mL丸底フラスコ中で合わせ、DMF(1 mL)に溶かした。反応混合物を氷浴に入れ、EDAC(0.022 g、0.116 mmol)およびN-メチルモルホリン(0.12 mL、1.091 mmol)で処理した。明黄色反応混合物を氷浴で1時間攪拌し、室温で9時間攪拌した。反応混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、水(20 mL)および10% NaCl(20 mL)で洗浄し、無水Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(s)で脱水し、濾過し、減圧下に溶媒除去したところ油状残留物が残った。残留物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5 mLに溶かし、12 gシリカゲルカラムに乗せた。カラムを、22分かけてのCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH、99/1から95/5の勾配で溶離した。標題化合物を、カラムから溶出した最初の分画から、トランス-ピロリジン異性体の混合物からなる白色固体として単離した(21 mg、19%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.71-0.95(m, 12H) 1.11(s, 9H) 1.99(m, 6H) 2.13(m, 4H) 3.53(s, 6H) 3.81(m, 4H) 4.04(m, 4H) 5.06(m, 2H) 5.11-5.15(

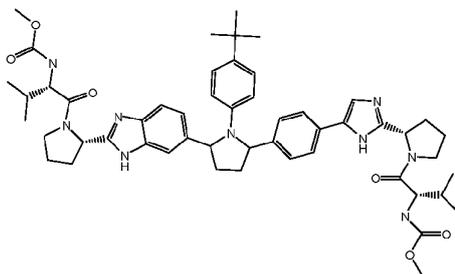
40

50

m、1H) 5.18 - 5.26 (m、1H) 5.32 (m、1H) 6.25 (m、2H) 6.86 - 6.96 (m、1H) 7.05 (m、2H) 7.33 (m、6H) 7.61 (m、2H) 11.53 (s、1H) 11.68 (s、1H) 12.00 (m、2H); ESI+: 914.5.

【0976】

【化452】



10

(実施例192)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2R,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{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-6-イル}]ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-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

20

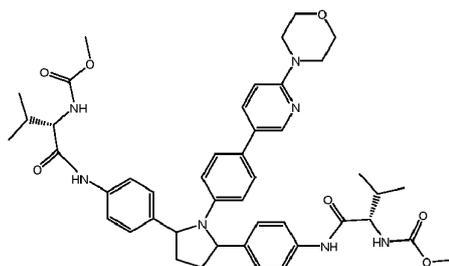
メートおよび  
メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{4-[(2S,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}]ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバ

メート  
実施例191Mに記載のカラムから遅れて溶出した分画から、標題化合物を、シスピロリジン異性体の混合物としての白色固体として単離した(18mg、17%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.71 - 0.95 (m、12H) 1.11 (s、9H) 1.99 (m、6H) 2.13 (m、4H) 3.53 (s、6H) 3.81 (m、4H) 4.04 (m、4H) 4.72 (m、1H)、4.83 (m、1H) 5.11 - 5.15 (m、1H) 5.18 - 5.26 (m、1H) 5.32 (m、1H) 6.25 (m、2H) 6.86 - 6.96 (m、1H) 7.05 (m、2H) 7.33 (m、6H) 7.61 (m、2H) 11.53 (s、1H) 11.68 (s、1H) 12.00 (m、2H); ESI+: 914.5.

30

【0977】

【化453】



40

(実施例193)

ジメチル([(2S,5S)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}]ピロリジン-2,5-ジイル)ピス{ベンゼン-4,1-ジイルイ

50

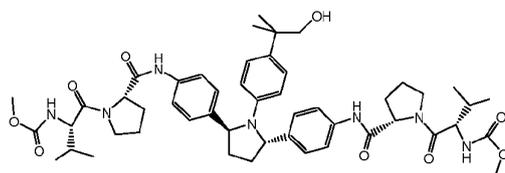
ミノ[(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカーバメートおよび

ジメチル([ (2R,5R)-1-{4-[6-(モルホリン-4-イル)ピリジン-3-イル]フェニル}ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{ベンゼン-4,1-ジイルイミノ[(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 86A および 4-(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)モルホリンを、実施例 99A、99B および 1F ((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(38.2 mg、0.218 mmol)を使用)の方法を順次用いて処理した。逆相(C18)HPLCにより、トランスジアステレオマーの1:1混合物としての白色固体である標題化合物を得た(40.4 mg、収率50.6%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.89(d、J=6.72 Hz、12H) 1.67(d、J=5.64 Hz、2H) 1.92-2.04(m、2H) 3.37-3.41(m、4H) 3.53(d、J=2.06 Hz、6H) 3.67(d、J=5.10 Hz、4H) 3.94(t、J=8.08 Hz、2H) 5.25(s、2H) 6.33(d、J=8.67 Hz、2H) 6.78(d、J=8.89 Hz、1H) 7.14-7.23(m、6H) 7.32(d、J=8.67 Hz、2H) 7.54(d、J=7.92 Hz、4H) 7.66(dd、J=8.84、2.55 Hz、1H) 8.26(d、J=2.49 Hz、1H) 10.01(s、2H)。MSESI(+)*m/z*@806.5(M+H)<sup>+</sup>。

【0978】

【化454】



(実施例 194)

ジメチル({ (2S,5S)-1-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{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 194A

2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパン酸エチル

攪拌機を取り付けた500 mLモートンフラスコに、を室温で窒素下に2-(4-ニトロフェニル)酢酸エチル(10.0 g、55.2 mmol)、脱水ジメチルホルムアミド(200 mL)、18-クラウン-6(2.189 g、8.28 mmol)およびヨウ化メチル(23.13 mL、370 mmol)を加えた。フラスコを氷浴で冷却し、60% 鉱油中分散品としての水素化ナトリウム(7.73 g、193 mmol)を、内部温度が+10 以下に維持されるように少量ずつ加えた。添加には53分間を要した。添加完了した時点で、反応混合物をゆっくり昇温させて室温とし、終夜攪拌した。その後氷浴で冷却し、次に高攪拌しながら水(200 mL)を滴下した。混合物を水(1200 mL)とエチルエーテル(200 mL)との間で分配した。水相をエチルエーテルで抽出し(各200 mLで3回)、合わせた有機層を水で洗浄し(150 mLで3回)、MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、濃縮して、ほぼ定量的収率で、単離されたままで十分な純度のものとして標題化合物を得た。

【0979】

実施例 194B

2-メチル-2-(4-ニトロフェニル)プロパン-1-オール

実施例 194A からの生成物 (12.32 g、55.2 mmol) の脱水 THF (300 mL) 中溶液に室温で窒素下に、カニューレを介して 1M BH<sub>3</sub>/THF (200 mL) を 10.5 分かけて滴下した。添加完了した時点で、フラスコに冷却管を取り付け、混合物を油浴で窒素下に 10 時間加熱還流してから、冷却して室温とした。メタノール (60 mL) を注意深く滴下することで反応停止した。得られた混合物を濃縮して油状物を得て、それを酢酸エチル (150 mL) に溶かし、1N HCl で処理し、室温で 1 時間攪拌した。得られた有機相をブラインで洗浄し (50 mL で 4 回)、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮した。残留物をトルエン (25 mL) に取り、再度濃縮した。得られた油状固体をヘキサン (50 mL) に懸濁させ、減圧濾過によって回収した。ケーキをヘキサン (50 mL) で洗浄し、真空乾燥して、標題化合物を明橙赤色固体として得た (9.55 g、収率 89%)。MS (DCI+) m/z @ 213.1 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

10

【0980】

実施例 194C2 - (4 - アミノフェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

実施例 194B からの生成物 (0.321 g、1.644 mmol) を THF (10 mL) およびエタノール (2 mL) の混合物に溶かした。これに、酸化白金 (IV) (0.030 g、0.131 mmol) を加えた。フラスコにセプタムでキャップを施し、内容物を 3 回真空脱気した。水素を風船から導入し、混合物を室温で攪拌した。追加の触媒 38.2 mg (0.167 mmol) を 2 回に分けて加えてから、クロマトグラフィー分析したところ、原料が消費されていることが示された。水素下に終夜攪拌後、混合物を砂 / セライト層で濾過し、その後酢酸エチルで洗った。濾液を濃縮乾固させ、残留物を、8% から開始して 66% 酢酸エチルとする酢酸エチル - ヘキサンで溶離を行うアミン修飾シリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を透明油状物として得た (0.3645 g、収率 68%)。MS (DCI+) m/z @ 183.1 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

20

【0981】

実施例 194D2 - (4 - ((2S, 5S) - 2, 5 - ビス(4 - ニトロフェニル)ピロリジン - 1 - イル)フェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

実施例 194C からの生成物 (0.595 g、3.60 mmol) を DMF (3 mL) 中で、実施例 37C に記載の方法に従って製造したジメタンスルホン酸 (1R, 4R) - 1, 4 - ビス(4 - ニトロフェニル)ブタン - 1, 4 - ジイル (0.259 g、0.530 mmol) と合わせ、油浴で 50 にて窒素下に終夜加熱した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。有機相を水で洗浄し (25 mL で 3 回)、MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、濃縮して油状物を得た。酢酸エチル - 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、標題化合物を橙赤色半固体として得た (0.0835 g、収率 34.1%)。

30

【0982】

実施例 194E2 - (4 - ((2S, 5S) - 2, 5 - ビス(4 - アミノフェニル)ピロリジン - 1 - イル)フェニル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オール

実施例 194D からの生成物 (83.5 mg、0.181 mmol) を、実施例 99B に記載の方法に従って反応させて、標題化合物を明黄色固体として定量的収率で得た。MS (DCI+) m/z @ 402.3 (M + H)<sup>+</sup>。

40

【0983】

実施例 194F

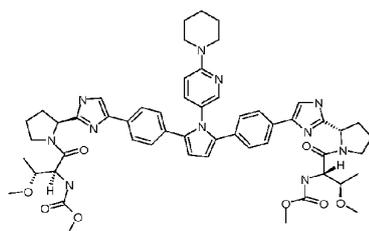
ジメチル( ( (2S, 5S) - 1 - [4 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル[ (2S) - 3 - メチル - 1 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル] ) )ビスカーバメート)

50

実施例 194 E からの生成物 (73.0 mg、0.181 mmol) を、実施例 37 F に記載の方法に従って実施例 37 B からの生成物 (104.0 mg、0.380 mmol) と反応させた。逆相 (C18) HPLC による精製後に、標題化合物をオフホワイト固体として単離した (97.4 mg、収率 59%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.79 - 0.96 (m、12 H) 1.03 (s、6 H) 1.61 (s、2 H) 1.76 - 2.04 (m、8 H) 2.04 - 2.17 (m、2 H) 3.20 (dd、J = 5.42、1.84 Hz、2 H) 3.51 (s、6 H) 3.60 (dd、2 H) 3.78 (s、2 H) 4.01 (t、J = 8.46 Hz、2 H) 4.35 - 4.49 (m、3 H) 5.14 (s、2 H) 6.16 (d、J = 8.78 Hz、2 H) 6.89 (d、J = 8.78 Hz、2 H) 7.12 (d、J = 8.57 Hz、4 H) 7.29 (d、J = 8.35 Hz、2 H) 7.48 (d、J = 8.46 Hz、4 H) 9.97 (s、2 H)。MSESI (+)、m/z @ 910.7 (M+H)<sup>+</sup>。

【0984】

【化455】



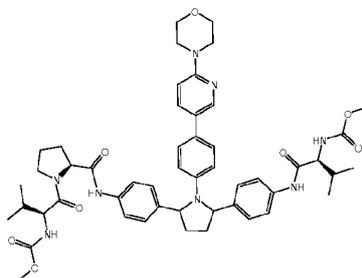
(実施例 195)

メチル [(1S, 2R) - 2 - メトキシ - 1 - ( { (2S) - 2 - [ 4 - ( 4 - { 5 - [ 4 - ( 2 - { (2S) - 1 - [ N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - 1 - スレオニル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) フェニル ] - 1 - ( 6 - ピペリジン - 1 - イルピリジン - 3 - イル ) - 1 H - ピロール - 2 - イル } フェニル ) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル ] ピロリジン - 1 - イル } カルボニル) プロピル] カバメート

(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 (2S, 3S) - 3 - メトキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を用い、実施例 144 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 (280 mg、収率 37%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、DMSO-D6) 12.12 - 11.70 (m、2 H)、7.85 - 7.76 (m、1 H)、7.63 - 7.49 (m、4 H)、7.49 - 7.39 (m、2 H)、7.34 - 7.03 (m、7 H)、6.77 - 6.69 (m、1 H)、6.54 - 6.41 (m、2 H)、5.08 - 4.99 (m、2 H)、4.27 (t、J = 7.6、2 H)、3.86 - 3.75 (m、4 H)、3.54 (s、6 H)、3.50 - 3.43 (m、4 H)、3.17 (s、6 H)、2.19 - 1.88 (m、10 H)、1.61 - 1.44 (m、6 H)、1.12 - 0.99 (m、6 H)。MS (ESI、M+H) m/z = 997。

【0985】

【化456】



10

20

30

40

50

(実施例 196)

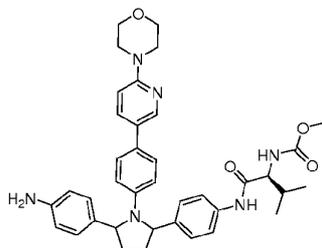
N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 S , 5 S ) - 5 - ( 4 - { [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] アミノ {フェニル} - 1 - { 4 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - L - プロリンアミドおよび

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( 4 - { [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] アミノ } フェニル) - 1 - { 4 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - L - プロリンアミド

【0986】

【化457】

10

実施例 196 A

メチル ( 2 S ) - 1 - ( 4 - ( 5 - ( 4 - アミノフェニル ) - 1 - ( 4 - ( 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2 - イル ) フェニルアミノ ) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

窒素でパージした乾燥機乾燥した 5 mL 丸底フラスコ中、4,4 - ( 1 - ( 4 - ( 6 - モルホリノピリジン - 3 - イル ) フェニル ) ピロリジン - 2,5 - ジイル ) ジアニリン ( 30 mg、0.061 mmol ; 実施例 99 A および 99 B の方法を用いて実施例 86 A および 4 - ( 5 - ( 4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) モルホリンから製造) 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 ( 11.22 mg、0.064 mmol ) を脱水 DMSO ( 1 mL ) に溶かし、HATU ( 26.3 mg、0.067 mmol ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 0.021 mL、0.122 mmol ) を加え、黄色溶液を 25 ° で 30 分間攪拌した。反応液を MeOH ( 1 mL ) で希釈し、20 mL / 分で 30 分かけての 95 : 5 = 0.1% TFA / [ H<sub>2</sub>O / AcCN ] から 25 : 75 = 0.1% TFA / [ H<sub>2</sub>O / AcCN ] の勾配、次に 10 分間 100% AcCN で溶離を行う RP - C18 HPLC ( ウォーターズ Prep LC、ノバ・パック HR C18 6 μm 40 × 100 mm Prep Pak カートリッジを取り付けた 40 mm モジュール ) によって精製した。純粋な分画をロータリーエバポレータ蒸留 ( 水浴 35 ° ) によって濃縮して少量とし、20% iPrOH / CHCl<sub>3</sub> ( 50 mL ) と飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 ( 15 mL ) との間で分配し、層を分離し、有機抽出液を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、標題化合物を立体異性体の混合物としてのオフホワイト固体として得た ( 14.6 mg、37% )。MS (ESI+) m/z 649 (M+H)<sup>+</sup>、707 (M+AcCN+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>、1297 (2M+H)<sup>+</sup>。

【0987】

実施例 196 B

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 S , 5 S ) - 5 - ( 4 - { [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] アミノ {フェニル} - 1 - { 4 - [ 6 - (モルホリン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル ] フェニル } ピロリジン - 2 - イル ] フェニル } - L - プロリンアミドおよび

N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - { 4 - [ ( 2 R , 5 R ) - 5 - ( 4 - { [ N - (メトキシカルボニル) - L - バリル ] アミノ {フェニル} - 1 - { 4 - [ 6 -

20

30

40

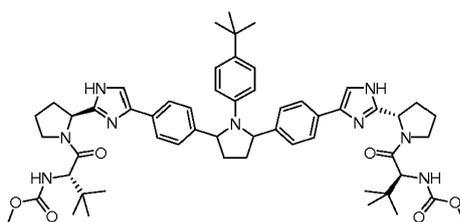
50

(モルホリン - 4 - イル)ピロリジン - 3 - イル]フェニル}ピロリジン - 2 - イル]フェニル} - L - プロリンアミド

窒素パージした5 mL丸底フラスコ中、実施例196Aの生成物(14 mg、0.022 mmol)を脱水DMSO(1 mL)に溶かし、実施例37Bの生成物(6.46 mg、0.024 mmol)、HATU(9.30 mg、0.024 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(7.54 μL、0.043 mmol)を加えた。25 °Cで1時間攪拌し、反応液をMeOH(1 mL)で希釈し、20 mL/分で30分かけての95:5 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]から25:75 0.1% TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]の勾配、次に10分間100% AcCNで溶離を行うRP-C18 HPLC(ウォーターズ Prep LC、ノバ・パックHR C18 6 μm 40 × 100 mm Prep Pakカートリッジを取り付けた40 mmモジュール)によって精製した。純粋な分画をロータリーエバポレータ蒸留(水浴35 °C)によって濃縮してほぼ乾固させ、残留物を1:5(体積比)CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンに取り、溶媒留去し(3回)、残留物を真空乾燥して黄色固体を得た(11 mg)。TFA塩を20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub>(30 mL)に溶かし、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5 mL)で十分に洗浄し、水相を20% iPrOH/CHCl<sub>3</sub>(20 mL)で抽出し、合わせた有機抽出液を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(7 mg、35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.83 - 0.96(m, 12 H)、1.60 - 1.71(m, 2 H)、1.81 - 2.21(m, 7 H)、3.36 - 3.43(m, 4 H)、3.49 - 3.56(m, 6 H)、3.58 - 3.65(m, 1 H)、3.65 - 3.70(m, 4 H)、3.75 - 3.85(m, 1 H)、3.94(t, J = 8.08 Hz, 1 H)、4.02(t, J = 8.19 Hz, 1 H)、4.42(dd, J = 7.86, 4.93 Hz, 1 H)、5.24(d, J = 5.31 Hz, 2 H)、6.32(d, J = 8.35 Hz, 2 H)、6.78(d, J = 9.00 Hz, 1 H)、7.13 - 7.19(m, 4 H)、7.21(d, J = 8.78 Hz, 2 H)、7.26 - 7.35(m, 2 H)、7.48 - 7.56(m, 4 H)、7.66(dd, J = 7.86, 1.14 Hz, 1 H)、8.25(d, J = 2.17 Hz, 1 H)、10.00(d, J = 3.47 Hz, 2 H); MS(ESI+) m/z 903(M+H)<sup>+</sup>。

【0988】

【化458】



(実施例197)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{2-[(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}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-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}カーバメートおよび

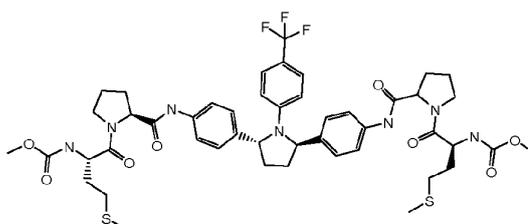
メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[(2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{2-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}フェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3,3-ジメチル-1-オキソブ

タン - 2 - イル } カルバメート

実施例 4 2 F からの生成物 ( 0 . 2 2 8 g、0 . 3 6 4 m m o l ) を、実施例 1 H に記載の方法で処理して、トランス異性体の混合物としての固体として標題化合物 0 . 0 3 5 g ( 1 0 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 遊離塩基 ) ( 4 0 0 M H z、DMSO - D 6 ) p p m 0 . 9 1 ( d、J = 7 . 5 9 H z、1 8 H ) 1 . 0 8 ( s、9 H ) 1 . 6 3 - 1 . 7 3 ( m、2 H ) 1 . 8 3 - 2 . 2 4 ( m、1 2 H ) 3 . 5 4 ( s、6 H ) 3 . 7 0 - 3 . 8 0 ( m、2 H ) 4 . 2 1 ( d、J = 7 . 9 2 H z、2 H ) 5 . 0 6 ( d d、J = 6 . 9 9、3 . 5 2 H z、2 H ) 5 . 1 5 - 5 . 2 5 ( m、2 H ) 6 . 2 1 ( d、J = 8 . 6 7 H z、2 H ) 6 . 9 2 ( d d、J = 8 . 7 3、2 . 4 4 H z、2 H ) 7 . 0 5 ( d、J = 8 . 7 8 H z、2 H ) 7 . 1 4 ( d d、J = 8 . 2 4、3 . 4 7 H z、4 H ) 7 . 3 7 ( s、2 H ) 7 . 6 1 ( d、J = 8 . 0 2 H z、4 H ) 1 1 . 6 9 ( s、2 H ) ; M S E S I + m / z 9 6 8 . 8 ( M + H ) <sup>+</sup>。

【 0 9 8 9 】

【 化 4 5 9 】



( 実施例 1 9 8 )

メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 - { ( 2 R、5 R ) - 5 - { 4 - [ ( { 1 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - ( メチルスルファニル ) ブタノイル ] ピロリジン - 2 - イル } カルボニル ) アミノ ] フェニル } - 1 - [ 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル ) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 4 - ( メチルスルファニル ) - 1 - オキソブタン - 2 - イル ] カルバメート

実施例 1 9 8 A( S ) - 2 - ( メトキシカルボニルアミノ ) - 4 - ( メチルチオ ) ブタン酸

( S ) - 2 - アミノ - 4 - ( メチルチオ ) ブタン酸 ( 1 . 0 g、6 . 7 m m o l ) のジオキサン中溶液に 0 で、NaOH ( 1 1 . 0 6 g、2 2 . 1 2 m m o l ) を加え、次にクロルギ酸メチル ( 1 . 0 4 m L、1 3 . 4 m m o l ) を滴下し、溶液を攪拌しながら昇温させて 2 時間かけて室温とした。溶液を EtOAc で希釈し、1 N HCl、ブラインで洗浄し、脱水し ( Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下に溶媒除去して標題化合物を得た ( 1 . 3 g、6 . 2 7 m m o l、9 4 % )。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z、CDCl<sub>3</sub> ) p p m 1 . 9 5 - 2 . 0 7 ( m、1 H ) 2 . 0 7 - 2 . 1 3 ( m、3 H ) 2 . 1 4 - 2 . 2 8 ( m、1 H ) 2 . 5 9 ( t、J = 7 . 4 H z、2 H ) 3 . 7 1 ( s、3 H ) 4 . 5 2 ( b r s、1 H ) 5 . 3 3 ( b r s、1 H )。

【 0 9 9 0 】

実施例 1 9 8 B

( 2 S、2 S ) - N、N - ( 4、4 - ( ( 2 R、5 R ) - 1 - ( 4 - ( トリフルオロメチル ) フェニル ) ピロリジン - 2、5 - ジイル ) 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 3 8 A および 4 - トリフルオロメチルアニリンを、実施例 3 4 A、3 4 B、3 4 C および 3 4 D の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。

【 0 9 9 1 】

実施例 1 9 8 C

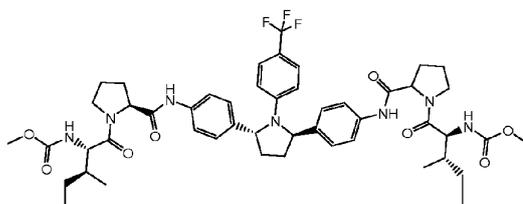
メチル [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( 4 - { ( 2 R、5 R ) - 5 - { 4 - [ ( { 1 - [ ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 4 - ( メチルスルファニル

メチル [(2S, 3S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (4 - { (2R, 5R) - 5 - (4 - { [(1 - { (2S, 3S) - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルペンタノイル } ピロリジン - 2 - イル) カルボニル ] アミノ { フェニル } - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ] カーバメート

実施例 198B および実施例 198A を、実施例 1H の方法を用いて処理して標題化合物を得て、それを 10% から 80% EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した (29mg)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.78 (d, J = 6.1 Hz, 2H) 1.83 - 2.00 (m, 6H) 2.02 (s, 6H) 2.04 - 2.26 (m, 4H) 2.43 - 2.61 (m, 8H) 3.47 - 3.83 (m, 4H) 3.69 (s, 6H) 4.75 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 4H) 5.15 (d, J = 6.7 Hz, 2H) 5.43 (d, 2H) 6.32 (d, J = 8.7 Hz, 2H) 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 4H) 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.42 (d, J = 8.6 Hz, 4H) 9.05 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 971 (M+H)<sup>+</sup>。

【0992】

【化460】



(実施例 199)

メチル [(2S, 3S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (4 - { (2R, 5R) - 5 - (4 - { [(1 - { (2S, 3S) - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルペンタノイル } ピロリジン - 2 - イル) カルボニル ] アミノ { フェニル } - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ] カーバメート

実施例 199A

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

(2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (1.0g, 7.62mmol) のジオキサン (10mL) 中溶液に 0 で、NaOH (12.58g, 25.2mmol) を加え、次にクロルギ酸メチル (1.18mL, 15.25mmol) を滴下した。溶液を攪拌しながら 2 時間かけて昇温させて室温とし、EtOAc で希釈し、1N HCl、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去して、標題化合物を得た (1.4g, 7.4mmol, 97%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.27 - 1.39 (m, 1H) 1.38 - 1.53 (m, 2H) 1.58 - 1.72 (m, 3H) 1.82 - 1.94 (m, 2H) 2.04 (d, J = 3.8 Hz, 2H) 3.70 (s, 3H) 4.94 (brs, 1H)。

【0993】

実施例 199B

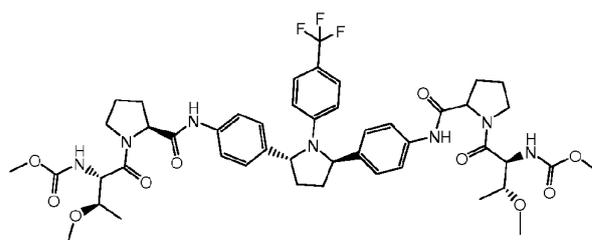
メチル [(2S, 3S) - 1 - { (2S) - 2 - [ (4 - { (2R, 5R) - 5 - (4 - { [(1 - { (2S, 3S) - 2 - [ (メトキシカルボニル) アミノ ] - 3 - メチルペンタノイル } ピロリジン - 2 - イル) カルボニル ] アミノ { フェニル } - 1 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] ピロリジン - 2 - イル } フェニル) カルバモイル ] ピロリジン - 1 - イル } - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 2 - イル ] カーバメート

実施例 198B (60mg, 0.101mmol) の DMSO (0.5mL) 中溶液に、実施例 199A (48mg, 0.254mmol)、次に HATU (96mg, 0.254mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.089mL, 0.50

7 mmol)を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。EtOAcによって希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを10%から80%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離を行うシリカゲルでのフラッシュ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、0.012 mmol、12%)。<sup>1</sup>H NMR(400 Hz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 0.78 - 1.00 (m、12 H) 1.69 - 1.81 (m、4 H) 1.81 - 1.94 (m、2 H) 1.99 - 2.10 (m、2 H) 2.09 - 2.24 (m、2 H) 2.50 (br s、2 H) 2.53 - 2.61 (m、2 H) 3.63 (br s、2 H) 3.68 (s、6 H) 3.75 - 3.87 (m、2 H) 4.34 (t、J = 8.5 Hz、2 H) 4.79 (d、J = 6.3 Hz、2 H) 5.14 (d、J = 6.6 Hz、2 H) 5.28 (d、J = 9.3 Hz、2 H) 6.32 (d、J = 8.7 Hz、2 H) 7.08 (d、J = 8.4 Hz、4 H) 7.18 (d、J = 8.8 Hz、2 H) 7.41 (d、J = 8.5 Hz、4 H) 9.23 (s、2 H)。MS(ESI)m/z 935 (M+H)<sup>+</sup>。

【0994】

【化461】



(実施例200)

メチル[(2S, 3R)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[4-{(2R, 5R)-5-(4-{[(1-{(2S, 3R)-3-メトキシ-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}フェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

実施例200A

(2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

O-メチル-1-スレオニン(1.01 g、7.59 mmol)の飽和重炭酸塩溶液(93 mL)中溶液に、クロルギ酸メチル(900 μL、1.10 g、11.61 mmol)を滴下し、次に室温で24時間攪拌した。混合物をメチルt-ブチルエーテルで抽出し、冷却して0とした。濃塩酸溶液を加えることで、混合物をpH1から2に調節した。混合物を酢酸エチルで抽出し(3回)、合わせた抽出液を飽和塩化ナトリウム溶液で抽出し、脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶液を減圧下に濃縮し、標題化合物を白色固体として得た(1.31 g、90%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 5.44 (d、J = 8.7 Hz、1 H)、4.39 (dd、J = 8.7、2.3 Hz、1 H)、4.00 (dd、J = 6.2、2.4 Hz、1 H)、3.71 (s、3 H)、3.36 (s、3 H)、1.21 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。MS(+ESI)m/z(相対的存在比) 192(60、M+H)、209(100、M+NH<sub>4</sub>)。

【0995】

実施例200B

メチル[(2S, 3R)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[4-{(2R, 5R)-5-(4-{[(1-{(2S, 3R)-3-メトキシ-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}フェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

実施例198B(60 mg、0.101 mmol)および実施例200A(48.5 mg、0.254 mmol)を、実施例199Bと同様に処理して、標題化合物を得た(1

10

20

30

40

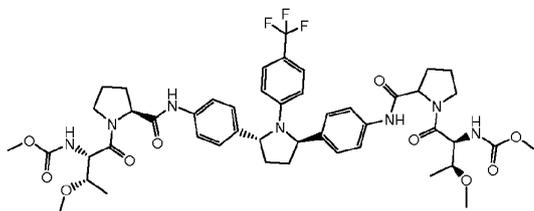
50

0.5 mg、0.011 mmol、11%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.19 (s、3H) 1.21 (s、3H) 1.78 (d、J = 6.1 Hz、2H) 1.94 - 2.16 (m、6H) 2.40 - 2.57 (m、4H) 3.36 (s、6H) 3.66 - 3.84 (m、6H) 3.69 (s、6H) 4.64 - 4.72 (m、2H) 4.81 (d、J = 8.1 Hz、2H) 5.14 (d、J = 6.7 Hz、2H) 5.64 (d、J = 7.9 Hz、2H) 6.31 (d、J = 8.8 Hz、2H) 7.08 (d、J = 8.6 Hz、4H) 7.18 (d、J = 8.8 Hz、2H) 7.43 (d、J = 8.6 Hz、4H) 8.85 (s、2H)。MS (ESI) m/z 939 (M+H)<sup>+</sup>。

【0996】

【化462】

10



(実施例201)

メチル[(2S, 3S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(4-{(2R, 5R)-5-(4-{[(1-{(2S, 3S)-3-メトキシ-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}フェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

20

実施例201A

(2S, 3S)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

アロ-O-メチル-1-スレオニン(519 mg、3.90 mmol)の飽和重炭酸ナトリウム溶液(47.6 mL)中溶液に、クロルギ酸メチル(453 μL、553 mg、5.85 mmol)を滴下し、次に室温で18時間攪拌した。混合物をエーテルで抽出し、水相を冷却して0とし、濃塩酸溶液を加えることでpH2から3の酸性とした。混合物を酢酸エチルで抽出した(3回)。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム溶液で抽出し、脱水した(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下での濃縮によって、標題化合物を無色油状物として得た(640 mg、86%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 5.48 (d、J = 7.8 Hz、1H)、4.52 (d、J = 4.7 Hz、1H)、3.71 (s、3H)、3.39 (s、3H)、1.25 (t、J = 7.6 Hz、3H)。

30

【0997】

実施例201B

メチル[(2S, 3S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(4-{(2R, 5R)-5-(4-{[(1-{(2S, 3S)-3-メトキシ-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}フェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-1-オキソブタン-2-イル]カーバメート

40

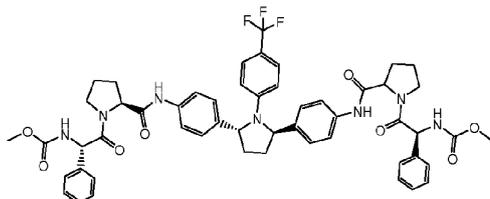
実施例198B(40 mg、0.068 mmol)および実施例201A(32.3 mg、0.169 mmol)を、実施例199Bと同様に処理して、標題化合物を得た(22 mg、0.023 mmol、35%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.24 (s、3H) 1.25 (s、3H) 1.78 (d、J = 6.2 Hz、2H) 1.87 - 1.99 (m、2H) 1.99 - 2.16 (m、4H) 2.45 - 2.58 (m、4H) 3.20 (s、6H) 3.46 - 3.56 (m、2H) 3.65 - 3.83 (m、6H) 3.69 (s、6H) 4.51 - 4.59 (m、2H) 4.78 (d、J = 6.7 Hz、2H) 5.14 (d、J = 6.7 Hz、2H) 5.39 (d、J = 9.3 Hz、2H) 6.30 (d、J = 8.7 Hz、2H) 7.08 (d、J = 8.5 Hz、4H)

50

) 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 4H) 8.94 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 939 (M+H)<sup>+</sup>。

【0998】

【化463】



10

(実施例202)

メチル[(1S)-2-{(2S)-2-[4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-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{フェニル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}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

実施例202A

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸

(S)-2-アミノ-2-フェニル酢酸(0.5g, 3.31mmol)のジオキサン中溶液に0 で、NaOH(5.46g, 10.92mmol)を加え、次にクロルギ酸メチル(0.51mL, 6.62mmol)を滴下し、溶液を攪拌しながら1時間かけて昇温させて室温とした。EtOAcで希釈し、1N HCl、ブラインで洗浄し、脱水し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒を減圧下に除去して標題化合物を得た(0.35g, 1.673mmol, 51%)。

20

【0999】

実施例202B

メチル[(1S)-2-{(2S)-2-[4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-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}フェニル)-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}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

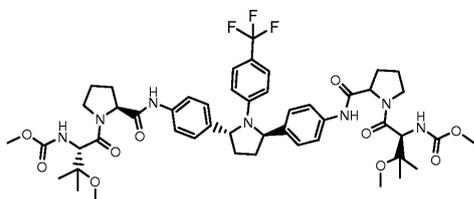
30

実施例198B(40mg, 0.068mmol)および実施例202A(35mg, 0.169mmol)を、実施例199Bと同様に処理して標題化合物を得た(7.5mg, 7.7μmol, 11%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.76-2.05(m, 8H) 2.43-2.58(m, 4H) 3.18-3.29(m, 2H) 3.57-3.65(m, 2H) 3.67(s, 6H) 4.82-4.86(m, 2H) 5.18(d, J = 6.9 Hz, 2H) 5.48(d, J = 7.7 Hz, 2H) 5.99(d, J = 7.7 Hz, 2H) 6.35(d, J = 8.8 Hz, 2H) 7.11(d, J = 8.5 Hz, 4H) 7.21(d, J = 8.7 Hz, 2H) 7.27-7.32(m, 4H) 7.32-7.43(m, 10H) 8.92(s, 2H)。MS (ESI) m/z 975 (M+H)<sup>+</sup>。

40

【1000】

【化464】



(実施例203)

50

メチル [(2S)-3-メトキシA-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-メトキシ-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)カルボニル]アミノ{フェニル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバモイル]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 203A

(S)-tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-ヒドロキシ-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 (252 mg、1.89 mmol) の飽和重炭酸ナトリウム溶液 (6.3 mL) およびテトラヒドロフラン (6.3 mL) 中溶液をジ-tert-ブチル-ジカーボネート (764 mg、3.50 mmol) で処理し、次に室温で24時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮してテトラヒドロフランを除去し、混合物をヘキサンで抽出した。水相を冷却して0とし、1 M クエン酸溶液を加えることでpH 3の酸性とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を脱水した (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。減圧下での濃縮によって、所望の生成物以外に他の不純物を含むガム状固体を得た。この取得物を酢酸エチルに溶かし、混合物をミリポア (millipore) フィルターで濾過して不溶物を除去した。濾液を減圧下に濃縮し、1週間にわたって室温で放置した後に、最終的に固化して、白色固体としての標題化合物を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、メタノール-d<sub>4</sub>) 4.08 (s、1H)、1.45 (s、9H)、1.29 (s、3H)、1.25 (s、3H)。MS (-ESI) m/z (相対的存在比) 232 (100、M-H)。

【1001】

#### 実施例 203B

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

実施例 203A (363 mg、1.56 mmol) の THF (7 mL) 中溶液に0で、NaH (373 mg、9.34 mmol) を加え、攪拌を15分間続けた。ヨウ化メチル (0.78 mL、12.45 mmol) を加え、溶液を昇温させて室温とし、18時間攪拌した。溶液をH<sub>2</sub>Oで反応停止し、EtOAcで希釈し、H<sub>2</sub>O、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、溶媒除去して標題化合物を得た (165 mg、0.67 mmol、43%)。MS (ESI) m/z 248 (M+H)<sup>+</sup>。

【1002】

#### 実施例 203C

(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  
 実施例 203B (163 mg、0.66 mmol) の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) 中溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を加え、溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残留物を飽和 NaHCO<sub>3</sub> に懸濁させ、EtOAcで抽出し、有機抽出液を合わせ、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下に溶媒除去した。残留物をジオキサン (1 mL) に溶かし、1 M NaOH (1.1 mL、2.175 mmol) を加え、次にクロルギ酸メチル (0.102 mL、1.3 mmol) を滴下した。溶液を室温で16時間攪拌し、EtOAcで希釈し、1 N HCl、ブラインで洗浄し、脱水し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下に濾過し、溶媒除去して標題化合物を得た (96 mg、0.468 mmol、71%)。

【1003】

#### 実施例 203D

メチル [(2S)-3-メトキシ-1-{(2S)-2-[(4-{(2R,5R)-5-(4-{[(1-{(2S)-3-メトキシ-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)カルボニル]アミノ{フェニル}-1-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}フェニル)カルバ

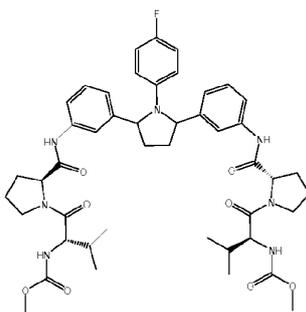
50

モイル}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198B(80.7mg、0.136mmol)および実施例203C(70mg、0.341mmol)を、実施例199Bと同様に処理して標題化合物を得た(62mg、0.064mmol、47%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.25(s、3H) 1.33(s、3H) 1.39(s、2H) 1.74-1.82(m、2H) 1.89(s、2H) 1.93-2.16(m、5H) 2.38-2.59(m、4H) 3.16-3.27(m、2H) 3.24(s、3H) 3.43-3.56(m、2H) 3.69(s、3H) 3.71-3.78(m、2H) 3.80(s、3H) 3.84-3.94(m、1H) 4.61(s、1H) 4.70-4.81(m、2H) 5.15(d、J=6.3Hz、2H) 5.58(s、1H) 6.32(d、J=8.7Hz、2H) 7.05-7.13(m、4H) 7.19(d、J=8.7Hz、2H) 7.33-7.50(m、4H) 8.71(s、1H) 8.92(s、1H)。MS(ESI)m/z 967(M+H)<sup>+</sup>。

【1004】

【化465】



(実施例204)

ジメチル([(2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{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]})ビスカーバメートおよび

ジメチル([(2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{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

実施例204A

2, 2-(3, 3-((2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル)ビス(3, 1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸(2S, 2S)-tert-ブチルおよび

2, 2-(3, 3-((2R, 5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル)ビス(3, 1-フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸(2S, 2S)-tert-ブチル

実施例55Fの後処理からのエーテル分画を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン/EtOAc)によって精製して、標題化合物をトランスジアステレオマーの混合物として得た(0.20g、10%)。MS(ESI)m/z 742(M+H)<sup>+</sup>。

【1005】

実施例204B

ジメチル([(2S, 5S)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル]ビス{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

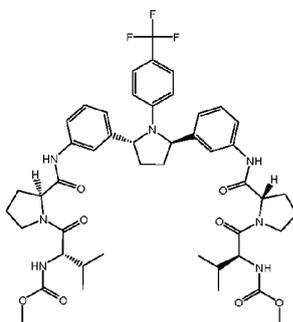
および

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{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]} )ピスカーバメート

実施例 204A からの生成物を、実施例 19D および 19E ( (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸を使用) に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (60.5 mg、22%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) 0.99 - 0.81 (m、12H)、1.67 (dd、J = 3.4、5.0、3H)、2.06 - 1.79 (m、8H)、2.20 - 2.06 (m、5H)、3.52 (d、J = 2.3、6H)、3.63 (q、J = 7.1、1H)、3.88 - 3.75 (m、1H)、4.08 - 3.96 (m、2H)、4.41 (dt、J = 12.8、25.2、2H)、5.11 (d、J = 28.1、2H)、6.24 (dd、J = 6.0、10.9、2H)、6.80 (td、J = 4.2、8.9、2H)、6.88 (dd、J = 5.5、6.4、2H)、7.22 (ddd、J = 5.3、10.4、20.8、2H)、7.32 (d、J = 8.3、2H)、7.43 - 7.34 (m、2H)、7.57 (d、J = 7.8、2H)、10.00 (d、J = 7.8、2H)。MS (ESI) m/z 856 (M + H)<sup>+</sup>。

【1006】

【化466】



(実施例 205)

ジメチル( {(2R, 5R) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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]} )ピスカーバメート

実施例 205A

(1S, 4S) - 1, 4 - ビス(3 - ニトロフェニル)ブタン - 1, 4 - ジオール

実施例 55A からの生成物を、実施例 33 に記載の方法を用いて処理し、標題化合物を得た (1.74 g、84%)。MS (DCI) m/z 350 (M + NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>。

【1007】

実施例 205B

(2R, 5R) - 2, 5 - ビス(3 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン

実施例 205A からの生成物および 4 - アミノベンゾトリフルオリドを、実施例 55C および 55D に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。(0.27 g、19%)。MS (ESI) m/z 858 (M + H)<sup>+</sup>。

【1008】

実施例 205C

3, 3 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ジアニリン

実施例 205B からの生成物を、実施例 55E に記載の方法を用いて処理した。標題化

化合物をフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、メタノール/ジクロロメタン）によって単離した。MS (ESI)  $m/z$  398 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、396 ( $M-H$ )<sup>+</sup>。

【1009】

実施例 205D

2, 2 - (3, 3 - ((2R, 5R) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル)フェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル)ビス(3, 1 - フェニレン))ビス(アザネジイル)ビス(オキソメチレン)ジピロリジン - 1 - カルボン酸(2S, 2S) - tert - ブチル

実施例 205C からの生成物を、DMF をジクロロメタンに代えて実施例 19C に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (0.36 g、77%)。MS (ESI)  $m/z$  792 ( $M+H$ )<sup>+</sup>。

10

【1010】

実施例 205E

ジメチル({(2R, 5R) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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

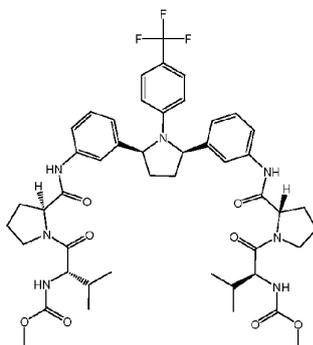
実施例 205D からの生成物を、実施例 19D および 19E ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸を使用し、HATU に代えて HOBt および EDC を使用) に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (13.5 mg、3%)。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、メタノール - D<sub>4</sub>) 1.08 - 0.89 (m、12 H)、1.88 - 1.73 (m、2 H)、2.32 - 1.93 (m、10 H)、2.62 (t、J = 6.9、2 H)、3.64 (s、6 H)、3.77 - 3.67 (m、2 H)、4.00 - 3.90 (m、2 H)、4.20 (d、J = 8.0、2 H)、4.56 - 4.45 (m、2 H)、5.26 (d、J = 6.5、2 H)、6.42 (d、J = 8.8、2 H)、6.98 (d、J = 7.6、2 H)、7.17 (d、J = 7.4、2 H)、7.27 (t、J = 7.8、2 H)、7.52 - 7.37 (m、4 H)。MS (ESI)  $m/z$  906 ( $M+H$ )<sup>+</sup>、904 ( $M-H$ )<sup>+</sup>。

20

【1011】

【化 467】

30



40

(実施例 206)

ジメチル({(2R, 5S) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル}ビス{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

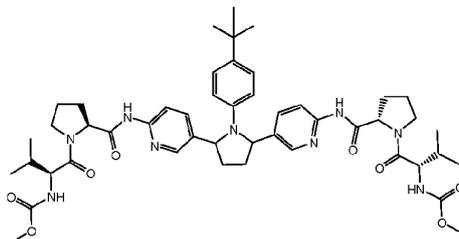
実施例 206 における生成物は、実施例 205E の精製から単離した (12.5 mg、3%)。<sup>1</sup>H NMR (TFA 塩) (400 MHz、DMSO - D<sub>6</sub>) 0.90 (dt、J = 6.2、10.3、12 H)、2.23 - 1.73 (m、12 H)、2.47 - 2.39 (m、6 H)、3.52 (d、J = 3.3、4 H)、3.89 - 3.73 (m、2 H)、4.03 (t、J = 8.4、2 H)、4.44 (dd、J = 4.9、7.8、2 H)

50

)、4.83 (t、J = 5.5、2H)、6.50 (d、J = 8.7、2H)、7.36 - 7.15 (m、6H)、7.39 (d、J = 8.7、2H)、7.73 - 7.57 (m、4H)、10.04 (d、J = 10.0、2H)。MS (ESI) m/z 906 (M + H)<sup>+</sup>、904 (M - H)<sup>+</sup>。

【1012】

【化468】



10

(実施例207)

ジメチル [(2S, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル]ビス{ピリジン - 5, 2-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]}

バメートおよび

ジメチル [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5-ジイル]ビス{ピリジン - 5, 2-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]}

バメート

実施例207A

1, 4-ビス(6-クロロピリジン - 3-イル)ブタン - 1, 4-ジオン

塩化亜鉛(3.04 g、22.82 mmol)、tert-ブチルアルコール(1.576 mL、16.71 mmol)およびジエチルアミン(1.731 mL、16.71 mmol)をベンゼン(12 mL)中で合わせた。全ての固体が溶解するまで、得られたスラリーを室温で2時間攪拌した。このスラリーに、1-(6-クロロピリジン - 3-イル)エタノン(2.60 g、16.71 mmol; 参考: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092)、次に2-プロモ - 1-(6-クロロピリジン - 3-イル)エタノン(2.61 g、11.14 mmol; 参考: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1998, 8, 3087-3092)を加えた。得られた透明黄色溶液を室温で88時間攪拌した。得られた粘稠反応混合物を5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(10 mL)で処理し、30分間攪拌し、濾過し、乾燥させて、標題化合物を固体として得た(2.91 g、85%)。

【1013】

実施例207B

1, 4-ビス(6-クロロピリジン - 3-イル)ブタン - 1, 4-ジオール

実施例207Aからの生成物(2.90 g、9.38 mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(0.745 g、19.70 mmol)を、0 でエタノール(94 mL)中で合わせた。混合物を昇温させて室温とし、6時間攪拌した。溶媒を留去し、残留物を酢酸エチルと1M HClとの間で分配した。有機層を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、留去して、標題化合物を得た(2.62 g、89%)。

【1014】

実施例207C

ジメタンスルホン酸 1, 4-ビス(6-クロロピリジン - 3-イル)ブタン - 1, 4-ジイル

実施例207Bからの生成物(2.23 g、7.12 mmol)およびトリエチルアミ

20

30

40

50

ン(2.98 mL、21.36 mmol)をジクロロメタン(50 mL)中で合わせた。混合物を冷却して-20とし、メタンスルホニルクロライド(1.383 mL、17.80 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して標題生成物(約3.34 g)を得て、それを次の反応に直接用いた。

【1015】

実施例207D

5,5-(1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(2-クロロピリジン)

実施例207Cからの生成物(3.34 g、7.12 mmol)および4-tert-ブチルアニリン(6.38 g、42.7 mmol)をDMF(20 mL)中で合わせた。混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと1M HClとの間で分配した。有機層をブラインで2回洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、酢酸エチル/ヘキサン(5%から30%)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(2.95 g、97%)を立体異性体の混合物としての黄色固体として得た。

10

【1016】

実施例207E

ジメチル([ (2S, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル ] ビス{ピリジン - 5, 2 - 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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル ] } ) ビスカーバメートおよび

20

ジメチル([ (2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル ] ビス{ピリジン - 5, 2 - 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 - オキシブタン - 1, 2 - ジイル ] } ) ビスカーバメート

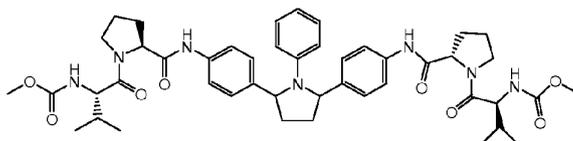
実施例207Dからの生成物(0.171 g、0.40 mmol)、実施例116Cからの生成物(0.326 g、1.200 mmol)、炭酸セシウム(0.365 g、1.120 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.022 g、0.024 mmol)および(9,9-ジメチル-9H-キサンテン-4,5-ジイル)ビス(ジフェニルホスフィン)(0.042 g、0.072 mmol)をジオキサン(4 mL)中で合わせた。混合物を窒素で15分間パージし、100で3時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルと飽和重炭酸ナトリウムとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、溶媒留去した。残留物を、メタノール/ジクロロメタン(1%から4%)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(5 mg、1%)をトランスジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(500 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.88(t、J=6.41 Hz、6H) 0.92(t、J=7.32 Hz、6H) 1.12(s、9H) 1.68-1.75(m、2H) 1.81-1.99(m、8H) 2.07-2.18(m、2H) 2.50-2.53(m、2H) 3.52(s、6H) 3.57-3.64(m、2H) 3.78-3.86(m、2H) 3.98-4.03(m、2H) 4.55-4.63(m、2H) 5.27(d、J=6.26 Hz、2H) 6.18-6.27(m、2H) 6.99(dd、J=8.77、1.60 Hz、2H) 7.28-7.37(m、2H) 7.59(dd、J=8.62、2.06 Hz、2H) 7.96(d、J=8.39 Hz、2H) 8.12-8.20(m、2H) 10.53(s、2H); MS(ESI+) m/z 896.6(M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【1017】

## 【化469】



(実施例208)

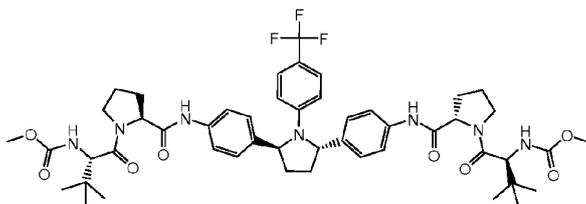
ジメチル( [(2S, 5S) - 1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス{ベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル[(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル]} ) ビスカーバメートおよび

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - フェニルピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス{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

標題化合物を、追加の生成物として実施例85Cから単離した。<sup>1</sup>H NMR(TFA塩)(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.83 - 0.88(m、6H)、0.88 - 0.94(m、6H)、1.60 - 1.65(m、2H)、1.79 - 2.02(m、8H)、2.06 - 2.18(m、2H)、3.51(s、6H)、3.55 - 3.64(m、2H)、3.75 - 3.83(m、2H)、4.01(t、J = 8.3Hz、2H)、4.38 - 4.43(m、2H)、5.16(d、J = 6.4Hz、2H)、6.23(d、J = 8.3Hz、2H)、6.39(t、J = 7.3Hz、1H)、6.90(t、J = 7.9Hz、2H)、7.09 - 7.14(m、4H)、7.25 - 7.31(m、2H)、7.45 - 7.50(m、4H)、9.97(s、2H); MS m/z 838.4(M+H)<sup>+</sup>。

【1018】

【化470】



(実施例209)

ジメチル( {(2S, 5S) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル} ビス{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23Cからの生成物を、40%2-PrOH:EtOH(1:1)/60%ヘキサンで溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、溶出する二成分のうちの最初のものであった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D6) ppm 0.97(s、18H)、1.61 - 1.73(m、2H)、1.75 - 1.93(m、4H)、1.94 - 2.06(m、2H)、2.08 - 2.21(m、2H)、3.54(s、6H)、3.57 - 3.70(m、2H)、3.70 - 3.83(m、2H)、4.21(d、J = 8.89Hz、2H)、4.38 - 4.48(m、2H)、5.27(d、J = 6.51Hz、2H)、6.37(d、J = 8.78Hz、2H)、7.08(d、J = 8.89Hz、2H)、7.15(d、J = 8.57Hz、4H)、7.25(d、J = 8.89Hz、2H)、7.52(d、J = 8.57Hz、4H)、10.02(s、2H); MS(ESI) m/z 951.6(M+H)<sup>+</sup>。

【1019】

10

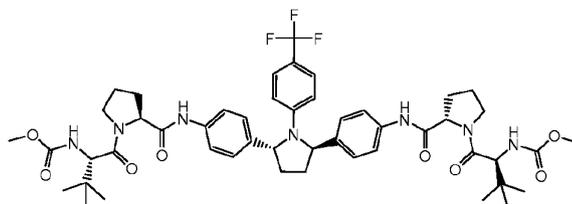
20

30

40

50

## 【化471】



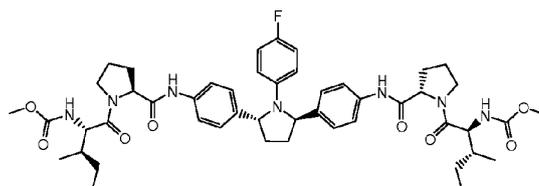
(実施例210)

ジメチル(〔(2R, 5R) - 1 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス{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23Cからの生成物を、40% 2-PrOH : EtOH (1 : 1) / 60% ヘキサンで溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、溶出する二成分のうちの2番目のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D6) ppm 0.96 (s, 18H)、1.64 - 1.75 (m, 2H)、1.76 - 1.93 (m, 4H)、1.94 - 2.06 (m, 2H)、2.07 - 2.21 (m, 2H)、3.54 (s, 6H)、3.58 - 3.70 (m, 2H)、3.70 - 3.86 (m, 2H)、4.20 (d, J = 8.89 Hz, 2H)、4.38 - 4.47 (m, 2H)、5.28 (d, J = 6.18 Hz, 2H)、6.36 (d, J = 8.89 Hz, 2H)、7.07 (d, J = 8.89 Hz, 2H)、7.14 (d, J = 8.57 Hz, 4H)、7.25 (d, J = 8.78 Hz, 2H)、7.52 (d, J = 8.57 Hz, 4H)、10.03 (s, 2H); MS (ESI) m/z 951.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【1020】

【化472】



(実施例211)

ジメチル(〔(2R, 5R) - 1 - (4 - フルオロフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス{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

実施例25からの生成物を、50% 2-PrOH : EtOH (1 : 1) / 50% ヘキサンで溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、溶出する二成分のうちの2番目のものであった。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D6) ppm 0.76 - 0.92 (m, 12H)、1.05 - 1.19 (m, 2H)、1.37 - 1.54 (m, 2H)、1.57 - 1.70 (m, 2H)、1.69 - 1.96 (m, 6H)、1.94 - 2.07 (m, 2H)、2.07 - 2.22 (m, 2H)、3.53 (s, 6H)、3.55 - 3.64 (m, 2H)、3.69 - 3.83 (m, 2H)、4.17 - 4.28 (m, 2H)、4.42 (dd, J = 7.81, 5.20 Hz, 2H)、5.16 (d, J = 6.29 Hz, 2H)、6.20 (dd, J = 9.22, 4.45 Hz, 2H)、6.77 (t, J = 8.95 Hz, 2H)、7.13 (d, J = 8.46 Hz, 4H)、7.49 (d, J = 8.46 Hz, 2H)、9.97 (s, 2H); MS (ESI) m/z 884.4 (M + H)<sup>+</sup>。

【1021】

10

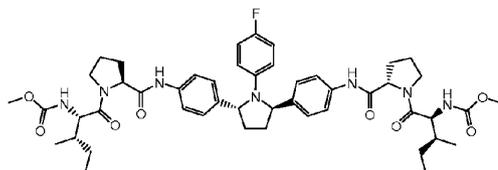
20

30

40

50

## 【化473】



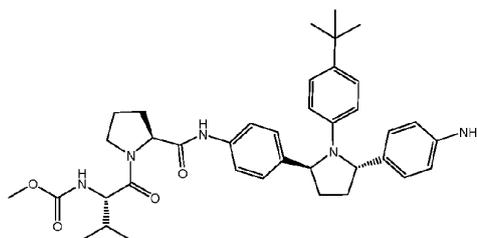
(実施例212)

ジメチル( [(2R,5R)-1-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{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24からの生成物を、50%2-PrOH:EtOH(1:1)/50%ヘキサンで溶離を行うキラルパックAD-H半分取カラムでのキラルクロマトグラフィーによって分離した。標題化合物は、溶出する二成分のうちの2番目のものであった。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.80(t、J=7.37Hz、6H)、0.88(d、J=6.72Hz、6H)、1.02-1.18(m、2H)、1.41-1.59(m、2H)、1.59-1.75(m、4H)、1.80-1.95(m、4H)、1.95-2.06(m、2H)、2.08-2.23(m、2H)、3.52(s、6H)、3.56-3.67(m、2H)、3.74-3.89(m、2H)、4.07(t、J=8.95Hz、2H)、4.39-4.47(m、2H)、5.16(d、J=6.18Hz、2H)、6.20(dd、J=9.22、4.45Hz、2H)、6.78(t、J=8.95Hz、2H)、7.13(d、J=8.46Hz、4H)、7.35(d、J=8.46Hz、2H)、7.50(d、J=8.57Hz、4H)、9.99(s、2H);MS(ESI)m/z 884.4(M+H)<sup>+</sup>。

【1022】

【化474】



(実施例213)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{4-[(2S,5S)-5-(4-アミノフェニル)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2-イル]フェニル}-L-プロリンアミド

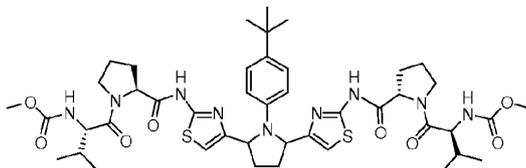
実施例37Bからの生成物(17.7mg、0.065mmol)および実施例37Eからの生成物(50mg、0.130mmol)の脱水DMSO(1.3mL)中溶液に、HATU(27.1mg、0.071mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.015mL、0.084mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、H<sub>2</sub>O(5mL)とEtOAc(5mLで3回)との間で分配した。合わせた有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、0%から5%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>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(20mg、24%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 0.88(d、J=6.72Hz、3H)、0.93(d、J=6.72Hz、3H)、1.11(s、9H)、1.52-1.66(m、2H)、1.79-2.06(m、4H)、2.06-2.20(m、1H)、2.34-2.4

7 (m、2 H)、3.52 (s、3 H)、3.56 - 3.67 (m、1 H)、3.74 - 3.87 (m、1 H)、4.02 (t、J = 8.51 Hz、1 H)、4.42 (dd、J = 8.08、4.83 Hz、1 H)、4.83 - 4.94 (m、2 H)、5.02 (d、J = 7.16 Hz、0.5 H)、5.08 (d、J = 7.59 Hz、0.5 H)、6.18 (d、J = 8.78 Hz、2 H)、6.48 (d、J = 8.35 Hz、2 H)、6.84 (d、J = 8.35 Hz、2 H)、6.93 (d、J = 8.89 Hz、2 H)、7.11 (d、J = 8.57 Hz、2 H)、7.31 (d、J = 8.35 Hz、1 H)、7.48 (d、J = 8.57 Hz、2 H)、9.97 (s、1 H) ; MS (ESI) m/z 640.3 (M + H)<sup>+</sup>。

【1023】

【化475】

10



(実施例214)

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2R, 5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(チアゾール-4,2-ジイル)ビス(アザネジイル)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)ジカーバメートおよび

20

ジメチル(2S, 2S)-1,1-((2S, 2S)-2,2-(4,4-((2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル)ビス(チアゾール-4,2-ジイル)ビス(アザネジイル)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214A

1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジカルボン酸ジエチル  
メソ-2,5-ジブromoアジピン酸ジエチル (2.0 g、5.55 mmol) および 4-tert-ブチルアニリン (3.32 g、22.22 mmol) のジメトキシエタン (12 mL) 中溶液を10時間攪拌還流した。冷却された混合物を EtOAc (100 mL) と 1N HCl 水溶液 (100 mL で2回) との間で分配し、有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、0% から 20% EtOAc / ヘキサン 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、標題化合物を油状物として得た (1.95 g、定量的)。<sup>1</sup>H NMR では、シス：トランスピロリジン異性体の 3：2 混合物が示された。

30

【1024】

実施例214B

1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジカルボン酸  
実施例214Aからの生成物 (1.95 g、5.61 mmol) の MeOH (50 mL) 中溶液に、NaOH (0.95 g、23.8 mmol) の H<sub>2</sub>O (10 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を減圧下に濃縮して約 10 mL とし、1N HCl (50 mL) に投入した。混合物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で抽出し (50 mL で3回)、合わせた有機層を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を立体異性体の混合物としての明橙赤色固体として得た (1.42 g、87%)。

40

【1025】

実施例214C

50

トランス - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジカルボン酸  
 実施例 2 1 4 B からの生成物について、1 0 % から 6 0 % アセトニトリル / H<sub>2</sub>O ( 0 . 1 % T F A ) の溶媒勾配を用いる C 1 8 シリカゲルでのカラムクロマトグラフィーを行った。標題化合物は溶出した二つの主要成分のうちの最初のものであった。

【 1 0 2 6 】

実施例 2 1 4 D

1 , 1 - ( トランス - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( 2 - ジアゾエタノン )

実施例 2 1 4 C からの生成物 ( 0 . 9 6 3 g 、 3 . 3 1 m m o l ) の脱水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 2 0 m L ) 中溶液に 0 で、オキサリルクロライド ( 1 . 1 5 7 m L 、 1 3 . 2 2 m m o l ) を加え、次に D M F 2 から 3 滴を加え、発泡が認められなくなるまで、得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。冷却された混合物を乾燥 N<sub>2</sub> を用いた溶媒留去によって濃縮し、残留物を脱水 C H<sub>2</sub> C l<sub>2</sub> ( 1 0 m L ) に溶かした。0 とした溶液に、ジアゾメタン / E t<sub>2</sub>O 溶液 ( 約 0 . 6 M 、 2 0 m L ) を加え、得られた混合物を 0 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物を、0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサ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 ( 0 . 5 4 g 、 4 8 % ) 。

10

【 1 0 2 7 】

実施例 2 1 4 E

4 , 4 - ( トランス - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ジチアゾール - 2 - アミン

実施例 2 1 4 D からの生成物 ( 0 . 5 0 g 、 1 . 4 7 m m o l ) の E t<sub>2</sub>O ( 1 0 m L ) 中溶液に、4 8 % 臭化水素酸水溶液 ( 0 . 5 0 0 m L 、 4 . 4 2 m m o l ) を滴下した。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌した。水 ( 1 m L ) を加え、混合物を E t<sub>2</sub>O で抽出した ( 1 0 m L で 3 回 ) 。合わせた有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。残留物を E t O H ( 1 5 m L ) に溶かした。得られた溶液に、チオ尿素 ( 0 . 4 5 g 、 5 . 8 9 m m o l ) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮して約 1 m L とした。水 ( 1 0 m L ) を加え、飽和 N a H C O<sub>3</sub> 水溶液を用いて p H を中和した。得られた固体を濾過によって回収し、減圧下に乾燥させて、標題化合物を得た ( 0 . 4 5 5 g 、 7 7 % ) 。

20

30

【 1 0 2 8 】

実施例 2 1 4 F

2 , 2 - ( 4 , 4 - ( トランス - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( チアゾール - 4 , 2 - ジイル ) ビス ( アザネジイル ) ビス ( オキシメチレン ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S , 2 S ) - tert - ブチル

実施例 2 1 4 E からの生成物 ( 0 . 2 g 、 0 . 5 0 1 m m o l ) 、 ( S ) - 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 0 . 4 3 1 g 、 2 . 0 0 2 m m o l ) および N 1 - ( ( エチルイミノ ) メチレン ) - N 3 , N 3 - ジメチルプロパン - 1 , 3 - ジアミン塩酸塩 ( 1 . 1 5 1 g 、 6 . 0 1 m m o l ) の D M F ( 4 m L ) およびピロリジン ( 4 m L ) 中混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を 1 N H C l 水溶液と E t O A c ( 3 回 ) との間で分配し、合わせた有機層を N a<sub>2</sub> S O<sub>4</sub> で脱水した。脱水剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去した。粗生成物を、0 % から 1 0 0 % E t O A c / ヘキサ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 ( 0 . 2 8 g 、 7 1 % ) をトランスジアステレオマーの混合物として得た。

40

【 1 0 2 9 】

実施例 2 1 4 G

ジメチル ( 2 S , 2 S ) - 1 , 1 - ( ( 2 S , 2 S ) - 2 , 2 - ( 4 , 4 - ( ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - tert - ブチルフェニル ) ピロリジン - 2 , 5 - ジイル ) ビス ( チアゾール - 4 , 2 - ジイル ) ビス ( アザネジイル ) 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 -

50

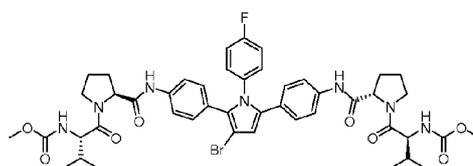
ジイル)ジカーバメートおよび

ジメチル(2S, 2S)-1, 1-(2S, 2S)-2, 2-(4, 4-(2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2, 5-ジイル)ビス(チアゾール-4, 2-ジイル)ビス(アザネジイル)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214Fからの生成物の溶液を2N HCl/ジオキサン(0.4 mL)中で1時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物について、実施例10に記載の手順を行って、標題化合物をトランスジアステレオマーの混合物として得た。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400 MHz、DMSO-D6) ppm 0.80-0.97(m, 14H)、1.12-1.16(m, 9H)、1.69-2.06(m, 8H)、2.08-2.22(m, 2H)、3.51-3.57(m, 6H)、3.57-3.68(m, 2H)、3.77-3.91(m, 2H)、3.95-4.06(m, 2H)、4.47-4.59(m, J=7.16 Hz, 1H)、5.08-5.17(m, 2H)、6.31(t, J=8.24 Hz, 2H)、6.70(d, J=21.04 Hz, 2H)、7.02(dd, J=8.67, 6.40 Hz, 2H)、7.35(d, J=8.35 Hz, 2H)、12.24(s, 2H)。

【1030】

【化476】



(実施例215)

ジメチル([3-ブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2, 5-ジイル]ビス{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51からの生成物(455 mg、0.534 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.7 mL)中懸濁液に、1-ブromoピロリジン-2, 5-ジオン(95 mg、0.534 mmol)のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2.7 mL)中混合物を加えた。混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮し、ジエチルエーテルで磨砕して化合物の混合物を得て、それについて60%から100% MeOH/10 mM 酢酸アンモニウムの勾配で溶離を行う逆相HPLC精製を行って、標題化合物を得た。(84 mg、収率17%)。<sup>1</sup>H NMR(遊離塩基)(400 MHz、DMSO-D6) 10.06(s, 1H)、10.02(s, 1H)、7.46(d, J=8.7, 2H)、7.41(d, J=8.7, 2H)、7.30(d, J=7.7, 2H)、7.15-7.03(m, 6H)、6.98(d, J=8.7, 2H)、6.53(s, 1H)、4.45-4.33(m, 2H)、4.01(t, J=7.7, 2H)、3.85-3.73(m, 2H)、3.66-3.54(m, 2H)、3.51(s, 6H)、2.20-2.05(m, 2H)、2.03-1.77(m, 8H)、0.97-0.79(m, 12H) MS(ESI, M+H) m/z = 933。

【1031】

## 【化 4 7 7】



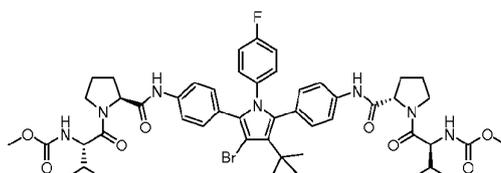
(実施例 2 1 6)

ジメチル〔〔3, 4-ジブromo-1-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロール-2, 5-ジイル〕ビス〔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

標題化合物は、実施例 2 1 5 での別の生成物として生成した。生成物の混合物について、60%から100% MeOH / 10 mM 酢酸アンモニウムの勾配で溶離を行う逆相 HPLC 精製を行って、標題化合物を得た(125 mg、収率 23%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 10.08 (bs, 2H)、7.47 (d、J = 8.7、4H)、7.33 - 7.27 (m、2H)、7.13 - 7.01 (m、8H)、4.43 - 4.35 (m、2H)、4.01 (t、J = 8.4、2H)、3.84 - 3.74 (m、2H)、3.65 - 3.55 (m、2H)、3.51 (s、6H)、2.21 - 2.05 (m、2H)、2.05 - 1.78 (m、8H)、0.91 (d、J = 6.7、6H)、0.86 (d、J = 6.6、6H)。MS (ESI、M + H) m/z = 1011。

【1032】

【化 4 7 8】



(実施例 2 1 7)

標題化合物は、実施例 2 1 5 での副生成物として生成した。生成物の混合物について、60%から100% MeOH / 10 mM 酢酸アンモニウムの勾配で溶離を行う逆相 HPLC 精製を行って、標題化合物を得た。(61 mg、収率 12%)。<sup>1</sup>H NMR (遊離塩基) (400 MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) 10.00 (s、2H)、7.41 (d、J = 8.7、2H)、7.38 (d、J = 8.9、2H)、7.29 (d、J = 6.6、2H)、7.14 (d、J = 7.3、1H)、7.11 - 7.05 (m、3H)、7.01 - 6.93 (m、2H)、6.89 (t、J = 8.7、2H)、4.37 (dd、J = 4.9、7.4、2H)、4.00 (t、J = 8.4、2H)、3.84 - 3.74 (m、2H)、3.64 - 3.55 (m、2H)、3.51 (s、6H)、2.19 - 2.05 (m、2H)、2.03 - 1.78 (m、8H)、1.23 (s、9H)、0.91 (dd、J = 2.1、6.6、6H)、0.86 (d、J = 6.4、6H) MS (ESI、M + H) m/z = 989。

【1033】

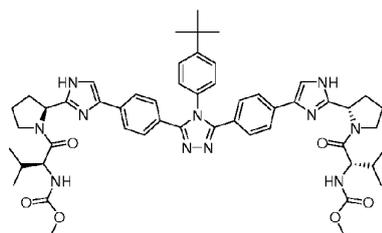
10

20

30

40

## 【化479】



(実施例218)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}-1H-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

10

実施例218A

4-プロモ-N-(4-プロモベンゾイル)ベンゾイルヒドラジド

等モル量の4-プロモベンゾヒドラジド(1.097g, 5mmol)および4-プロモベンゾイルクロライド(1.120g, 5mmol)を窒素下に、脱水ピリジン(25mL)に溶かし、6時間加熱還流した(油浴135)。反応液を冷却して室温とし、混合物を純粋EtOH(100mL)に投入し、冷凍庫で終夜冷却して、白色結晶を得た。固体を減圧濾過によって回収し、固体を純粋EtOHで洗浄し(5mLで2回)、真空乾燥して、標題化合物を白色固体として得た(953mg, 48%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) ppm 7.75(d, J=8.57Hz, 4H)、7.86(d, J=8.46Hz, 4H)、10.63(s, 2H); MS(ESI-) m/z 395/397/399(M-H)<sup>-</sup>(2個の臭素有する)。

20

## 【1034】

実施例218B

3,5-ビス(4-プロモフェニル)-4-(4-tert-ブチルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール

30

セプタムを取り付けて窒素でパージした乾燥機乾燥した10mL丸底フラスコ中、4-tert-ブチルアニリン(450mg, 3.01mmol)を脱水1,2-ジクロロベンゼン(1.5mL)に溶かし、溶液を冷却して0とした。オキシ塩化リン(0.047mL, 0.502mmol)の脱水1,2-ジクロロベンゼン(0.5mL)中溶液を、気密注射器からゆっくり滴下した。添加完了した時点で冷却浴を外し、室温で1時間攪拌して、イン・サイトでリン酸トリアミドを生成した(反応液は徐々に濁ってきた)。次に、実施例218Aの生成物(200mg, 0.502mmol)を加え、セプタムに代えて還流冷却管を取り付け、反応液を200の油浴で4時間加熱した。明褐色溶液を冷却して室温とし、冷凍庫に3日間入れ、減圧濾過によってオフホワイト固体(20mg、4-プロモ-N-(4-tert-ブチルフェニル)ベンズアミド副生成物)を回収した。濾液をヘキサン(約50mL)で処理し、濁った溶液を冷凍庫で30分間冷却した。オフホワイト固体(73mg)を減圧濾過によって回収し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、生成物の1,2-ジクロロベンゼン中溶液を得た。後者をフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、3.8cm×15cm床、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、20%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>および30%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配)によって精製して、標題化合物を綿毛状白色固体として得た(154mg, 60%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.36(s, 9H)、7.06(d, J=8.46Hz, 2H)、7.29(d, J=8.57Hz, 4H)、7.43(d, J=8.57Hz, 4H)、7.46(d, J=8.57Hz, 2H); MS(ESI+) m/z 510/512/514(M+H)<sup>+</sup>(二つの臭素がある)。

40

50

## 【1035】

## 実施例 218C

4 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 3 , 5 - ビス ( ( 4 ( 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル ) フェニル ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

窒素でパージした乾燥機乾燥した 25 mL 丸底フラスコに、実施例 218B の生成物 ( 144.2 mg、0.282 mmol )、ビス (ピナコラト (pinacolato)) ジボロン (215 mg、0.846 mmol)、酢酸カリウム (90 mg、0.917 mmol) および脱水ジオキサン (1.5 mL) を入れた。混合物に窒素を 30 分間吹き込み、1,1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロライドジクロロメタン錯体 (23.03 mg、0.028 mmol) を加え、窒素を再度 5 分間吹き込み、ラバーセプタムをガラス栓に代え、油浴 (85 ) で 2 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、小さいセライト 545 層で真空濾過し、触媒を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で十分に洗浄し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して暗褐色油状物を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン 10 g カラム、1:1 EtOAc / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、暗ベージュ固体 (230 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン 10 g カラム、3% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で溶離) によって再度精製して、標題化合物をベージュ固体として得た (171 mg、100%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.27 (s、9H)、1.33 (s、24H)、7.06 (d、J = 8.46 Hz、2H)、7.38 - 7.47 (m、6H)、7.71 (d、J = 7.92 Hz、4H); MS (ESI+) m/z 606 (M+H)<sup>+</sup>、1211 (2M+H)<sup>+</sup>。

## 【1036】

## 実施例 218D

2,2 - ( 4,4 - ( 4,4 - ( 4 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 4 H - 1,2,4 - トリアゾール - 3,5 - ジイル ) ビス ( 4,1 - フェニレン ) ) ビス ( 1 H - イミダゾール - 4,2 - ジイル ) ) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 ( 2 S, 2 S ) - t e r t - ブチル

窒素パージしたマイクロ波管 (サイズ M、5 mL) に、実施例 218C の生成物 (171 mg、0.282 mmol)、実施例 26D の生成物 (223 mg、0.706 mmol) および純粋 EtOH (1.5 mL) とトルエン (1.5 mL) の混合物を入れ、1M 炭酸ナトリウム水溶液 (0.706 mL、0.706 mmol) を加え、混合物に窒素を 20 分間吹き込んだ。1,1 - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロライドジクロロメタン錯体 (23.07 mg、0.028 mmol) を加え、窒素を再度 5 分間吹き込み、管をアルミニウムクリンキャップで密閉し、マイクロ波リアクター (Personal Chemistry Emrys Creator) 中にて攪拌しながら 100 で 1 時間加熱した。反応液を冷却して室温とし、反応液を EtOAc (75 mL) で希釈し、H<sub>2</sub>O (25 mL で 2 回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、有機相を無水 MgSO<sub>4</sub> で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して黄色固体 (330 mg) を得た。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、3.8 cm x 15 cm、4%、6%、8% および 10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> の勾配) によって精製して、標題化合物を明黄色固体として得た (135 mg、58%)。MS (ESI+) m/z 824 (M+H)<sup>+</sup>。

## 【1037】

## 実施例 218E

4 - ( 4 - t e r t - ブチルフェニル ) - 3 , 5 - ビス ( 4 - ( 2 - ( ( S ) - ピロリジン - 2 - イル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) フェニル ) - 4 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール

実施例 218D の生成物 (131.5 mg、0.160 mmol) を窒素下に脱水 CH

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (1 mL、12.85 mmol) を加え、25 で30分間撹拌した。溶媒をロータリーエバポレータ蒸留によって除去し、残留物を20% iPrOH /  $\text{CHCl}_3$  (50 mL) に取り、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (10 mL) で洗浄し、水相を20% iPrOH /  $\text{CHCl}_3$  で抽出し (25 mL で2回)、合わせた有機抽出液を無水  $\text{MgSO}_4$  で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮した。残留物を1:5 (体積比)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / ヘキサンに取り、減圧下に濃縮して、標題化合物を明黄褐色固体として得た (114 mg)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 1.30 (s、9H)、1.66 - 1.94 (m、6H)、1.98 - 2.12 (m、2H)、2.80 - 3.07 (m、4H)、3.70 - 3.86 (m、1H)、4.12 - 4.22 (m、2H)、4.34 (d、 $J = 4.01$  Hz、1H)、7.34 (t、 $J = 8.08$  Hz、6H)、7.47 - 7.57 (m、4H)、7.68 (d、 $J = 8.35$  Hz、4H)、11.90 (s、2H) ; MS (ESI+)  $m/z$  624 (M+H)<sup>+</sup> ; (ESI-)  $m/z$  622 (M-H)<sup>-</sup>。

10

【1038】

## 実施例 218F

(メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(4-{4-[4-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}-1H-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

20

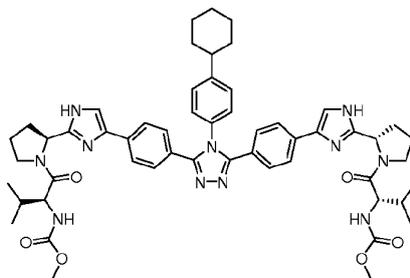
窒素でパージした乾燥機乾燥した5 mL 丸底フラスコ中、実施例 218E の生成物 (50 mg、0.080 mmol) を脱水 DMF (1 mL) に溶かし、冷却して0 とした。(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (29.5 mg、0.168 mmol)、HOBt 水和物 (27.6 mg、0.180 mmol)、EDAC (35.3 mg、0.180 mmol) および N-メチルモルホリン (0.035 mL、0.321 mmol) を順次加えた。溶液を25 で15時間撹拌した。反応液を EtOAc (50 mL) で希釈し、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25 mL)、 $\text{H}_2\text{O}$  (25 mL で3回) およびブライン (25 mL) で洗浄し、有機相を無水  $\text{MgSO}_4$  で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮してオフホワイト固体を得た (72 mg)。フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、オールテク・エクストラクト・クリーン 10 g カラム、6% から 8% MeOH /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  の勾配) によって精製して、標題化合物をオフホワイト固体として得た (49 mg、65%)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$ ) ppm 0.82 (d、 $J = 6.72$  Hz、6H)、0.86 (d、 $J = 6.72$  Hz、6H)、1.29 (s、9H)、1.79 - 2.01 (m、5H)、2.03 - 2.22 (m、4H)、3.53 (s、6H)、3.70 - 3.86 (m、4H)、4.04 (t、 $J = 8.35$  Hz、2H)、5.04 (dd、 $J = 6.67$ 、3.20 Hz、2H)、7.23 - 7.43 (m、8H)、7.48 - 7.60 (m、4H)、7.61 - 7.73 (m、4H)、11.77 - 12.21 (m、2H) ; MS (ESI+)  $m/z$  939 (M+H)<sup>+</sup>。

30

40

【1039】

## 【化480】



10

(実施例219)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[4-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}-1H-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219A

3,5-ビス(4-プロモフェニル)-4-(4-シクロヘキシルフェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール

20

セプタムを取り付け窒素でパージした乾燥機乾燥した10mL丸底フラスコ中、4-シクロヘキシルアニリン(545mg、3.01mmol)を脱水1,2-ジクロロベンゼン(1.5mL)に溶かし、溶液を冷却して0とした。オキシ塩化リン(78mg、0.502mmol)の脱水1,2-ジクロロベンゼン(0.5mL)中溶液を、気密注射器によってゆっくり滴下した。反応液は攪拌できない固体ゲルとなった。冷却浴を外し、追加の1,2-ジクロロベンゼン(0.5mL)を加え、混合物を超音波処理し、粘稠懸濁液を室温で1時間攪拌して、イン・サイトでリン酸トリアミドを生成させた。実施例218Aの生成物(200mg、0.502mmol)を加え、セプタムを還流冷却管に代え、反応液を200の油浴で窒素下に4時間加熱した。還流すると、反応液はただちに均一な金色溶液となった。溶液を冷却して室温とし、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、3.8cm×15cm、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から20%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>から40%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の勾配)によって精製して、標題化合物を綿毛状白色固体として得た(201mg、74%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) ppm 1.19-1.33(m、1H) 1.35-1.50(m、4H) 1.78(d、J=14.42Hz、1H) 1.84-1.98(m、4H) 2.51-2.65(m、1H) 7.04(d、J=8.35Hz、2H) 7.28(d、J=8.57Hz、6H) 7.43(d、J=8.57Hz、4H); MS(ESI+) m/z 536/538 540(M+H)<sup>+</sup>、1072/1074/1076(2M+H)<sup>+</sup>(二つの臭素がある)。

30

## 【1040】

40

実施例219B

4-(4-シクロヘキシルフェニル)-3,5-ビス(4(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン(dioxaboralan)-2-イル)フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール

窒素でパージした乾燥機乾燥した10mL丸底フラスコに、実施例219Aの生成物(100mg、0.186mmol)、ビス(ピナカラト)ジボロン(142mg、0.558mmol)、酢酸カリウム(59.4mg、0.605mmol)および脱水ジオキサン(3mL)を入れた。粘稠白色混合物に窒素を30分間吹き込み、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体(15.20mg、0.019mmol)を加え、窒素を再度5分間吹き込み、ラバー

50

セブタムをガラス栓に代え、油浴(85)で加熱した。加熱すると反応液は均一となり、時間が経過すると暗色化して赤色様-褐色となった。TLC(SiO<sub>2</sub>、50%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)。2時間後、反応液を冷却して室温とし、追加のビス(ピナカラト)ジボロン(71mg、約1.5当量)および酢酸カリウム(30mg、約1.75当量)を加え、85で1時間加熱した。褐色反応液を冷却して室温とし、小さいセライト545層で真空濾過し、回収固体をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で十分に洗浄し、濾液をロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して褐色泡状物を得た。30%EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(オールテク・エクストラクト・クリーンカラム、10g床)によって精製して、生成物を明褐色油状物として得た(190mg)。3%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で溶離を行うシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(オールテク・エクストラクト・クリーンカラム、10g床)によって再度精製して、標題化合物を明ベージュ泡状物として得た(122mg、100%)。MS(ESI+)m/z632(M+H)<sup>+</sup>、1263(2M+H)<sup>+</sup>。

【1041】

実施例219C

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(4-{4-[4-(4-シクロヘキシルフェニル)-5-(4-{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-イミダゾール-4-イル}フェニル)-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]フェニル}-1H-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

窒素パージしたマイクロ波管(サイズM、5mL)に、実施例219Bの生成物(118mg、0.187mmol)、実施例126Gの生成物(174mg、0.467mmol)および純粋EtOH(1mL)とトルエン(1mL)の混合物を入れ、1M炭酸ナトリウム水溶液(0.467mL、0.467mmol)を加え、混合物に窒素を20分間吹き込んだ。1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン錯体(15.26mg、0.019mmol)を加え、再度窒素を5分間吹き込み、管をアルミニウムクリンブキャップで密閉し、マイクロ波リアクター(Personal Chemistry Emrys Creator)中にて100で1時間攪拌しながら加熱した。反応液を冷却して室温とし、反応液をEtOAc(50mL)で希釈し、H<sub>2</sub>O(25mLで2回)およびブライン(25mL)で洗浄し、有機相を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して固体を得た。フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、5%から8%から10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>の段階勾配)によって精製して、生成物を黄褐色固体(72mg)として得て、それは純度約85%であった(二つの主要な不純物)。不純物生成物を1:1(体積比)MeOH/DMSO 1.5mLに溶かし、20mL/分で30分かけての95:5 0.1%TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]から25:75 0.1%TFA/[H<sub>2</sub>O/AcCN]の勾配、次に10分間100%AcCNで溶離を行うRP-C18 HPLC(ウォーターズPrepLC、ノバ・パックHR C18 6μm40×100mm Prep Pakカートリッジを取り付けた40mmモジュール)によって精製した。純粋な分画をロータリーエバポレータ蒸留(水浴35)によって濃縮して少量とし、20%iPrOH/CHCl<sub>3</sub>(50mL)と飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(15mL)との間で分配し、層を分離し、有機抽出液を無水MgSO<sub>4</sub>で脱水し、濾過し、ロータリーエバポレータ蒸留によって濃縮して、標題化合物を白色固体として得た(34.5mg、19%)<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-D<sub>6</sub>) ppm0.83(d、J=6.72Hz、6H)0.86(d、J=6.72Hz、6H)1.29-1.47(m、5H)1.65-2.01(m、12H)2.04-2.21(m、4H)3.53(s、6H)3.72-3.84(m、4H)4.04(t、J=8.40Hz、2H)5.04(dd、J=6.89、3.20Hz、2H)7.23-7.40(m、10H)7.51-7.72(m、6H)11.84(s、2H)、MS(ESI+)m/z96

10

20

30

40

50

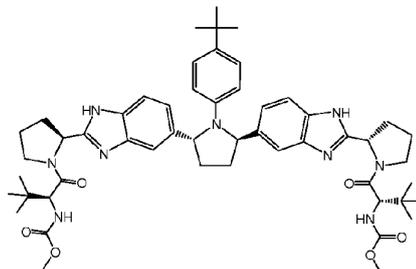
5 (M + H)<sup>+</sup>。

【1042】

前記の図式および実施例に示した方法および条件に従って、同様の方法で実施例220から308を製造した。

【1043】

【化481】



10

(実施例220)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{2-[ (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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-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

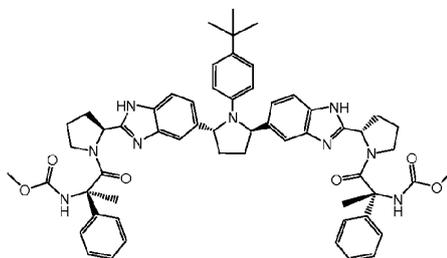
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.88 (d, J = 13.5 Hz, 1.8 H), 1.07 (s, 9 H), 1.62 - 1.78 (m, 2 H), 1.91 - 2.09 (m, 4 H), 2.10 - 2.26 (m, 4 H), 2.54 - 2.62 (m, 2 H), 3.55 (s, 6 H), 3.74 - 3.90 (m, 4 H), 4.23 (dd, J = 8.78, 4.55 Hz, 2 H), 5.09 - 5.23 (m, 2 H), 5.31 - 5.43 (m, 2 H), 6.26 (d, J = 8.89 Hz, 2 H), 6.84 - 6.97 (m, 2 H), 7.06 (dd, J = 8.29, 2.55 Hz, 2 H), 7.12 (t, J = 9.43 Hz, 2 H), 7.20 (s, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 7.38 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 8.24 Hz, 1 H), 12.02 (s, 2 H), MS (ESI<sup>+</sup>) m/z 916 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【1044】

【化482】



40

(実施例221)

ジメチル([ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{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[ (2R)-1-オキソ-2-フェニルプロパン-1,2-ジイル]})ビスカーバメート

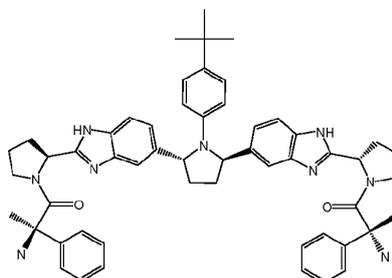
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.03 - 1.10 (m, 9 H), 1.49 - 1.58 (m, 2 H), 1.67 (d, J = 16.70 Hz, 6 H), 1.70 - 1.95 (m, 4 H), 2.04 (s, 3 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 2.97 - 3.11 (m, 2 H), 3.22 - 3.29 (m, 1 H), 3.50 (

50

s、6H)、3.61-3.91(m、1H)、5.08-5.22(m、2H)、5.29-5.49(m、2H)、6.21-6.39(m、2H)、6.84-6.99(m、2H)、7.07-7.50(m、17H)、7.53(d、J=8.24Hz、1H)、7.61(s、2H)、12.10(2個のs、2H);MS(ESI+)m/z 984(M+H)<sup>+</sup>。

【1045】

【化483】



10

(実施例222)

(2R, 2'R) - 1, 1' - { [ (2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル ] ビス [ 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 ] }ビス(2-アミノ-2-フェニルプロパン - 1 - オン)

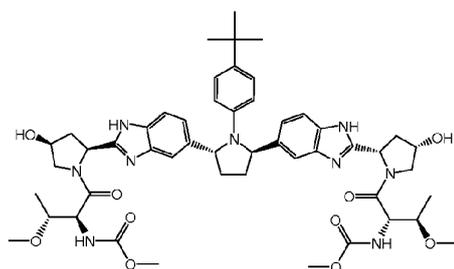
20

<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 1.10(s、9H)、1.55-1.66(m、3H)、1.68-1.82(m、4H)、1.83-2.02(m、5H)、1.93(s、6H)、2.12-2.31(m、3H)、2.57(d、J=3.90Hz、2H)、5.26-5.36(m、2H)、5.41-5.57(m、2H)、6.30(d、J=8.78Hz、2H)、6.93(d、J=8.78Hz、2H)、7.17-7.31(m、2H)、7.38(s、2H)、7.47-7.66(m、13H)、8.43(s、6H);MS(ESI+)m/z 868(M+H)<sup>+</sup>。

【1046】

【化484】

30



(実施例223)

メチル{ (2S, 3R) - 1 - [ (2S, 4S) - 2 - { 5 - [ (2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル) - 5 - (2 - { (2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - O - メチル - 1 - スレオニル ]ピロリジン - 2 - イル } - 1H - ベンズイミダゾール - 5 - イル)ピロリジン - 2 - イル ] - 1H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メトキシ - 1 - オキソブタン - 2 - イル }カーバメート

40

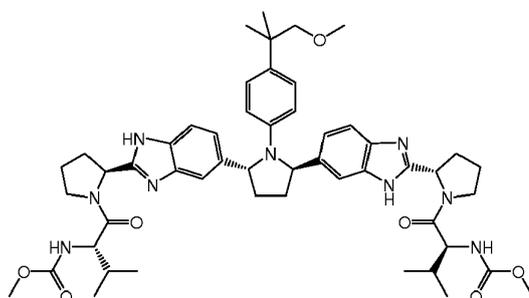
<sup>1</sup>H NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 0.96(d、J=5.96Hz、6H)、1.09(s、9H)、1.74(d、J=5.64Hz、2H)、2.06-2.15(m、3H)、2.96-3.03(m、1H)、3.10(s、6H)、3.55(s、6H)、3.72(dd、J=9.65、2.39Hz、3H)、3.

50

9.4 (dd,  $J = 10.25, 4.72$  Hz, 2H), 4.23 - 4.33 (m, 2H), 4.38 (t,  $J = 7.10$  Hz, 1H), 4.44 - 4.53 (m, 2H), 5.26 (dd,  $J = 8.46, 4.23$  Hz, 2H), 5.49 (d,  $J = 5.53$  Hz, 2H), 6.25 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H), 6.94 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.59$  Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.92$  Hz, 2H); MS (ESI+)  $m/z$  952 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

【1047】

【化485】



10

(実施例224)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{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}-1-[4-(1-メトキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

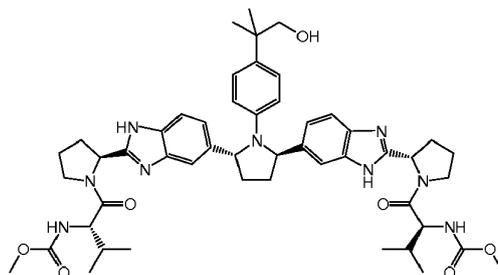
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.74 - 0.93 (m, 12H) 1.04 (s, 6H) 1.69 (d,  $J = 4.34$  Hz, 2H) 1.85 - 1.94 (m, 2H) 1.95 - 2.03 (m, 6H) 2.13 - 2.25 (m, 2H) 2.53 - 2.63 (m, 4H) 3.11 (s, 3H) 3.53 (s, 6H) 3.81 (s, 4H) 4.05 - 4.15 (m, 2H) 5.09 - 5.19 (m, 2H) 5.32 - 5.41 (m, 2H) 6.25 (d,  $J = 8.78$  Hz, 2H) 6.87 (ddd,  $J = 8.89, 4.77, 4.55$  Hz, 2H) 7.07 (t,  $J = 7.37$  Hz, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.25 - 7.33 (m, 3H) 7.38 (d,  $J = 8.24$  Hz, 1H) 7.46 (d,  $J = 8.46$  Hz, 1H) 12.00 - 12.09 (m, 2H); MS ESI+ 918.

30

【1048】

【化486】



40

(実施例225)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H

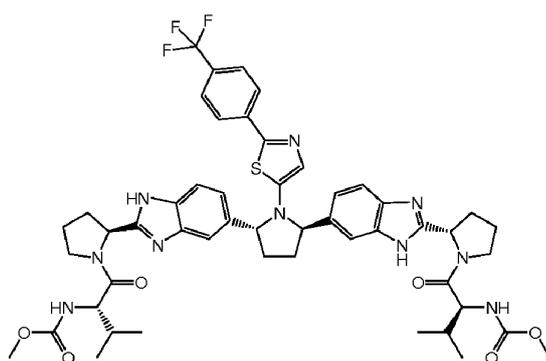
50

- ベンズイミダゾール - 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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.91 (m, 12 H) 1.01 (d, J = 2.60 Hz, 6 H) 1.64 - 1.72 (m, 2 H) 1.91 (dd, J = 14.42, 6.83 Hz, 2 H) 1.95 - 2.05 (m, 4 H) 2.14 - 2.23 (m, 4 H) 2.54 - 2.60 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.76 - 3.87 (m, 4 H) 4.11 (q, J = 4.77 Hz, 4 H) 4.42 (s, 1 H) 5.09 - 5.17 (m, 2 H) 5.31 - 5.40 (m, 2 H) 6.25 (d, J = 8.78 Hz, 2 H) 6.83 - 6.92 (m, 2 H) 7.07 (t, J = 7.21 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 - 7.32 (m, 3 H) 7.38 (d, J = 8.13 Hz, 1 H) 7.46 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 11.99 - 12.06 (m, 2 H); MS ESI + m/z 904.5 (M + H)<sup>+</sup>.

【1049】

【化487】



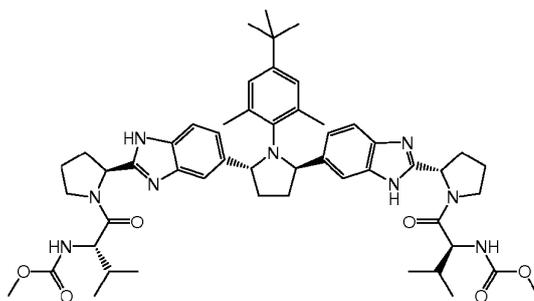
(実施例 226)

メチル { (2S) - 1 - [ (2S) - 2 - { 6 - [ (2R, 5R) - 5 - { 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 ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル } - 1 - { 2 - [ 4 - (トリフルオロメチル) フェニル ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D<sub>6</sub>) δ ppm 0.73 - 0.91 (m, 12 H) 1.79 - 1.95 (m, 4 H) 1.96 - 2.06 (m, 4 H) 2.15 - 2.27 (m, 2 H) 2.69 - 2.76 (m, 2 H) 3.43 - 3.50 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.78 - 3.88 (m, 4 H) 4.01 - 4.10 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.32 - 5.41 (m, 2 H) 6.43 (s, 1 H) 7.09 - 7.18 (m, 2 H) 7.27 (dd, J = 8.24, 2.39 Hz, 2 H) 7.35 (s, 1 H) 7.41 - 7.46 (m, 2 H) 7.51 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 7.57 - 7.62 (m, 2 H) 7.64 - 7.70 (m, 2 H) 12.12 (s, 2 H); MS ESI + m/z 983.4 (M + H)<sup>+</sup>.

【1050】

## 【化488】



10

(実施例227)

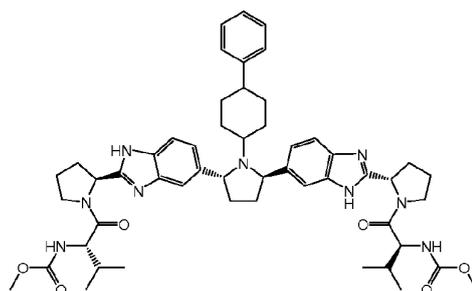
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチル-2,6-ジメチルフェニル)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.77-0.89 (m, 12H) 1.02 (s, 9H) 1.84-2.05 (m, 10H) 2.13-2.19 (m, 4H) 2.24-2.30 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.80 (s, 4H) 4.04 (t,  $J = 8.08$  Hz, 2H) 5.07-5.14 (m, 2H) 5.25 (s, 2H) 6.61 (dd,  $J = 5.10, 2.71$  Hz, 2H) 7.06 (dd,  $J = 11.87, 8.51$  Hz, 2H) 7.20-7.37 (m, 6H) 11.89 (s, 1H) 11.99 (s, 1H); MS ESI+  $m/z$  916.6 (M+H) $^+$ .

20

【1051】

【化489】



30

(実施例228)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-5-{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}-1-(4-フェニルシクロヘキシル)ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

40

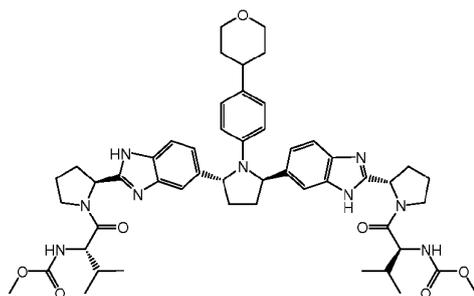
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO-D6)  $\delta$  ppm 0.78-0.93 (m, 12H) 1.15-1.44 (m, 4H) 1.46-1.59 (m, 2H) 1.67-1.78 (m, 2H) 1.84-1.96 (m, 4H) 1.98-2.10 (m, 4H) 2.14-2.27 (m, 4H) 2.67-2.75 (m, 2H) 3.07-3.21 (m, 1H) 3.45-3.52 (m, 1H) 3.54 (s, 6H) 3.78-3.91 (m, 4H) 4.03-4.13 (m, 2H) 4.64-4.73 (m, 2H) 5.17 (d,  $J = 4.88$  Hz, 2H) 7.00-7.06 (m, 2H) 7.09 (t,  $J = 7.32$  Hz, 2H) 7.14-7.24 (m, 3H) 7.30 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2H) 7.38 (d,  $J = 8.02$  Hz, 1H) 7.43-7.50 (m, 3H) 12.00 (

50

s、2 H) ; M S E S L D + m / z 9 1 4。

【 1 0 5 2 】

【 化 4 9 0 】



10

( 実 施 例 2 2 9 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - ( 6 - { ( 2 R , 5 R ) - 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 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ール - 5 - イ ル } - 1 - [ 4 - ( テ ト ラ ヒ ド ロ - 2 H - ピ ラ ン - 4 - イ ル ) フ ェ ニ ル ] ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル } - 1 H - ベ ン ズ 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

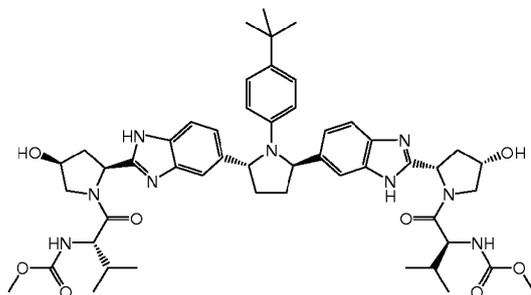
<sup>1</sup> H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - D 6 ) d p p m 0 . 7 3 - 0 . 9 4 ( m , 1 2 H ) 1 . 4 1 - 1 . 6 0 ( m , 6 H ) 1 . 6 5 - 1 . 7 5 ( m , 2 H ) 1 . 8 6 - 1 . 9 4 ( m , 2 H ) 1 . 9 5 - 2 . 0 5 ( m , 4 H ) 2 . 1 4 - 2 . 2 4 ( m , 4 H ) 2 . 3 7 - 2 . 4 6 ( m , 2 H ) 3 . 5 3 ( s , 6 H ) 3 . 7 7 - 3 . 8 6 ( m , 7 H ) 4 . 0 2 - 4 . 1 0 ( m , 2 H ) 5 . 0 9 - 5 . 1 7 ( m , 2 H ) 5 . 3 2 - 5 . 3 9 ( m , 2 H ) 6 . 2 6 ( d , J = 8 . 6 7 H z , 2 H ) 6 . 7 2 - 6 . 8 1 ( m , 2 H ) 7 . 0 6 ( t , J = 7 . 6 4 H z , 2 H ) 7 . 2 0 ( s , 1 H ) 7 . 2 6 - 7 . 3 1 ( m , 3 H ) 7 . 3 7 ( d , J = 8 . 1 3 H z , 1 H ) 7 . 4 5 ( d , J = 8 . 1 3 H z , 1 H ) 1 2 . 0 0 - 1 2 . 0 5 ( m , 2 H ) ; M S E S L D + m / z 9 1 7 ( M + H ) <sup>+</sup>。

20

【 1 0 5 3 】

【 化 4 9 1 】

30



( 実 施 例 2 3 0 )

メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S , 4 S ) - 2 - { 6 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - ( 4 - t e r t - ブ チ ル フ ェ ニ ル ) - 5 - { 2 - [ ( 2 S , 4 S ) - 4 - ヒ ド ロ キ シ - 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 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ール - 5 - イ ル } ピ ロ リ ジ ン - 2 - イ ル ] - 1 H - ベ ン ズ イ ミ ダ ゾ ール - 2 - イ ル } - 4 - ヒ ド ロ キ シ 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

<sup>1</sup> H NMR ( 5 0 0 M H z , D M S O - D 6 ) d p p m 0 . 6 7 - 0 . 9 1 ( m , 1 2 H ) 1 . 0 7 ( s , 9 H ) 1 . 6 9 ( d , J = 3 . 9 7 H z , 2 H ) 1 . 7 8 - 1 . 8 9 ( m , 2 H ) 2 . 0 1 ( d , J = 1 3 . 1 2 H z , 2 H ) 2 . 3 7 - 2 . 4 4 ( m , 2 H ) 3 . 5 3 ( s , 6 H ) 3 . 6 7 ( d , J = 1 0 . 0 7 H z , 2 H ) 3 . 9 5 - 4 . 0

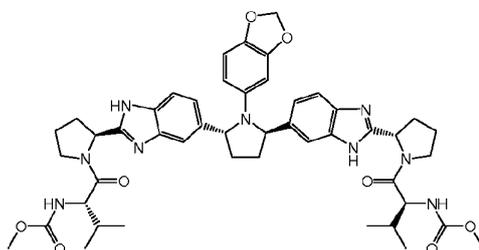
40

50

7 (m, 4H) 4.38 (s, 2H) 5.12 (s, 2H) 5.37 (s, 2H) 6.25 (d, J = 8.54 Hz, 2H) 6.34 (s, 2H) 6.86 - 6.94 (m, 2H) 7.09 (d, J = 7.93 Hz, 2H) 7.22 - 7.33 (m, 4H) 7.39 - 7.51 (m, 2H) 12.27 (d, J = 21.05 Hz, 2H); M S E S L D + m / z 920.

【1054】

【化492】



10

(実施例231)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-1-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-{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}]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

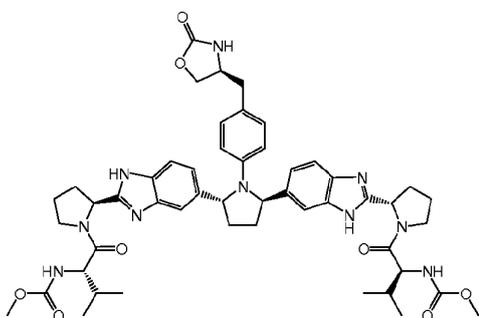
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0.78 - 0.91 (m, 12H) 1.64 - 1.72 (m, 2H) 1.86 - 2.04 (m, 6H) 2.14 - 2.24 (m, 4H) 3.29 (s, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 4.05 - 4.11 (m, 2H) 5.10 - 5.18 (m, 2H) 5.29 - 5.36 (m, 2H) 5.66 (d, J = 2.93 Hz, 1H) 5.70 - 5.75 (m, 2H) 5.99 (d, J = 2.28 Hz, 1H) 6.45 - 6.51 (m, 1H) 7.02 - 7.09 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.28 (s, 1H) 7.31 (d, J = 6.40 Hz, 2H) 7.37 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 7.45 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 12.03 (s, 2H); M S T F A + m / z 876.8 (M + H)<sup>+</sup>.

30

【1055】

【化493】



40

(実施例232)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-{6-[(2R,5R)-5-{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}-1-(4-{[(4S)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-イル]メチル}フェニル)ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) d ppm 0.77 - 0.92 (m, 1

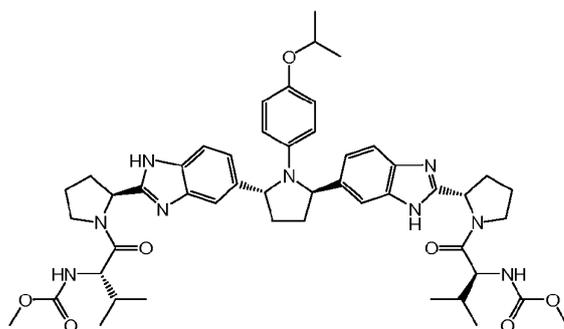
50

2 H) 1.63 - 1.74 (m, 2 H) 1.86 - 2.04 (m, 6 H) 2.13 - 2.26 (m, 4 H) 2.55 - 2.65 (m, 2 H) 3.25 - 3.33 (m, 2 H) 3.54 (s, 6 H) 3.75 - 3.87 (m, 6 H) 4.05 - 4.17 (m, 3 H) 5.09 - 5.19 (m, 2 H) 5.36 (d, J = 5.10 Hz, 2 H) 6.27 (d, J = 8.57 Hz, 2 H) 6.71 - 6.79 (m, 2 H) 7.05 (t, J = 9.60 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.27 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 (d, J = 8.24 Hz, 1 H) 7.45 (d, J = 8.13 Hz, 1 H) 7.63 (s, 1 H) 12.03 (s, 2 H); M S E S I + m / z 931.5 (M + H)<sup>+</sup>.

【1056】

【化494】

10



(実施例233)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(2R,5R)-5-{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}-1-[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

20

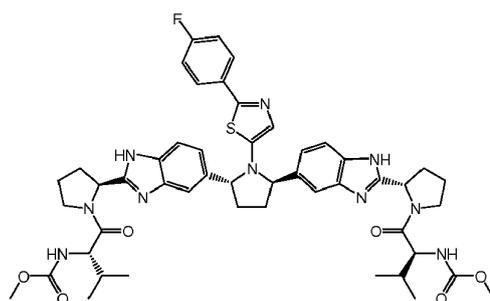
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.89 (m, 12 H) 1.07 (t, J = 5.42 Hz, 6 H) 1.68 (d, J = 3.47 Hz, 2 H) 1.85 - 2.05 (m, 6 H) 2.14 - 2.25 (m, 4 H) 2.58 (d, J = 4.77 Hz, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.81 (s, 4 H) 4.05 (t, J = 8.40 Hz, 2 H) 4.13 - 4.25 (m, 1 H) 5.08 - 5.20 (m, 2 H) 5.32 (d, J = 5.31 Hz, 2 H) 6.23 (d, J = 9.00 Hz, 2 H) 6.45 - 6.55 (m, 2 H) 7.05 (t, J = 8.19 Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.37 (d, J = 8.24 Hz, 1 H) 7.44 (d, J = 8.35 Hz, 1 H) 12.02 (d, J = 4.55 Hz, 2 H); M S E S I + m / z 890.4 (M + H)<sup>+</sup>.

30

【1057】

【化495】

40



(実施例234)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[2-(4-フルオロフェニル)-1,3-チアゾール-5-イル]-5-{2-[(2S)-1-{

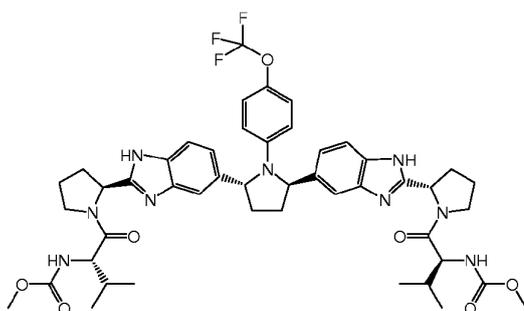
50

(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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.85 (m, 12H) 1.77 - 1.83 (m, 2H) 1.87 - 1.93 (m, 2H) 1.95 - 2.06 (m, 4H) 2.14 - 2.25 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77 - 3.86 (m, 4H) 4.03 - 4.10 (m, 2H) 5.12 - 5.18 (m, 2H) 5.28 - 5.35 (m, 2H) 7.06 - 7.16 (m, 5H) 7.28 (dd, J = 8.29, 2.01 Hz, 2H) 7.33 (s, 1H) 7.40 - 7.45 (m, 2H) 7.47 - 7.55 (m, 3H) 12.10 (s, 2H); MS ESI + m/z 933.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【1058】

【化496】



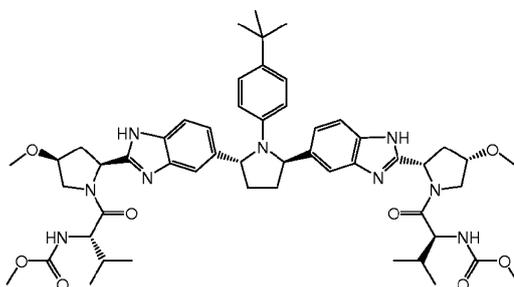
(実施例235)

メチル{(2S)-1-[(2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{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}-1-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.87 (m, 12H) 1.67 - 1.76 (m, 2H) 1.86 - 1.92 (m, 2H) 1.96 - 2.06 (m, 4H) 2.15 - 2.23 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77 - 3.88 (m, 4H) 4.05 (t, J = 8.84 Hz, 2H) 5.12 (t, J = 7.05 Hz, 2H) 5.37 - 5.46 (m, 2H) 6.34 (d, J = 9.11 Hz, 2H) 6.89 (q, J = 7.30 Hz, 2H) 7.02 - 7.11 (m, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 3H) 7.39 (d, J = 8.35 Hz, 1H) 7.47 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 12.06 (d, J = 17.02 Hz, 2H); MS ESI + m/z 916.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【1059】

【化497】



(実施例236)

10

20

30

40

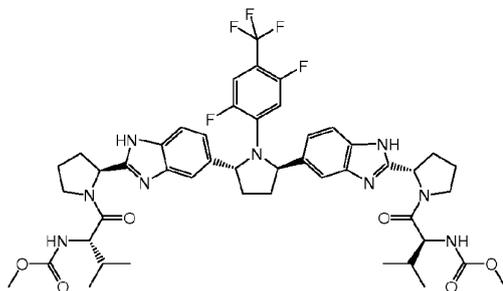
50

メチル{(2S)-1-[ (2S,4S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{2-[ (2S,4S)-4-メトキシ-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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}-4-メトキシピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキサブタン-2-イル}カーバメート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.75 - 0.88 (m, 12H) 1.07 (s, 9H) 1.67 - 1.76 (m, 2H) 1.88 - 2.00 (m, 4H) 2.06 - 2.16 (m, 2H) 3.12 - 3.21 (m, 2H) 3.25 (d, J = 4.23 Hz, 6H) 3.54 (s, 6H) 3.59 - 3.69 (m, 2H) 4.02 - 4.13 (m, 4H) 4.16 - 4.28 (m, 2H) 5.11 (td, J = 9.38, 6.51 Hz, 2H) 5.35 (t, J = 5.37 Hz, 2H) 6.23 - 6.28 (m, 2H) 6.90 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 7.06 (d, J = 10.19 Hz, 2H) 7.22 (d, J = 3.25 Hz, 1H) 7.25 - 7.32 (m, 3H) 7.38 (d, J = 8.35 Hz, 1H) 7.45 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 11.79 (d, J = 18.32 Hz, 2H); MS ESI + m/z 948.5 (M+H)<sup>+</sup>.

【1060】

【化498】



(実施例237)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[2,5-ジフルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキサブタン-2-イル}カーバメート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.74 - 0.90 (m, 12H) 1.74 - 1.83 (m, 2H) 1.86 - 1.93 (m, 2H) 1.94 - 2.05 (m, 4H) 2.13 - 2.25 (m, 4H) 3.44 - 3.48 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.77 - 3.88 (m, 4H) 4.06 (t, J = 4.23 Hz, 2H) 5.10 - 5.16 (m, 2H) 5.63 - 5.74 (m, 2H) 6.60 - 6.73 (m, 1H) 7.04 - 7.20 (m, 4H) 7.24 - 7.31 (m, 3H) 7.38 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 7.46 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 12.08 (d, J = 27.11 Hz, 2H); MS ESI + m/z 936.4 (M+H)<sup>+</sup>.

【1061】

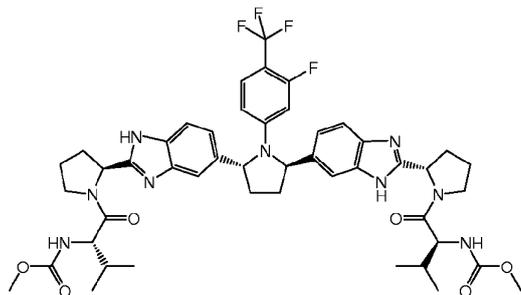
10

20

30

40

## 【化499】



10

(実施例238)

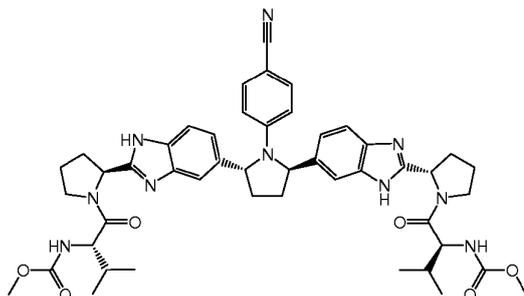
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.90 (m, 12 H) 1.71 - 1.79 (m, 2 H) 1.87 - 1.95 (m, 2 H) 1.97 - 2.04 (m, 4 H) 2.13 - 2.25 (m, 6 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 - 3.86 (m, 4 H) 4.04 - 4.11 (m, 2 H) 5.11 - 5.18 (m, 2 H) 5.46 - 5.56 (m, 2 H) 6.24 (dd, J = 8.24, 2.39 Hz, 2 H) 7.04 - 7.11 (m, 2 H) 7.19 - 7.25 (m, 2 H) 7.28 (dd, J = 8.46, 3.69 Hz, 2 H) 7.32 (s, 1 H) 7.41 (d, J = 8.13 Hz, 1 H) 7.49 (d, J = 8.24 Hz, 1 H) 12.09 (dd, J = 15.72, 2.17 Hz, 2 H); MS ESI + m/z 918.4 (M+H)<sup>+</sup>.

20

【1062】

【化500】



30

(実施例239)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-シアノフェニル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

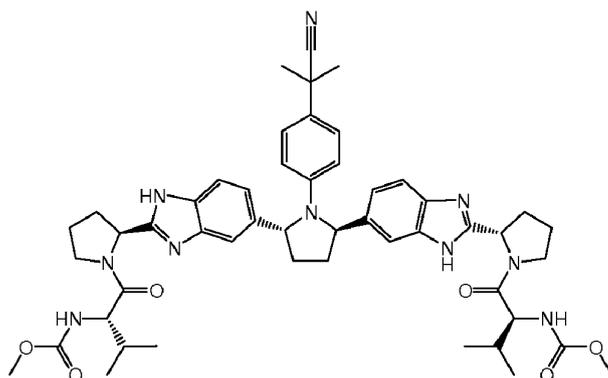
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.76 - 0.90 (m, 12 H) 1.70 - 1.79 (m, 2 H) 1.90 (dd, J = 12.25, 6.40 Hz, 2 H) 1.95 - 2.02 (m, 4 H) 2.15 - 2.24 (m, 6 H) 3.54 (s, 6 H) 3.78 - 3.85 (m, 4 H) 4.06 (t, J = 8.29 Hz, 2 H) 5.10 - 5.16 (m, 2 H) 5.46 - 5.55 (m, 2 H) 6.42 (d, J = 8.67 Hz, 2 H) 7.05 (dd, J = 12.90, 8.57 Hz, 2 H) 7.22 (s, 1 H) 7.25 - 7.34 (m, 5 H) 7.40 (d, J = 8.24 Hz, 1 H) 7.47 (d, J = 8.24 Hz, 1 H) 12.09 (s, 2 H); MS ESI + m/z 857

50

. 4 (M + H)<sup>+</sup>。

【1063】

【化501】



10

(実施例240)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(2-シアノプロパン-2-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

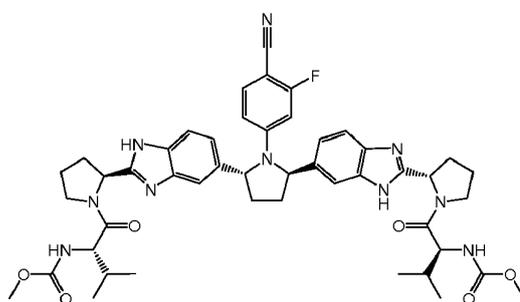
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.75 - 0.91 (m, 12H) 1.47 (s, 6H) 1.67 - 1.76 (m, 2H) 1.85 - 1.95 (m, 2H) 1.96 - 2.03 (m, 4H) 2.15 - 2.24 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77 - 3.85 (m, 4H) 4.05 (t, J = 8.46 Hz, 2H) 5.10 - 5.17 (m, 2H) 5.37 - 5.45 (m, 2H) 6.34 (d, J = 8.89 Hz, 2H) 6.97 - 7.04 (m, 2H) 7.07 (t, J = 8.35 Hz, 2H) 7.21 (s, 1H) 7.28 (d, J = 10.52 Hz, 3H) 7.39 (d, J = 8.13 Hz, 1H) 7.47 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 12.05 (d, J = 13.01 Hz, 2H), MS ESI + m/z 899.4 (M + H)<sup>+</sup>。

30

【1064】

【化502】



40

(実施例241)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

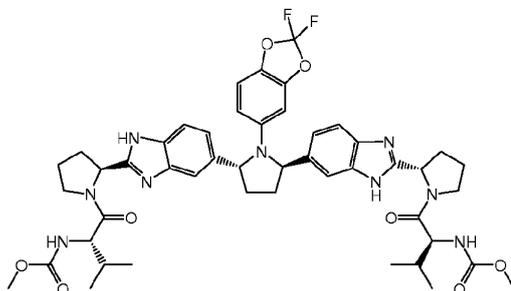
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 0.74 - 0.92 (m, 12H) 1.74 (t, J = 9.00 Hz, 2H) 1.87 - 1.94 (m, 2H) 1.96 - 2.06 (m, 4H) 2.15 - 2.25 (m, 4H) 2.55 - 2.63 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 4.06 (t, J = 8.40 Hz, 2H)

50

) 5.14 (d, J = 2.28 Hz, 2H) 5.55 (dd, J = 16.26, 6.07 Hz, 2H) 6.18 - 6.33 (m, 2H) 7.01 - 7.15 (m, 2H) 7.23 (s, 1H) 7.25 - 7.35 (m, 4H) 7.42 (d, J = 7.70 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 8.46 Hz, 1H) 12.10 (s, 2H), M S E S I + m / z 8754 (M + H)<sup>+</sup>.

【1065】

【化503】



10

(実施例242)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

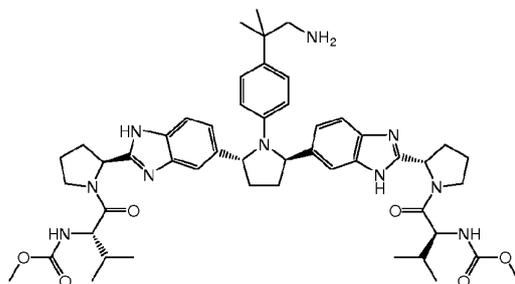
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0.75 - 0.91 (m, 12H) 1.69 - 1.77 (m, 2H) 1.91 (dd, J = 14.26, 6.67 Hz, 2H) 1.96 - 2.07 (m, 4H) 2.14 - 2.24 (m, 4H) 2.54 - 2.60 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.78 - 3.86 (m, 4H) 4.06 (t, J = 8.40 Hz, 2H) 5.10 - 5.17 (m, 2H) 5.36 - 5.44 (m, 2H) 6.05 (dd, J = 9.11, 2.17 Hz, 1H) 6.29 (d, J = 2.60 Hz, 1H) 6.89 - 6.95 (m, 1H) 7.06 (t, J = 8.51 Hz, 2H) 7.22 (s, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 3H) 7.39 (d, J = 8.35 Hz, 1H) 7.47 (d, J = 7.59 Hz, 1H) 12.03 - 12.09 (m, 2H), M S E S I + m / z 912.8 (M + H)<sup>+</sup>.

30

【1066】

【化504】



40

(実施例243)

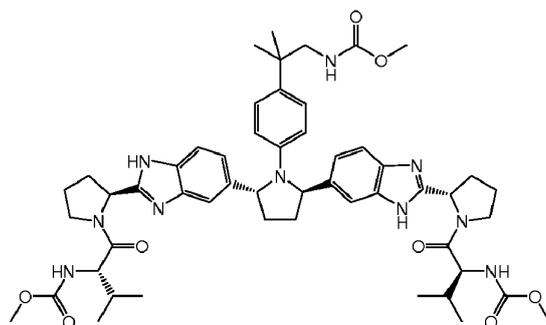
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(1-アミノ-2-メチルプロパン-2-イル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

50

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 0.74 - 0.92 (m, 12 H) 1.01 (d,  $J = 5.20$  Hz, 6 H) 1.65 - 1.76 (m, 2 H) 1.86 - 1.93 (m, 2 H) 1.98 (d,  $J = 4.01$  Hz, 4 H) 2.13 - 2.25 (m, 4 H) 2.41 (s, 2 H) 2.53 - 2.61 (m, 2 H) 3.53 (s, 6 H) 3.81 (s, 4 H) 4.05 (t,  $J = 8.35$  Hz, 2 H) 5.08 - 5.17 (m, 2 H) 5.32 - 5.41 (m, 2 H) 6.27 (d,  $J = 8.89$  Hz, 2 H) 6.81 - 6.92 (m, 2 H) 7.07 (t,  $J = 7.97$  Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.25 - 7.32 (m, 3 H) 7.38 (d,  $J = 8.13$  Hz, 1 H) 7.46 (d,  $J = 8.13$  Hz, 1 H) 12.02 (d,  $J = 19.63$  Hz, 2 H), MS ESI+  $m/z$  903.4 (M+H) $^+$ .

【1067】

【化505】



(実施例244)

メチル(2-{4-[(2R,5R)-2-{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}-5-{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-6-イル}ピロリジン-1-イル]フェニル}-2-メチルプロピル)カーバメート

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm 0.75 - 0.91 (m, 12 H) 1.00 (d,  $J = 6.07$  Hz, 6 H) 1.64 - 1.75 (m, 2 H) 1.83 - 1.94 (m, 2 H) 1.96 - 2.05 (m, 4 H) 2.14 - 2.23 (m, 4 H) 2.89 - 3.00 (m, 2 H) 3.17 (d,  $J = 5.20$  Hz, 2 H) 3.42 (s, 3 H) 3.53 (s, 6 H) 3.77 - 3.87 (m, 4 H) 3.99 - 4.07 (m, 2 H) 5.08 - 5.20 (m, 2 H) 5.32 - 5.42 (m, 2 H) 6.27 (d,  $J = 8.46$  Hz, 2 H) 6.72 - 6.80 (m, 1 H) 6.83 - 6.93 (m, 2 H) 7.07 (t,  $J = 8.62$  Hz, 2 H) 7.20 (s, 1 H) 7.26 - 7.33 (m, 3 H) 7.38 (d,  $J = 8.13$  Hz, 1 H) 7.45 (d,  $J = 8.57$  Hz, 1 H) 12.03 (d,  $J = 12.36$  Hz, 2 H)。MS ESI+  $m/z$  961.4 (M+H) $^+$ .

【1068】

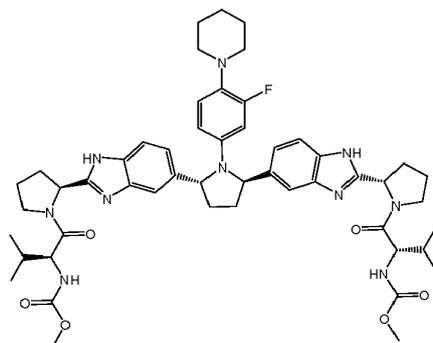
10

20

30

40

【化506】



10

(実施例245)

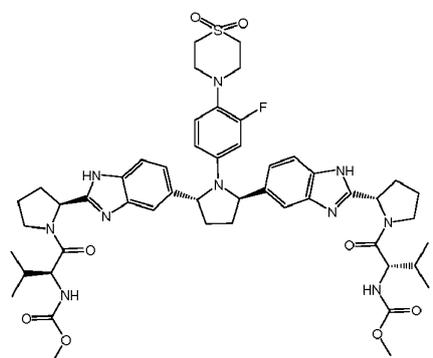
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

MS (ESI) m/z 934 (M+H)<sup>+</sup>。

【1069】

20

【化507】



30

(実施例246)

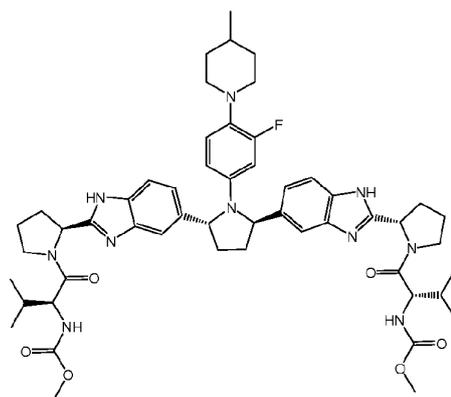
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(1,1-ジオキソドチオモルホリン-4-イル)-3-フルオロフェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

MS (ESI) m/z 984 (M+H)<sup>+</sup>。

【1070】

40

【化508】



10

(実施例247)

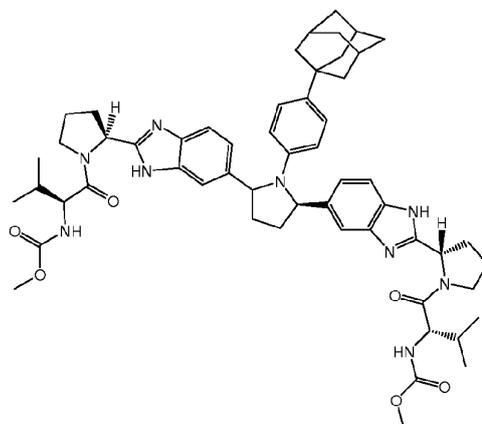
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(4-メチルピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

MS (ESI) m/z 948 (M+H)<sup>+</sup>。

20

【1071】

【化509】



30

(実施例248)

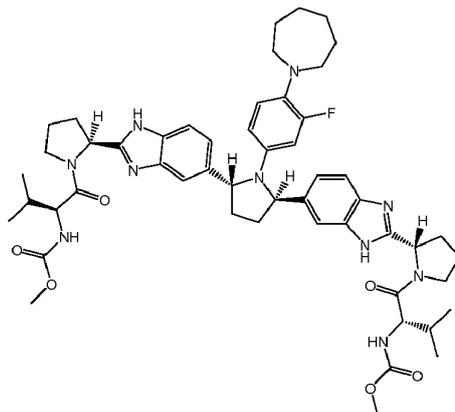
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(6-{(5R)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}-1-[4-(トリシクロ[3.3.1.1.1.~3,7~]デカ-1-イル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

40

+ESI m/z (相対的存在比) 967 (100, M+H)。

【1072】

【化510】



10

(実施例249)

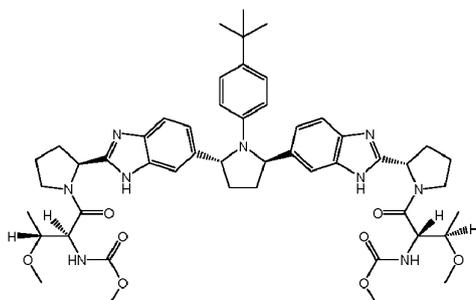
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(アゼパン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

20

+ESI m/z (相対的存在比) 948 (100、M+H)。

【1073】

【化511】



30

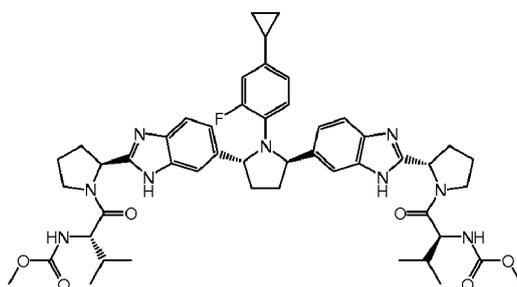
(実施例250)

メチル{(2S,3R)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-1-スレオニル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-6-イル)ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

MS (ESI) m/z 920 (M+H)<sup>+</sup>。

【1074】

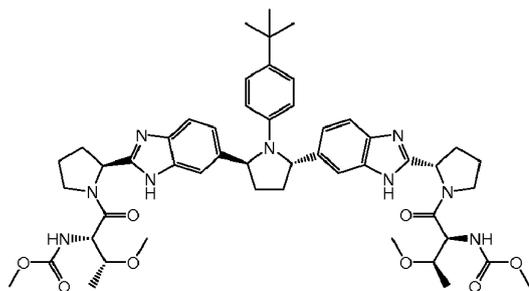
【化512】



50



【化 5 1 5】



10

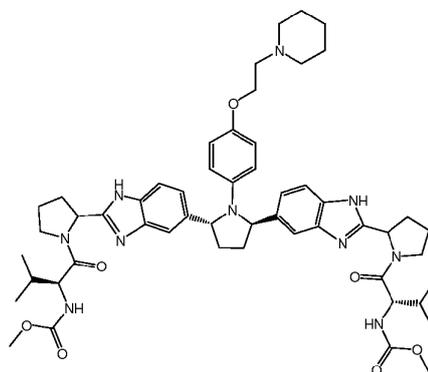
(実施例 2 5 4)

メチル{(2S, 3R)-1-[(2S)-2-{6-[(2S, 5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-(2-{(2S)-1-[N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-1-スレオニル]ピロリジン-2-イル})-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メトキシ-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

MS (ESI; M+H) m/z = 920.5。

【1078】

【化 5 1 6】



20

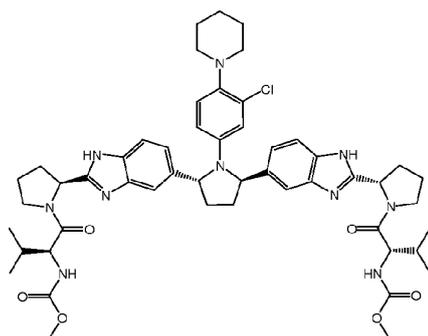
(実施例 2 5 5)

メチル[(2S)-1-(2-{5-[(2R, 5R)-5-[2-(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]-1-{4-[2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

MS (ESI; M+H) m/z = 959.6。

【1079】

【化 5 1 7】



40

(実施例 2 5 6)

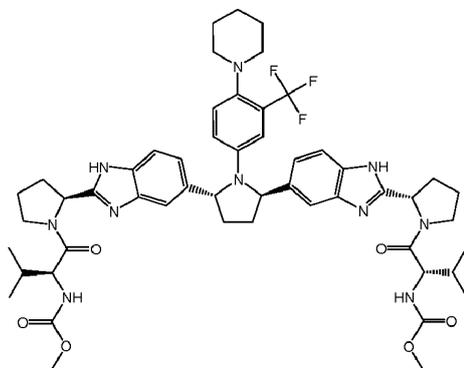
50

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-クロロ  
-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミ  
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

(ESI+) m/z 949.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【1080】

【化518】



10

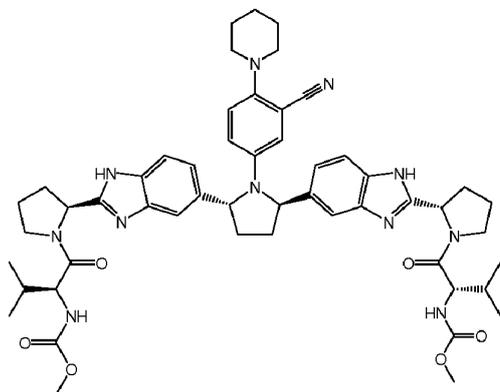
(実施例257)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-(5-{(2R,5R)-5-{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}-1-[4-(ピペ  
リジン-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピロリジン-2-イル}-  
1H-ベンズイミダゾール-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

(ESI+) m/z 983.5 (M+H)<sup>+</sup>。

【1081】

【化519】



30

(実施例258)

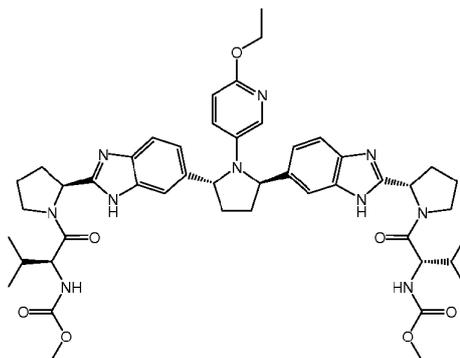
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3-シアノ  
-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-  
2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル  
]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミ  
ダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イ  
ル}カーバメート

(ESI+) m/z 940.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【1082】

40

【化520】



10

(実施例259)

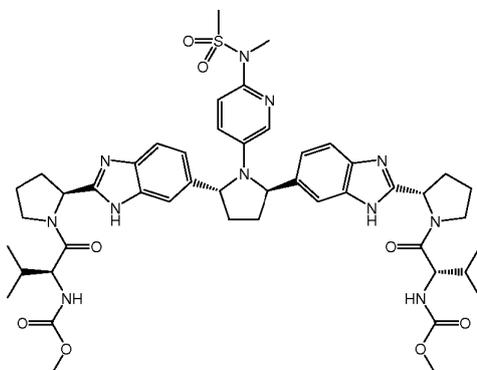
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(6-エトキシピリジン-3-イル)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+m/z 878 (M+H)+。

【1083】

20

【化521】



30

(実施例260)

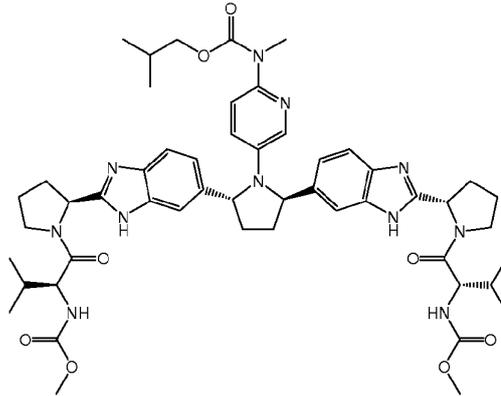
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}-1-{6-[メチル(メチルスルホニル)アミノ]ピリジン-3-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+m/z 940 (M+H)+。

【1084】

40

【化522】



10

(実施例261)

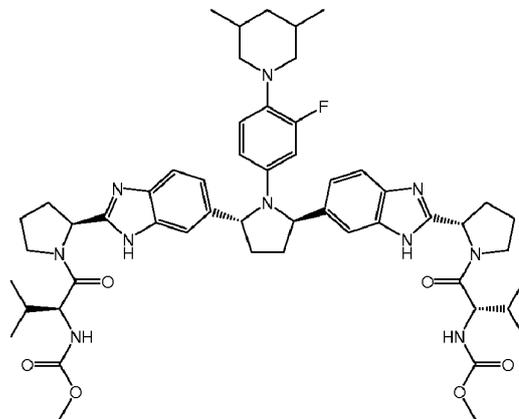
2 - メチルプロピル { 5 - [ ( 2 R , 5 R ) - 2 , 5 - ビス ( 2 - { ( 2 S ) - 1 - [ N - ( メトキシカルボニル ) - L - バリル ] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ] ピリジン - 2 - イル } メチルカーバメート

E S I + m / z 9 6 3 ( M + H ) + .

【1085】

【化523】

20



30

(実施例262)

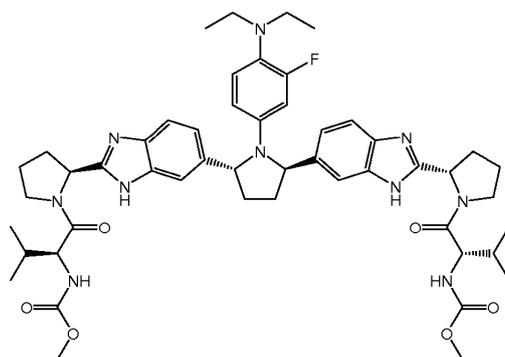
メチル { ( 2 S ) - 1 - [ ( 2 S ) - 2 - { 6 - [ ( 2 R , 5 R ) - 1 - [ 4 - ( 3 , 5 - ジメチルピペリジン - 1 - イル ) - 3 - フルオロフェニル ] - 5 - { 2 - [ ( 2 S ) - 1 - { ( 2 S ) - 2 - [ ( メトキシカルボニル ) アミノ ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 6 - イル } ピロリジン - 2 - イル ] - 1 H - ベンズイミダゾール - 2 - イル } ピロリジン - 1 - イル ] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カーバメート

E S I + m / z 9 6 2 ( M + H ) + .

【1086】

40

【化524】



10

(実施例263)

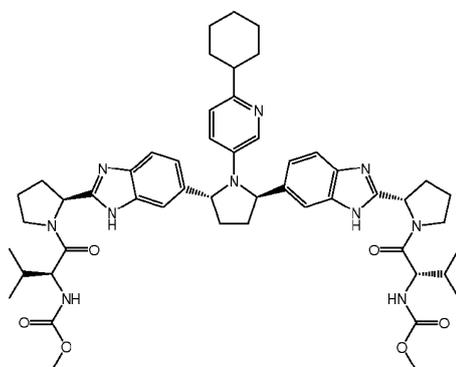
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(ジエチルアミノ)-3-フルオロフェニル]}-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]}-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+m/z 922 (M+H)+。

【1087】

20

【化525】



30

(実施例264)

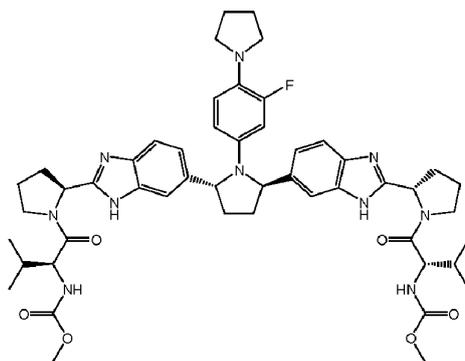
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(6-シクロヘキシルピリジン-3-イル)}-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]}-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

LC/MS: m/z 916.4。TFA法。

【1088】

40

【化526】



10

(実施例265)

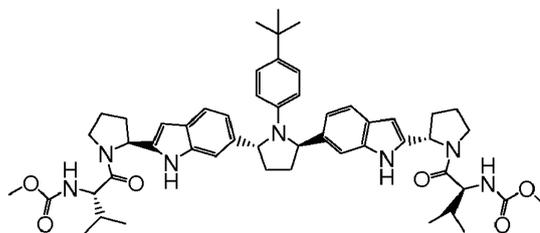
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+(m/z): 919.4 (m+H)。

20

【1089】

【化527】



(実施例266)

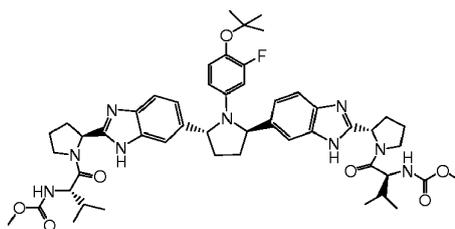
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-インドール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-インドール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

m/z = 886.5 (LC/MS)。

30

【1090】

【化528】



40

(実施例267)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-ブトキシ-3-フルオロフェニル)-5-{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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾ

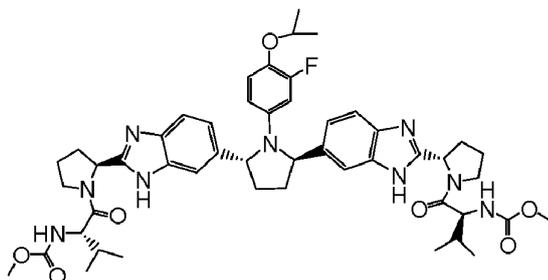
50

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

(ESI; M + H) m / z = 922.4。

【1091】

【化529】



10

(実施例268)

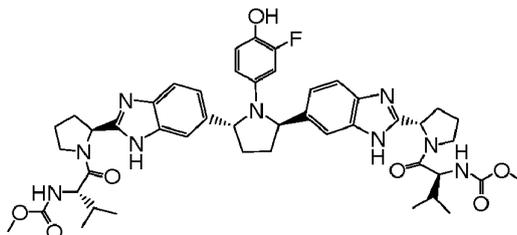
メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {6 - [(2R, 5R) - 1 - [3 - フルオ  
ロ - 4 - (プロパン - 2 - イルオキシ)フェニル] - 5 - {2 - [(2S) - 1 - {(2  
S) - 2 - [(メトキシカルボニル)アミノ] - 3 - メチルブタノイル}ピロリジン - 2  
- イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 6 - イル}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベン  
ズイミダゾール - 2 - イル}ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン -  
2 - イル}カーバメート

20

(ESI; M + H) m / z = 908.5。

【1092】

【化530】



30

(実施例269)

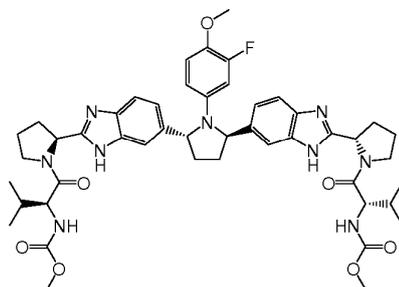
メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {6 - [(2R, 5R) - 1 - (3 - フルオ  
ロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - {2 - [(2S) - 1 - {(2S) - 2 - [(メト  
キシカルボニル)アミノ] - 3 - メチルブタノイル}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベ  
ンズイミダゾール - 6 - イル}ピロリジン - 2 - イル] - 1H - ベンズイミダゾール - 2  
- イル}ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル}カーバメ  
ート

(ESI; M + H) m / z = 866.3。

【1093】

【化531】

40



(実施例270)

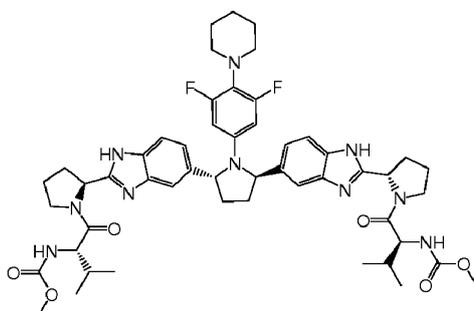
50

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-5-{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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

(ESI; M+H) m/z = 880.

【1094】

【化532】



10

(実施例271)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[3,5-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

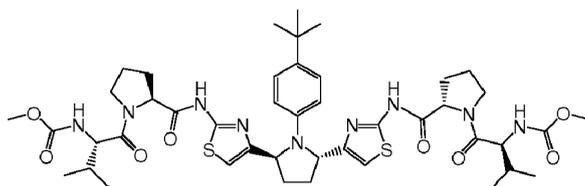
20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.73 - 0.90 (m, 12H) 1.32 - 2.28 (m, 20H) 2.76 (s, 4H) 3.54 (s, 6H) 3.82 (s, 4H) 3.99 - 4.12 (m, 2H) 5.10 - 5.20 (m, 2H) 5.36 (d, J = 7.59 Hz, 2H) 5.83 - 5.95 (m, 2H) 7.01 - 7.14 (m, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.26 - 7.33 (m, 3H) 7.41 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 12.01 - 12.31 (m, 2H); MS (ESI; M+H) m/z = 951.5.

30

【1095】

【化533】



40

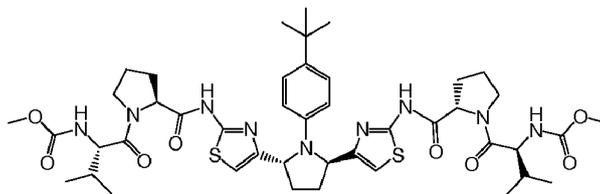
(実施例272)

ジメチル([ (2S,5S)-1-(4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン-2,5-ジイル]ビス{1,3-チアゾール-4,2-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

ESI m/z 908.4 (M+H).

【1096】

【化534】



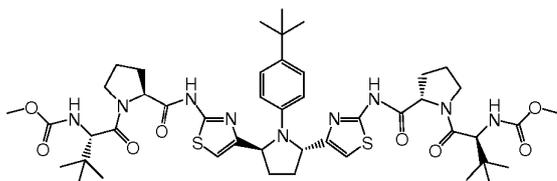
(実施例273)

ジメチル( [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ 1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル] } )ビスカーバメート

ESI m/z 908.4 (M+H)。

【1097】

【化535】



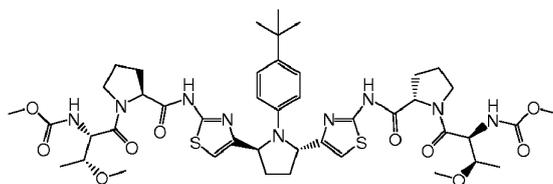
(実施例274)

ジメチル( [(2S, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ 1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル] } )ビスカーバメート

ESI m/z 936.5 (M+H)。

【1098】

【化536】



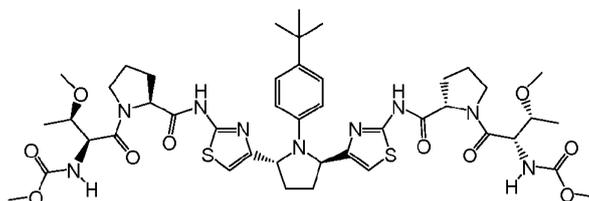
(実施例275)

ジメチル( [(2S, 5S) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス{ 1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル] } )ビスカーバメート

ESI m/z 940.5 (M+H)。

【1099】

【化537】



(実施例276)

10

20

30

40

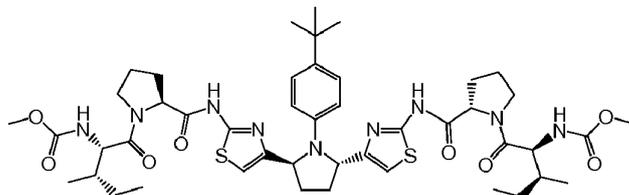
50

ジメチル〔(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス〔1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサブタン - 1, 2 - ジイル〕〕)ビスカーバメート

ESI m/z 940.5 (M+H).

【1100】

【化538】



10

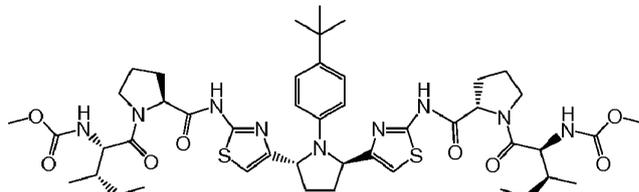
(実施例277)

ジメチル〔(2S, 5S) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス〔1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサペンタン - 1, 2 - ジイル〕〕)ビスカーバメート

ESI m/z 936.5 (M+H).

【1101】

【化539】



20

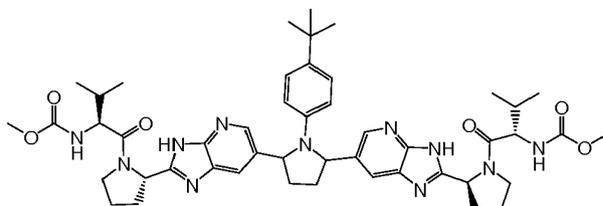
(実施例278)

ジメチル〔(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル〕ビス〔1, 3 - チアゾール - 4, 2 - 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 - オキサペンタン - 1, 2 - ジイル〕〕)ビスカーバメート

ESI m/z 936.5 (M+H).

【1102】

【化540】



30

(実施例279)

メチル{(2S) - 1 - [(2S) - 2 - {6 - [1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - {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] - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 6 - イル}ピロリジン - 2 - イル] - 3H - イミダゾ[4, 5 - b]ピリジン - 2 - イル}ピロリジン - 1 - イル] - 3 - メチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル}カーバメート

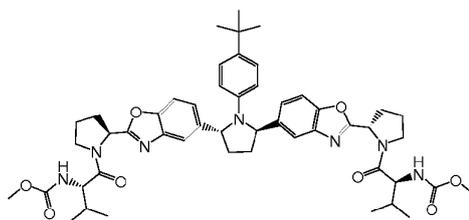
LCMS m/z 890 (M+H).

【1103】

40

50

【化541】



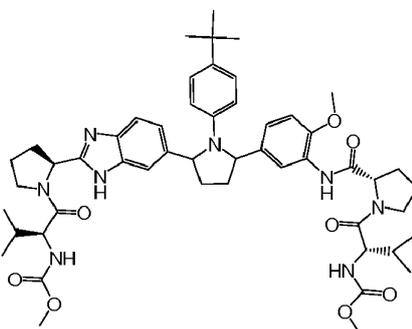
(実施例280)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-  
t-ブチルフェニル)-5-{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]-1,3-ベンゾオ  
キサゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1,3-ベンゾオキサゾール-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

ESI+: (M+H): 890.5。

【1104】

【化542】



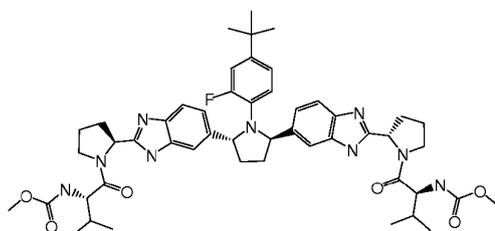
(実施例281)

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-{5-[1-(4-tert-  
ブチルフェニル)-5-(2-{(2S)-1-[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-6-イル)ピロリジン-2-イル  
]-2-メトキシフェニル}-L-プロリンアミド

ESI+: (M+H): 921.5。

【1105】

【化543】



(実施例282)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-tert-  
t-ブチル-2-フルオロフェニル)-5-{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]-1  
H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾー  
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

ESI+: (M+H): 906.4。

【1106】

10

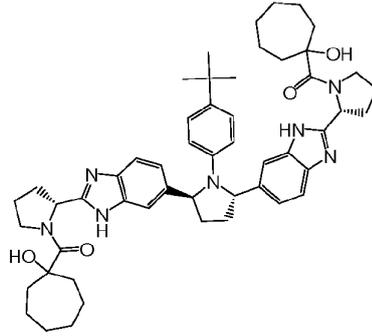
20

30

40

50

【化544】



10

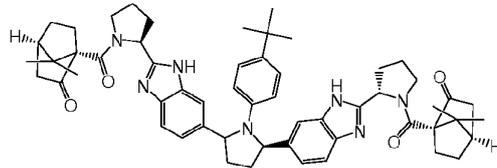
(実施例283)

{ [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル]}ビス[(1-ヒドロキシシクロヘプチル)メタノン]

MS (ESI) 陽イオン 854 (M+H)<sup>+</sup>。

【1107】

【化545】



20

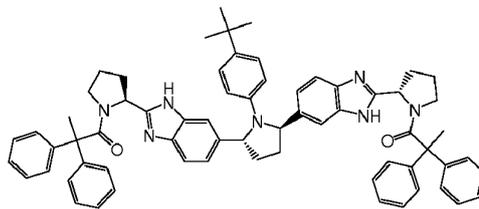
(実施例284)

(1S, 4R, 1S, 4R) - 1, 1 - { [(2R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイルカルボニル]}ビス(7, 7 - ジメチルピシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - オン)

MS (ESI) 陽イオン 902 (M+H)<sup>+</sup>。

【1108】

【化546】



40

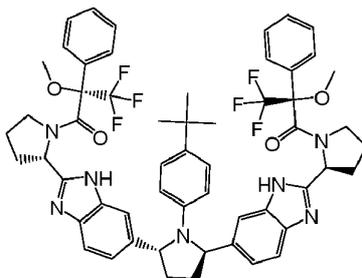
(実施例285)

1, 1 - { [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル]}ビス(2, 2 - ジフェニルプロパン - 1 - オン)

MS (ESI) 陽イオン (M+H)<sup>+</sup> は認められず、MS (APCI) 陽イオン 990 (M+H)<sup>+</sup> が観察される。

【1109】

【化547】



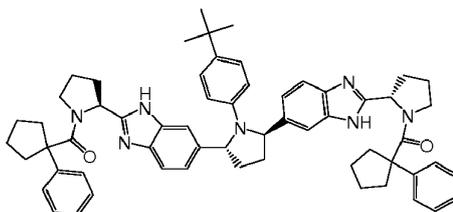
(実施例286)

(2S, 2S) - 1, 1 - { [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル]}ビス(3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メトキシ - 2 - フェニルプロパン - 1 - オン)

MS (ESI) 陽イオン 1006 (M+H)<sup>+</sup>。

【1110】

【化548】



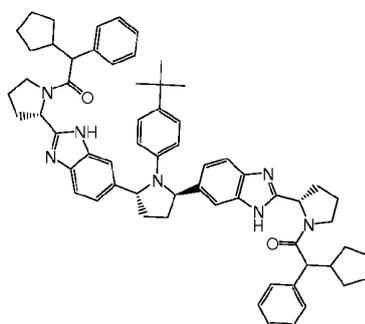
(実施例287)

{ [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル]}ビス[(1-フェニルシクロペンチル)メタノン]

MS (ESI) 陽イオン 918.6 (M+H)<sup>+</sup>。

【1111】

【化549】



(実施例288)

1, 1 - { [(2R, 5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2, 5 - ジイル]ビス[1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル(2S)ピロリジン - 2, 1 - ジイル]}ビス(2-シクロペンチル - 2 - フェニルエタノン)

MS (ESI) 陽イオン 946 (M+H)<sup>+</sup>。

【1112】

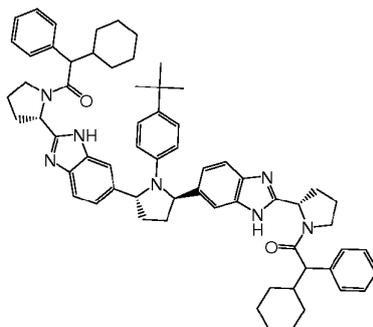
10

20

30

40

【化550】



10

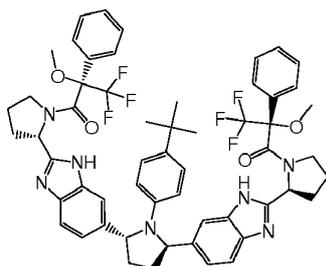
(実施例289)

1,1 - { [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス(2-シクロヘキシル - 2-フェニルエタノン)

MS (ESI) 陽イオン 974 (M+H)<sup>+</sup>。

【1113】

【化551】



20

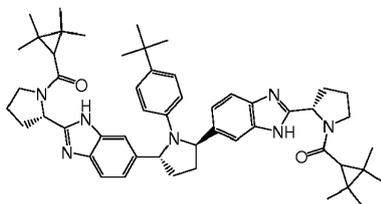
(実施例290)

(2R,2R) - 1,1 - { [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス(3,3,3-トリフルオロ - 2-メトキシ - 2-フェニルプロパン - 1-オン)

MS (ESI) 陽イオン 1006 (M+H)<sup>+</sup>。

【1114】

【化552】



40

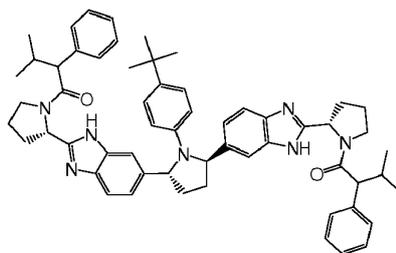
(実施例291)

{ [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス[(2,2,3,3-テトラメチルシクロプロピル)メタノン]

MS (ESI) 陽イオン 822 (M+H)<sup>+</sup>。

【1115】

【化553】



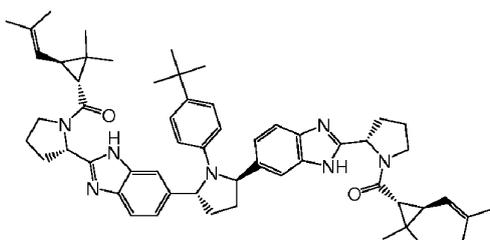
(実施例292)

1,1 - { [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス(3-メチル-2-フェニルブタン-1-オン)

MS(ESI)陽イオン893(M+NH<sub>4</sub>-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>。

【1116】

【化554】



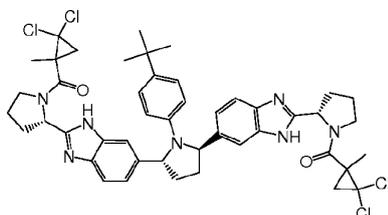
(実施例293)

{ [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス{ [(1R,3R) - 2,2-ジメチル-3-(2-メチルプロプ-1-エン-1-イル)シクロプロピル]メタノン }

MS(ESI)陽イオン874(M+H)<sup>+</sup>。

【1117】

【化555】



(実施例294)

{ [(2R,5R) - 1 - (4-tert-ブチルフェニル)ピロリジン - 2,5-ジイル]ビス[1H-ベンズイミダゾール - 6,2-ジイル(2S)ピロリジン - 2,1-ジイル] }ビス[ (2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロピル)メタノン ]

MS(ESI)陽イオン874(M+H)<sup>+</sup>。

【1118】

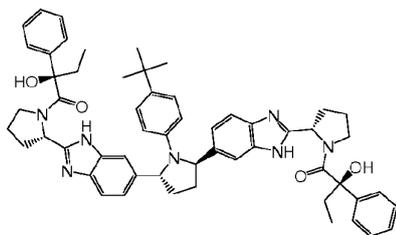
10

20

30

40

## 【化556】



(実施例295)

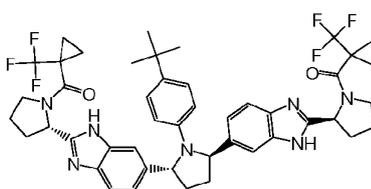
(2R, 2R) - 1, 1 - { [(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス [1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル] } ビス (2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルブタン - 1 - オン)

10

MS (ESI) 陽イオン (M + H)<sup>+</sup>。

【1119】

【化557】



(実施例296)

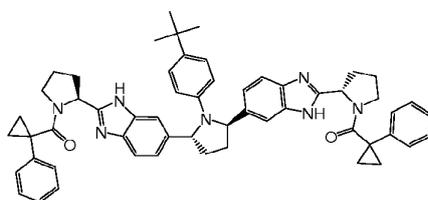
{ [(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス [1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル] } ビス { [1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル] メタノン }

20

MS (ESI) 陽イオン 846 (M + H)<sup>+</sup>。

【1120】

【化558】



(実施例297)

{ [(2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピロリジン - 2, 5 - ジイル] ビス [1H - ベンズイミダゾール - 6, 2 - ジイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル] } ビス [ (1 - フェニルシクロプロピル) メタノン ]

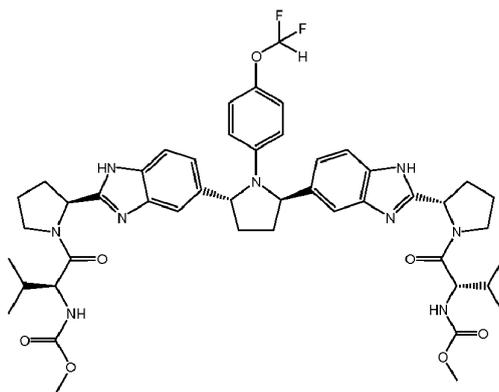
30

MS (ESI) 陽イオン 862.5 (M + H)<sup>+</sup>。

【1121】

40

【化559】



10

(実施例298)

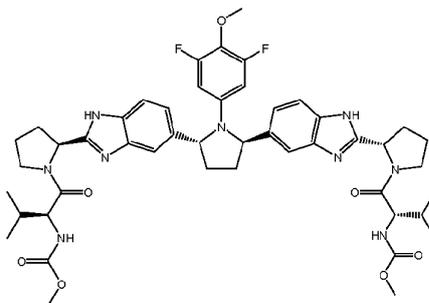
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

20

(ESI+) m/z 898.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【1122】

【化560】



30

(実施例299)

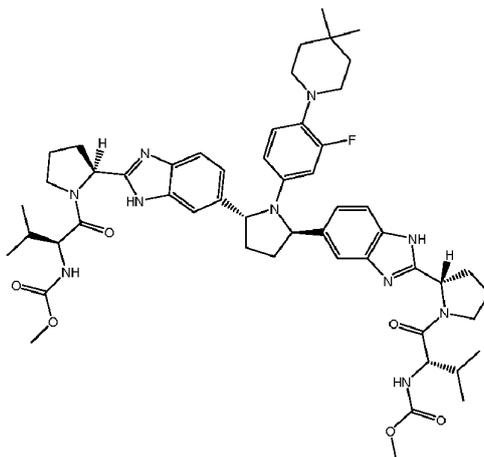
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-(3,5-ジフルオロ-4-メトキシフェニル)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[ (メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-5-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

40

(ESI+) m/z 898.4 (M+H)<sup>+</sup>。

【1123】

## 【化561】



10

(実施例300)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[4-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)-3-フルオロフェニル]-5-{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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

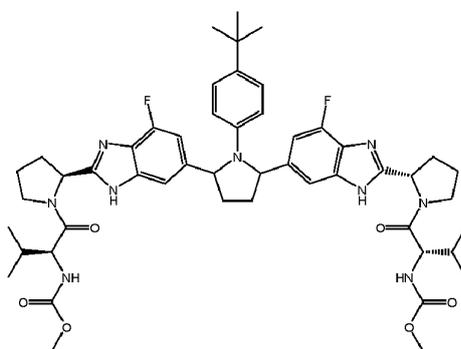
20

MS + ESI m/z (相対的存在比) 962 (100, M+H); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.52 (d, J = 8.2, 1H), 7.44 (d, J = 8.1, 1H), 7.35 (d, J = 8.1, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.12 (m, 2H), 5.40 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.12 (t, J = 8.4, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.60 (s, 6H), 2.70 (m, 5H), 2.24 (s, 4H), 1.99 (m, 7H), 1.75 (s, 2H), 1.46 (s, 3H), 1.39 (s, 8H), 0.89 (m, 20H)。

【1124】

30

【化562】



40

(実施例301)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[1-(4-tert-ブチルフェニル)-5-{4-フルオロ-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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-4-フルオロ-1H-ベンズイミダゾール-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

MS (ESI) m/z 924 (M+H)<sup>+</sup>。

【1125】

50



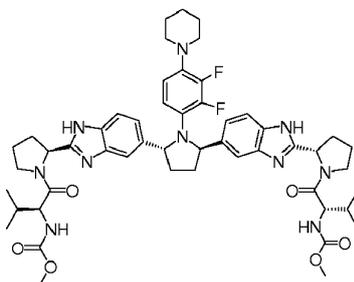
(実施例 304)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[3-フルオロ-4-(3-メチルピロリジン-1-イル)フェニル]-5-{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-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.76 - 0.89 (m, 12H) 0.95 (d, J = 6.72 Hz, 3H) 1.62 - 1.72 (m, 2H) 1.83 - 2.06 (m, 9H) 2.09 - 2.24 (m, 6H) 2.52 - 2.61 (m, 2H) 2.91 - 3.15 (m, 4H) 3.52 (s, 6H) 3.74 - 3.86 (m, 4H) 4.05 (t, J = 8.35 Hz, 2H) 5.08 - 5.17 (m, 2H) 5.26 - 5.38 (m, 2H) 5.97 - 6.10 (m, 2H) 6.35 - 6.45 (m, 1H) 7.01 - 7.08 (m, 2H) 7.19 (s, 1H) 7.25 - 7.32 (m, 3H) 7.36 (d, J = 8.24 Hz, 1H) 7.44 (d, J = 7.92 Hz, 1H) 12.01 (s, 2H)。

【1128】

【化566】



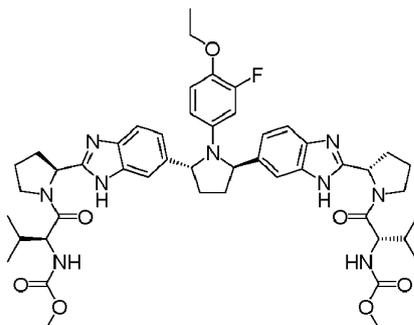
(実施例 305)

メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{5-[ (2R,5R)-1-[2,3-ジフルオロ-4-(ピペリジン-1-イル)フェニル]-5-{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}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-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

ESI+ (m/z) : 951.5 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-D6) ppm 0.74 - 0.90 (m, 12H) 1.35 - 1.41 (m, 2H) 1.44 - 1.51 (m, 4H) 1.73 - 1.83 (m, 2H) 1.86 - 2.02 (m, 6H) 2.14 - 2.23 (m, 4H) 2.59 - 2.72 (m, 6H) 3.53 (s, 6H) 3.77 - 3.84 (m, 4H) 3.97 - 4.10 (m, 2H) 5.06 - 5.18 (m, 2H) 5.46 - 5.56 (m, 2H) 6.366 - 6.47 (m, 2H) 7.03 - 7.11 (m, 2H) 7.23 - 7.45 (m, 6H) 11.95 - 12.10 (m, 2H)。

【1129】

【化567】



10

(実施例306)

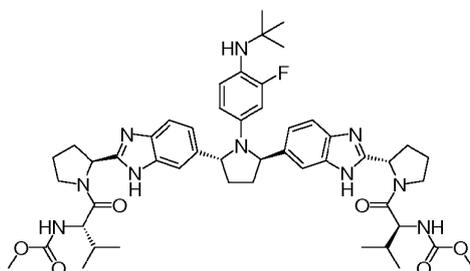
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-(4-エトキシ-3-フルオロフェニル)-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+(m/z): 894.4。

【1130】

20

【化568】



30

(実施例307)

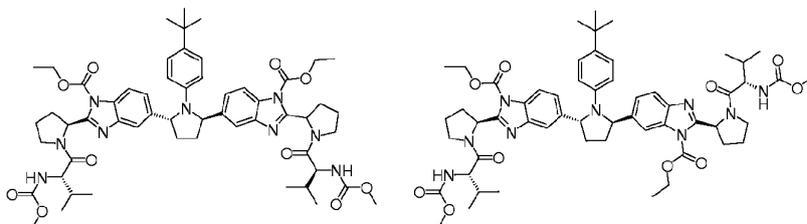
メチル{(2S)-1-[ (2S)-2-{6-[ (2R,5R)-1-[4-(tert-ブチルアミノ)-3-フルオロフェニル]-5-{2-[ (2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-S-メチルブタノイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-2-イル}ピロリジン-1-イル]-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル}カーバメート

ESI+(m/z): 922; <sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-D6) ppm 0.75-0.90(m, 12H) 0.97(s, 9H) 1.61-1.71(m, 2H) 1.83-2.04(m, 6H) 2.12-2.23(m, 4H) 3.52(s, 6H) 3.76-3.86(m, 4H) 4.01-4.08(m, 2H) 5.09-5.17(m, 2H) 5.27-5.37(m, 2H) 5.98-6.07(m, 2H) 6.56-6.66(m, 1H) 7.06(t, J=7.92Hz, 2H) 7.19(s, 1H) 7.27(d, J=9.00Hz, 3H) 7.38(d, J=8.24Hz, 1H) 7.46(d, J=8.13Hz, 1H) 12.00(s, 1H) 12.08(s, 1H)

40

【1131】

## 【化569】



(実施例308)

5 - { (2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [ 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - { (2S) - 1 - [ 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 ] ピロリジン - 2 - イル } - 2 - { 1 - [ 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 - 1 - カルボン酸エチルおよび

5 - { (2R, 5R) - 1 - (4 - tert - ブチルフェニル) - 5 - [ 1 - (エトキシカルボニル) - 2 - { (2S) - 1 - [ 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 - 6 - イル ] ピロリジン - 2 - イル } - 2 - { (2S) - 1 - [ 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 - 1 - カルボン酸エチル

ESI<sup>+</sup> (m/z) : 1032.5 ; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO - D6) ppm 0.70 - 1.04 (m, 12H) 1.08 (s, 9H) 1.33 - 1.46 (m, 6H) 1.65 - 1.77 (m, 2H) 1.81 - 2.13 (m, 8H) 2.20 - 2.28 (m, 2H) 2.55 - 2.62 (m, 2H) 3.53 (d, J = 4.23 Hz, 6H) 3.80 - 3.92 (m, 4H) 4.04 - 4.13 (m, 2H) 4.41 - 4.59 (m, 4H) 5.38 - 5.49 (m, 2H) 5.66 - 5.76 (m, 2H) 6.17 - 6.33 (m, 2H) 6.82 - 7.00 (m, 3H) 7.18 - 7.56 (m, 5H) 7.75 - 7.91 (m, 2H)。

## 【1132】

実施例52、53、54、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、74、75、76、77、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、93、94、95、96、97、99、101、102、103、109、110、111、112、113、117、121、122、123、125、126、127、128、129、130、131、132、135、136、137、138、139、140、141、144、145、146、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、159、160、161、162、163、166、167、168、169、170、171、173、176、178、179、180、181、183、184、185、186、188、189、191、192、194、195、197、198、199、200、201、202、203、205、207、208、209、210、211、212、214、215、216、217、218、219、220、221、224、226、227、228、229、230、231、233、234、235、236、237、238、240、241、242、245、247、248、250、251、252、254、256、257、258、262、263、264、266、267、268、270、271、272、273、274、275、276、277、278、282、294、295、296、297、298、299、300、301、302、305および306の標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。実施例51、55、56、57、70、71、72、73、78、98、100、108、114、115、116、119、120、133、134、142、143、147、164、172、174、182、196、204、206、222、223、225、239、244、249、25

10

20

30

40

50

3、259、261、265、281、287、288、292、303、304、307および308の標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約0.1から約1 nMのEC<sub>50</sub>値を示した。実施例92、105、106、107、118、124、158、165、175、177、187、190、193、213、232、243、246、255、260、269、279、280、283、284、285、286、289、290、291および293の標題化合物は、5% FBS存在下でのHCV 1b-Con1レプリコンアッセイで約1から約100 nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

【1133】

本発明では、実施例1から308における各化合物の製薬上許容される塩ならびに下記に記載の各化合物の製薬上許容される塩も想到される。

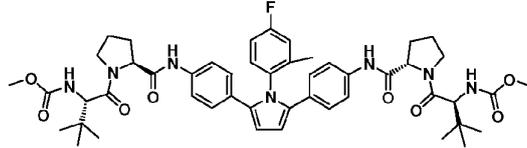
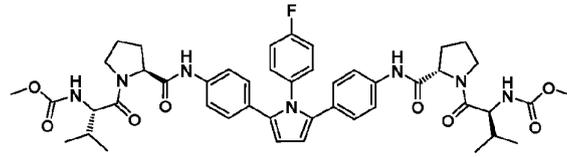
10

【1134】

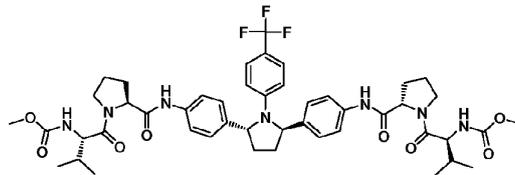
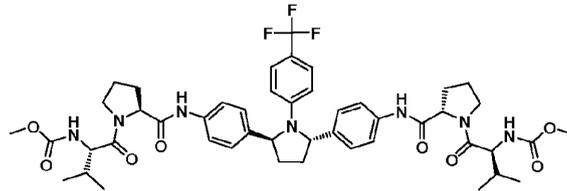
下記の化合物も、上記の手順に従って同様に製造した。

【1135】

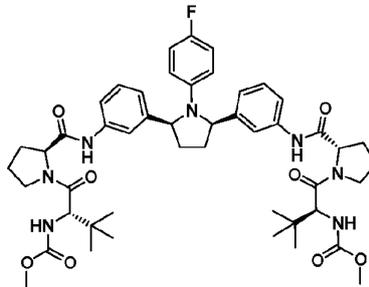
【化 5 7 0】



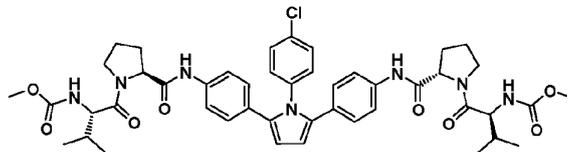
10

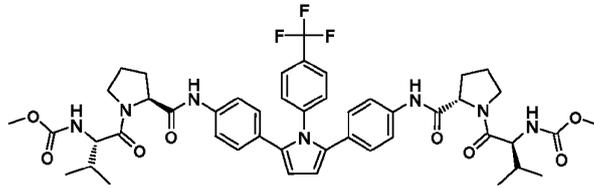
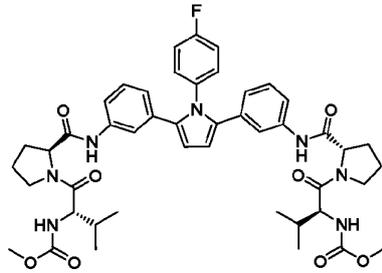


20

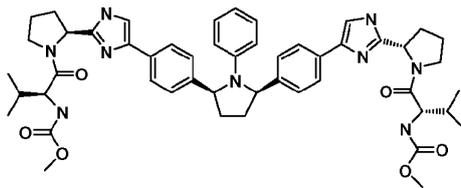


30

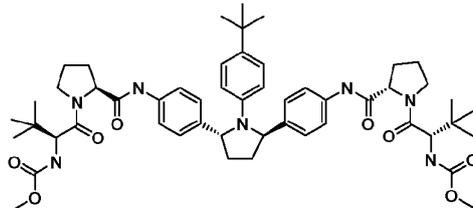
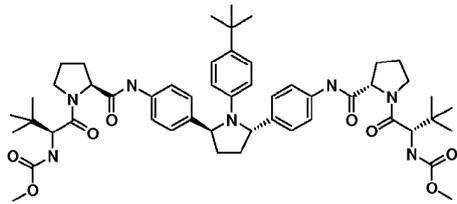




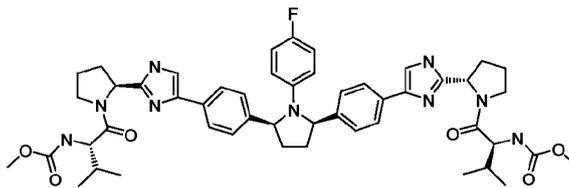
10



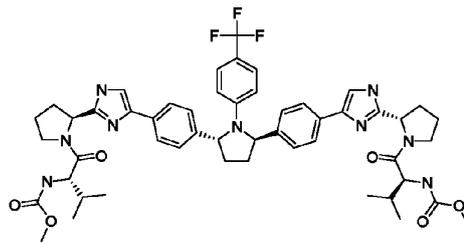
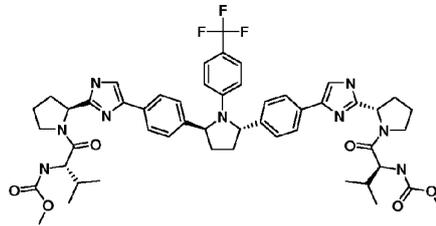
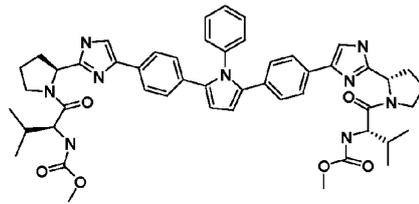
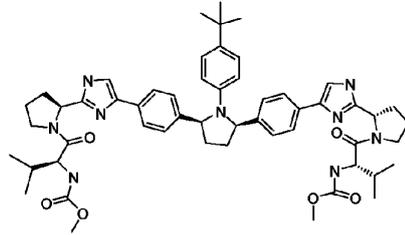
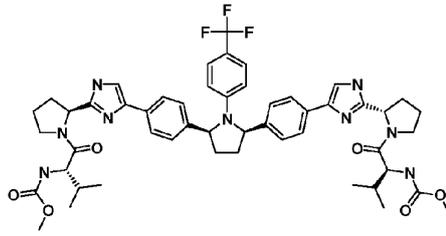
20



30



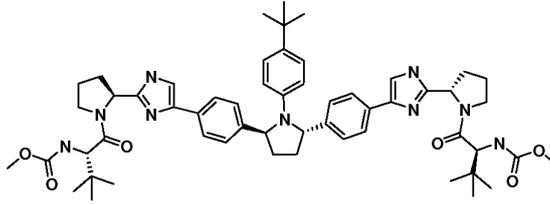
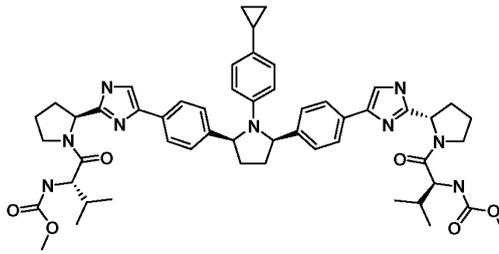
40



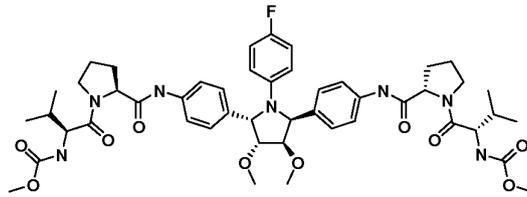
10

20

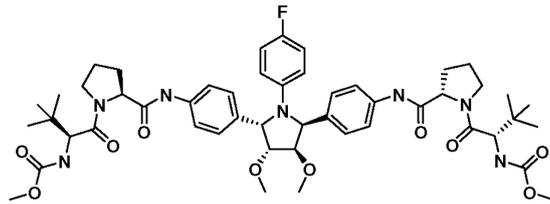
30



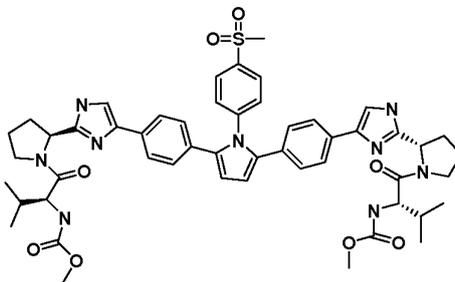
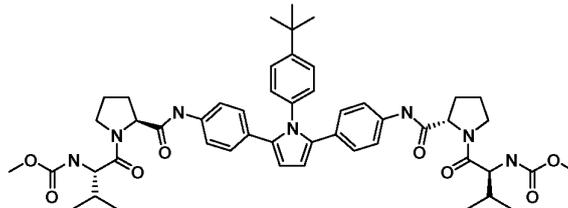
10



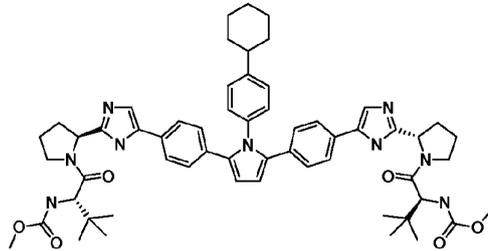
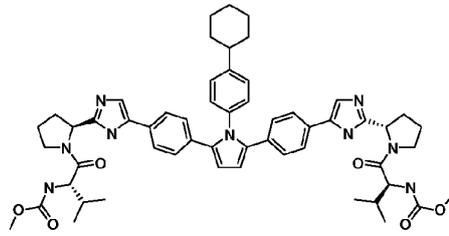
20



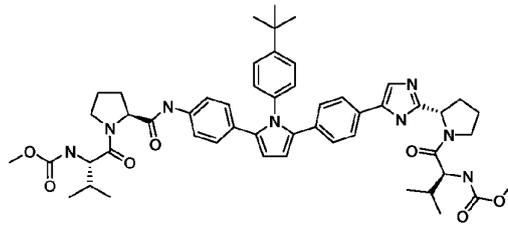
30



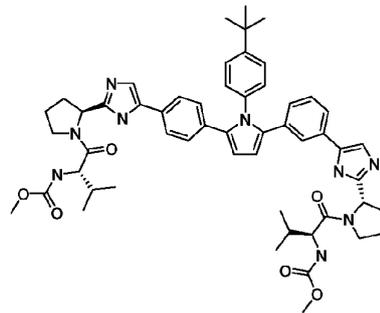
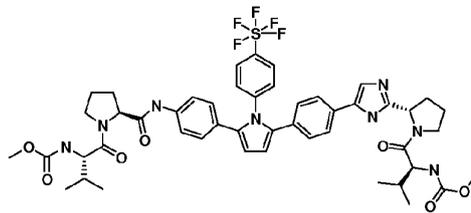
40



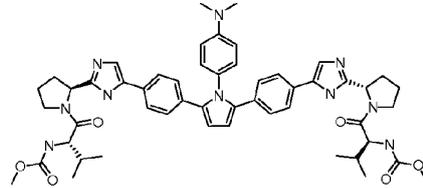
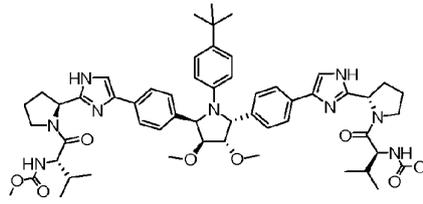
10



20



30



10

5% FBSの存在下にHCV 1b - Con1レプリコンアッセイを用いて試験を行った場合、上記各化合物は1 nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。

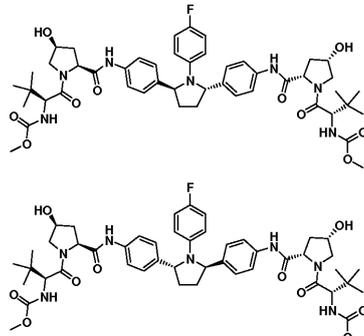
【1136】

さらに、下記の立体異性体の混合物を上記の手順と同様の手順に従って製造したが、各立体異性体混合物中の各化合物はキラルクロマトグラフィーその他の当業者には明らかな好適な方法を用いて容易に単離可能であることから、本発明はこれら立体異性体混合物中の各化合物をも特徴とするものである。

20

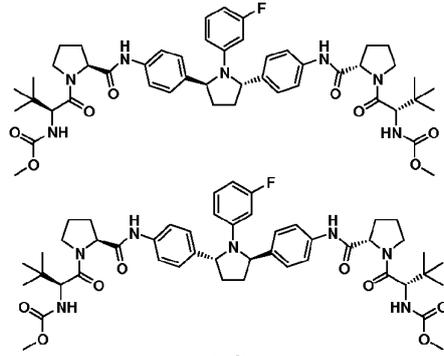
【1137】

【化571】



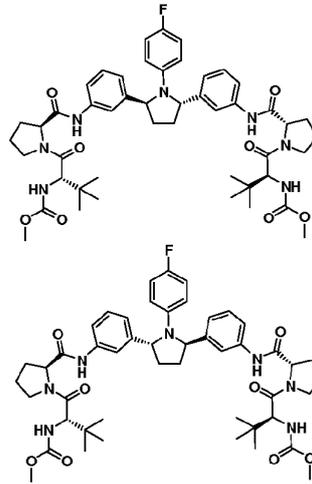
混合物1

30



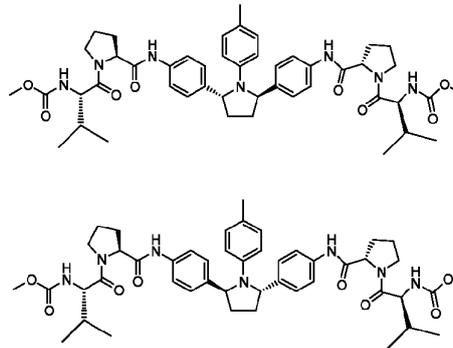
混合物 2

10



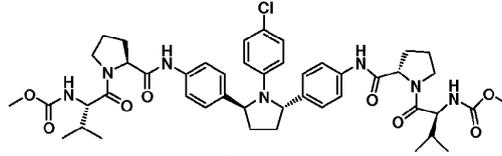
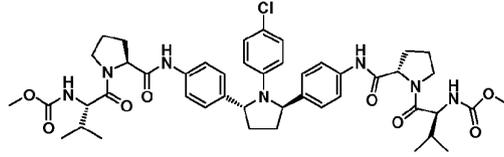
混合物 3

20



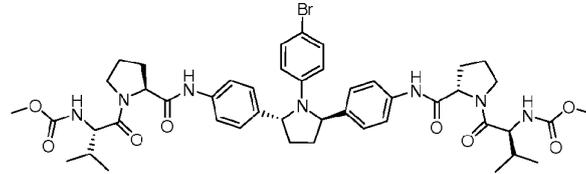
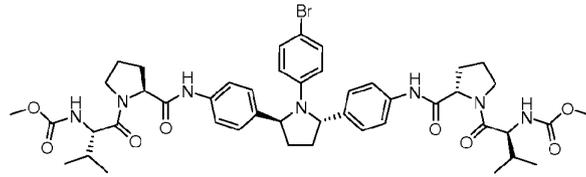
混合物 4

30



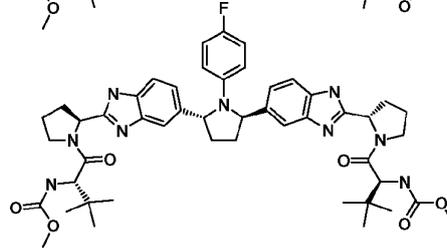
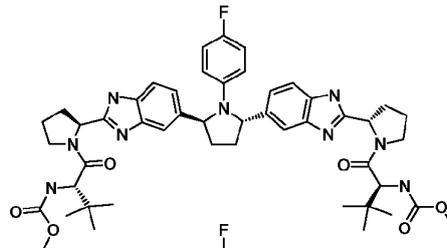
混合物 5

10



混合物 6

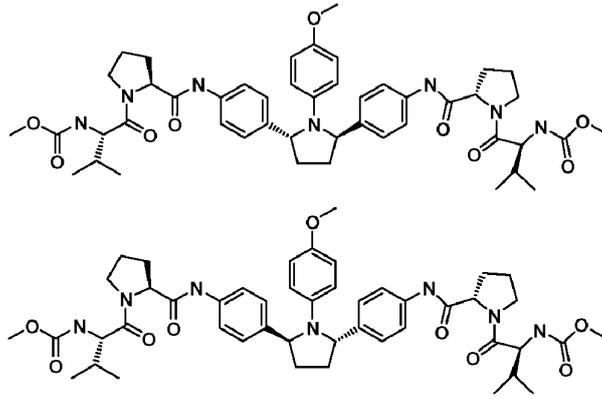
20



混合物 7

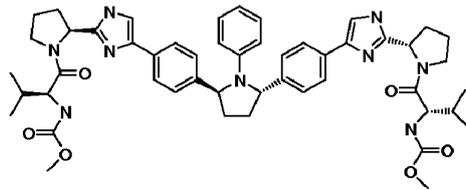
30

40



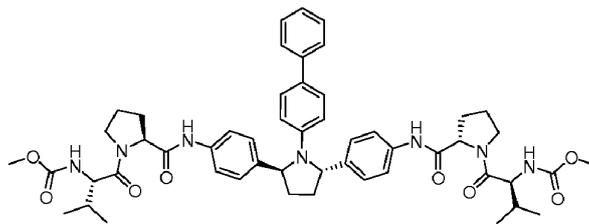
混合物 8

10



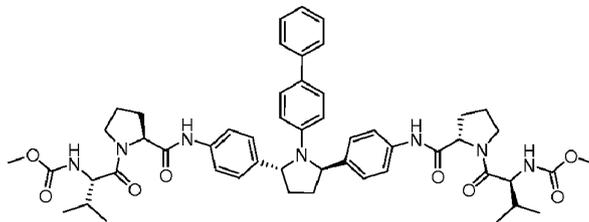
混合物 9

20

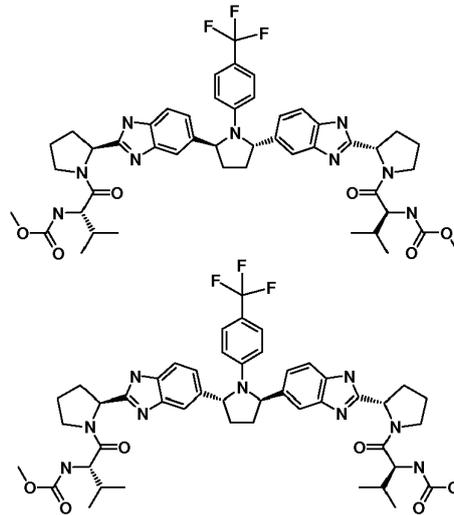


混合物 10

30

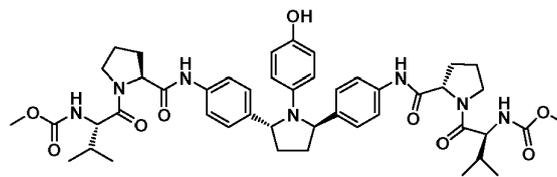


40

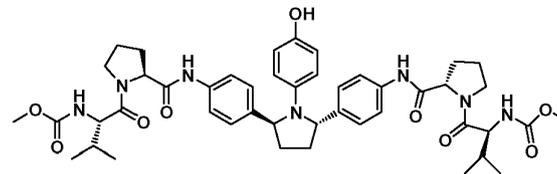


10

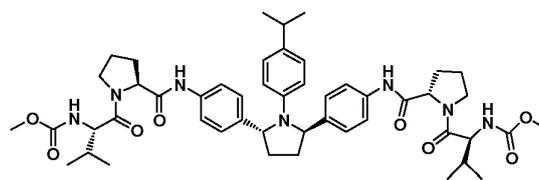
混合物 11



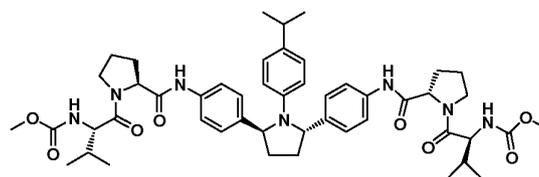
20



混合物 12

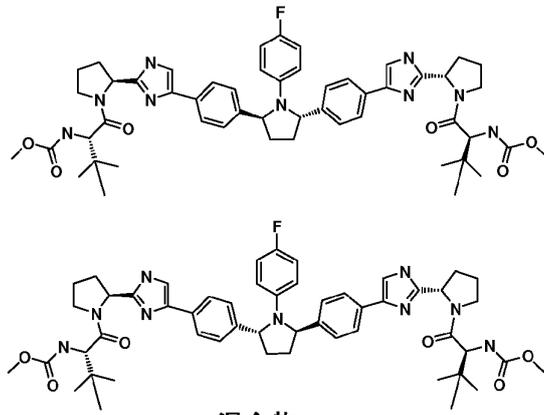


30



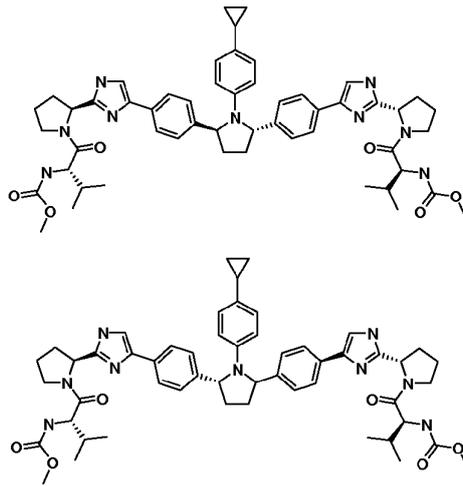
混合物 13

40



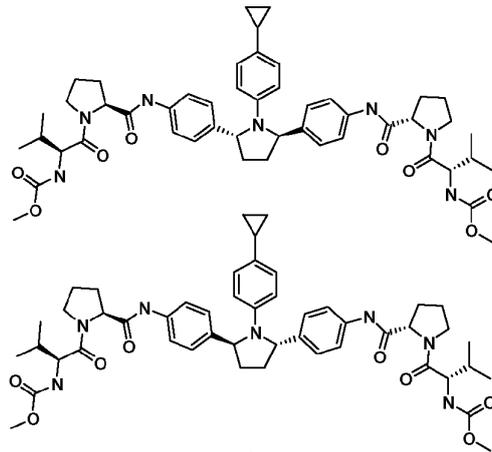
混合物 14

10



混合物 15

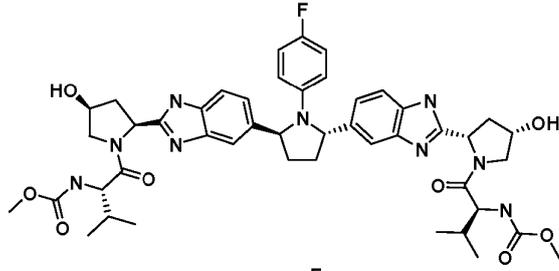
20



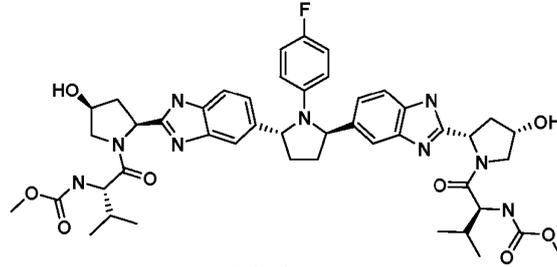
混合物 16

30

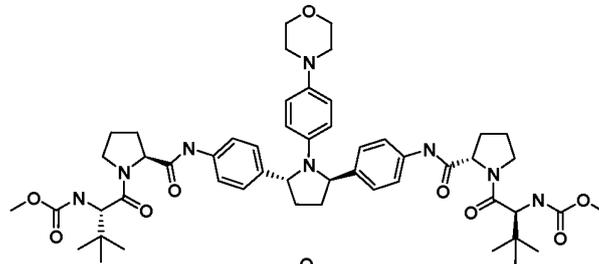
40



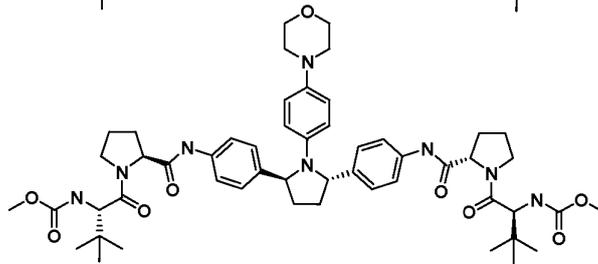
10



混合物 17

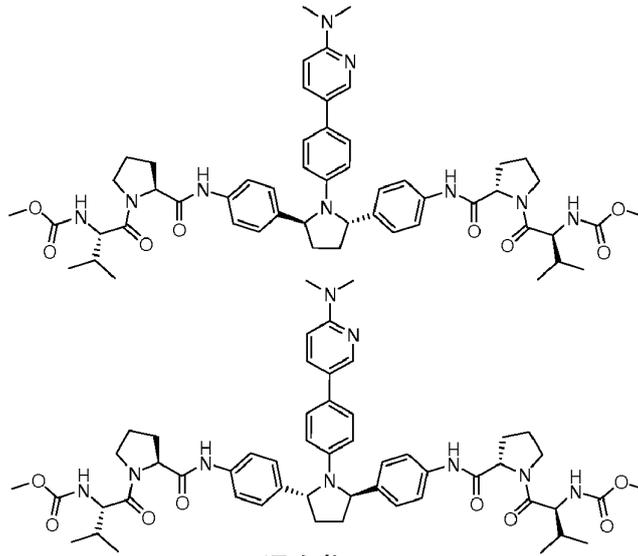


20



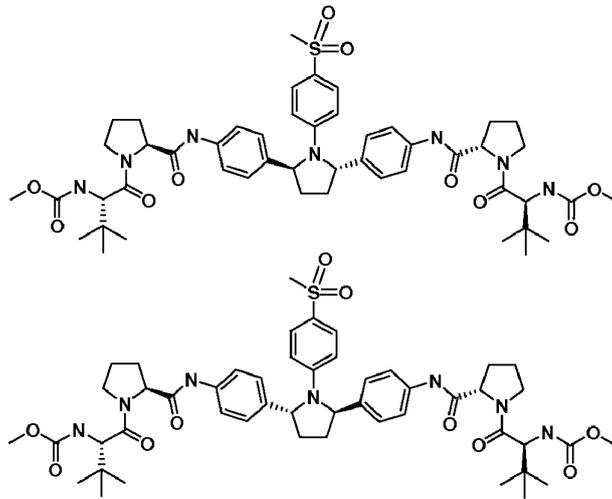
混合物 18

30



10

混合物 19

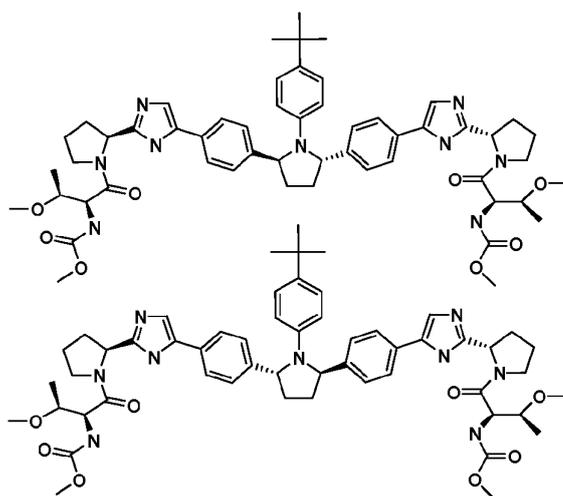


20

混合物 20

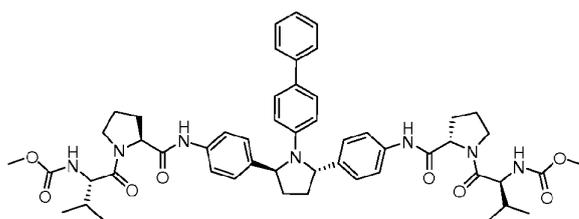
30





混合物 23

10



混合物 24

20

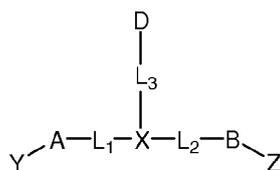
5% FBSの存在下にHCV 1b - Con1レプリコンアッセイを用いて試験を行った場合、上記各混合物（混合物12を除く）は1nM未満のEC<sub>50</sub>値を示した。混合物12は、5% FBS存在下でのHCV 1b - Con1レプリコンアッセイで約1から10nMのEC<sub>50</sub>値を示した。

【1138】

同様に、下記の式Iの化合物またはその製薬上許容される塩を、上記の図式および手順に従って同様に製造することができる。

【1139】

【化572】



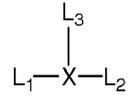
I

40

式中、Aは表1aから選択され、Bは表1b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、

【1140】

【化 5 7 3】

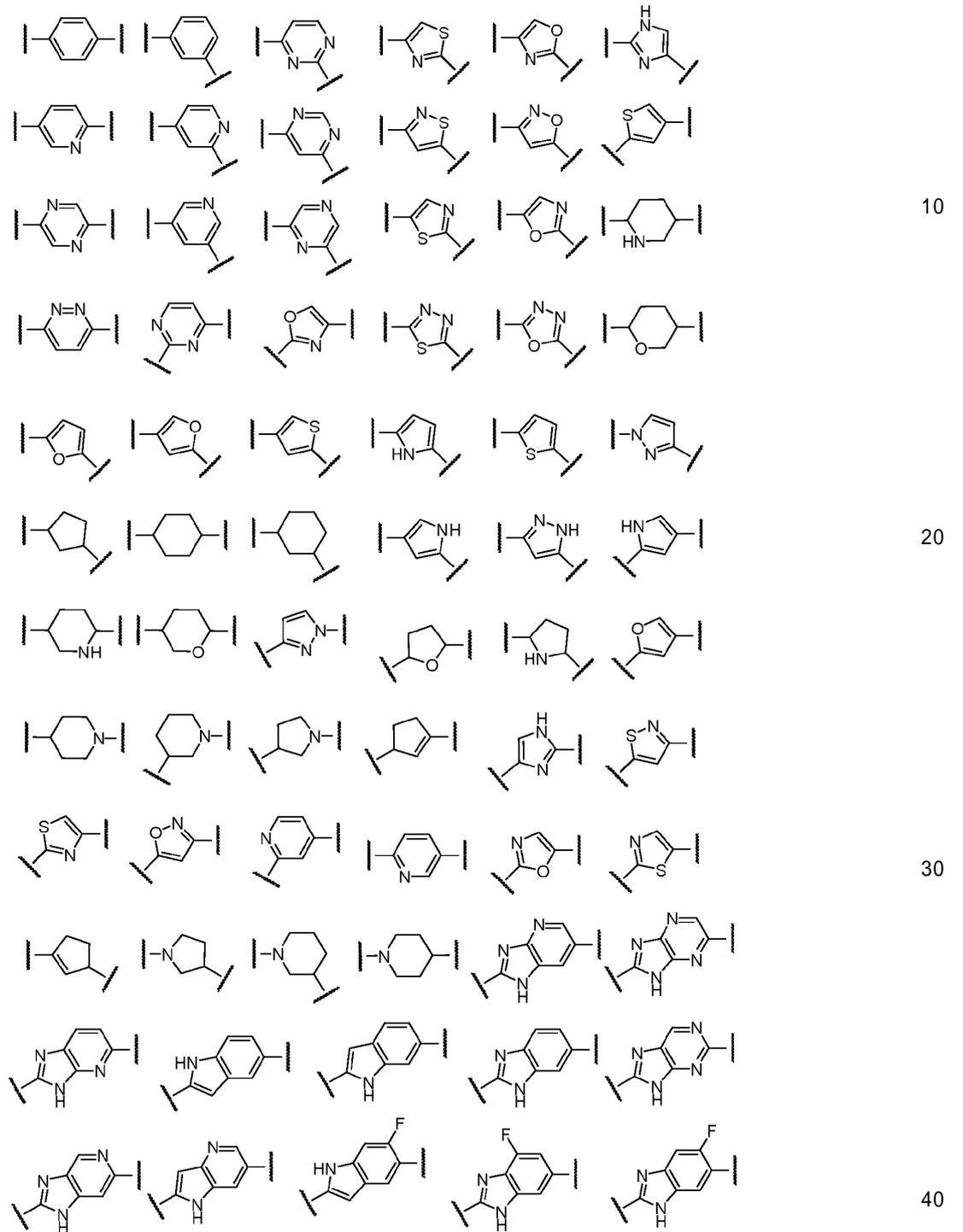


は表 4 から選択され、A、B、D および X はそれぞれ独立に 1 以上の  $R_A$  で置換されていても良く、 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$  および  $R_A$  は上記で記載の通りである。好ましくは、 $L_1$ 、 $L_2$  および  $L_3$  は結合である。

【 1 1 4 1 】

【表 1】

表 1a. A

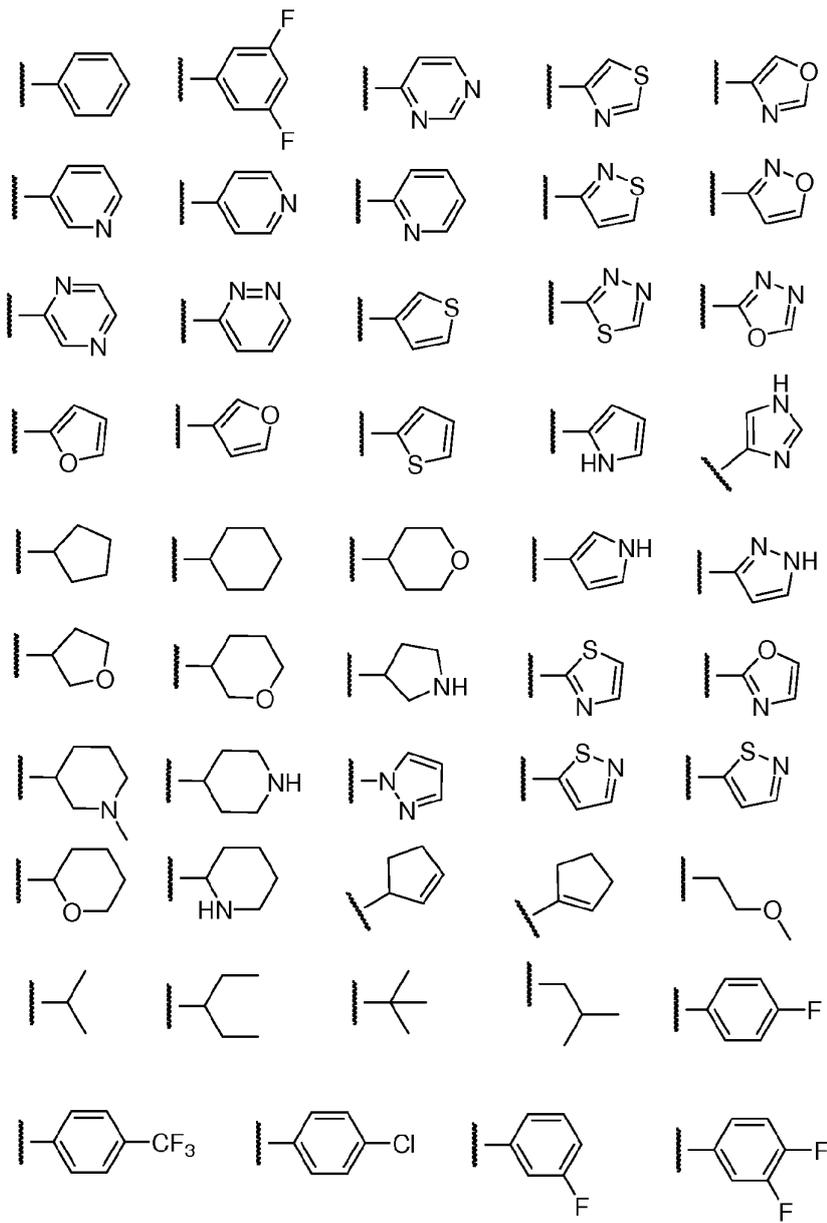


【 1 1 4 2 】



【表 3】

表 2. D



10

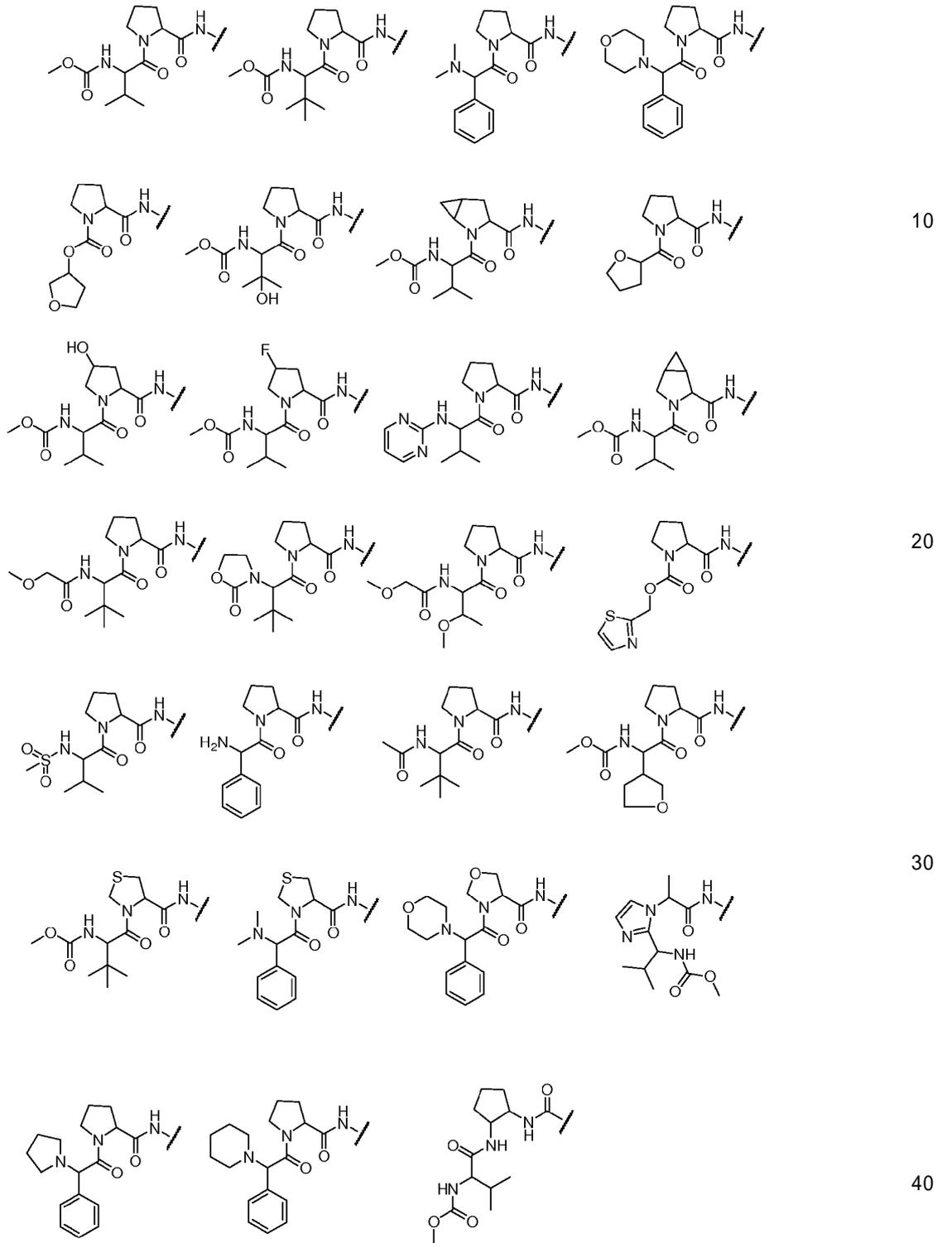
20

30

【 1 1 4 4 】

【表 4】

表 3. Y および Z



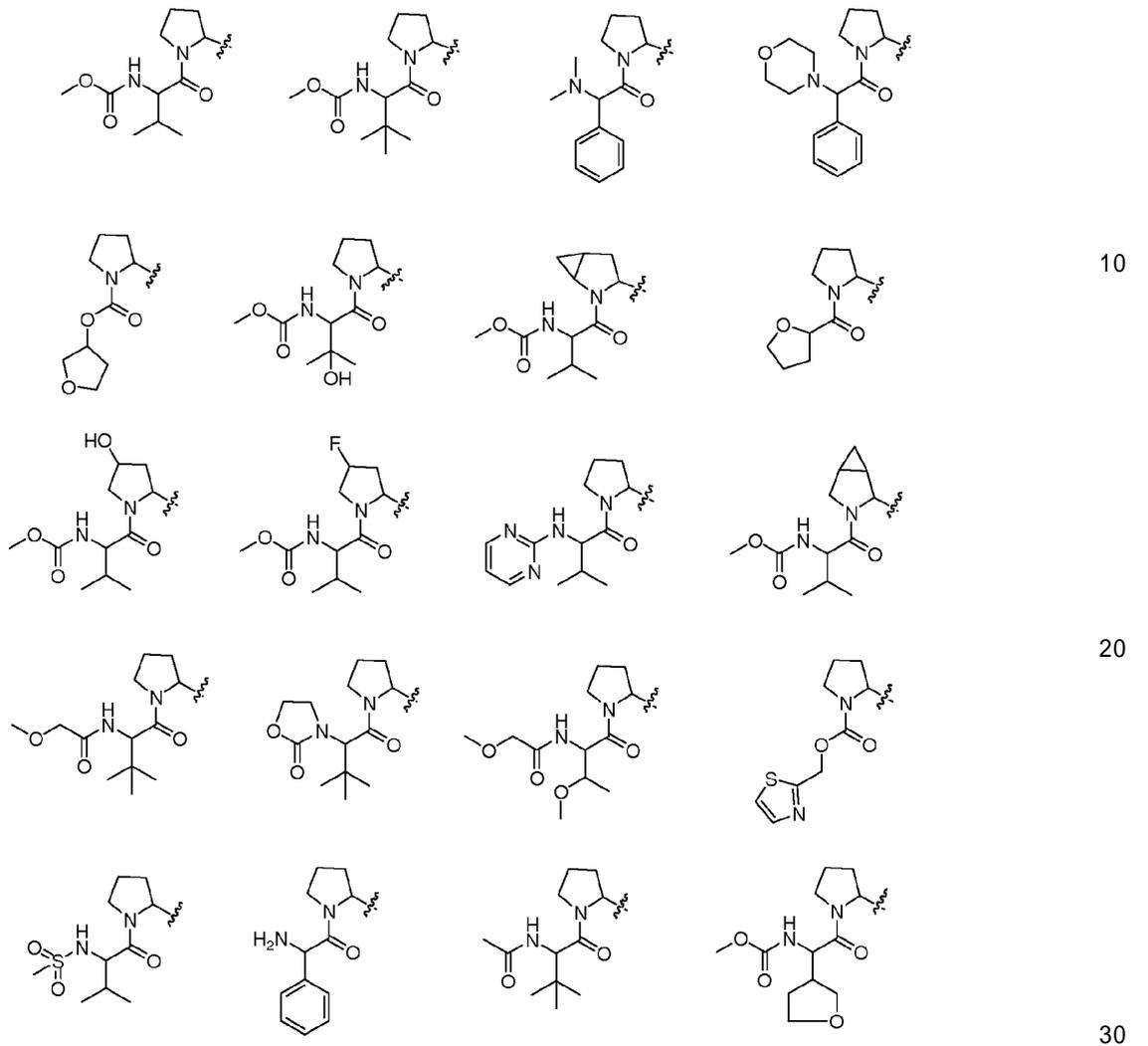
10

20

30

40

表 3. Y および Z (続き)

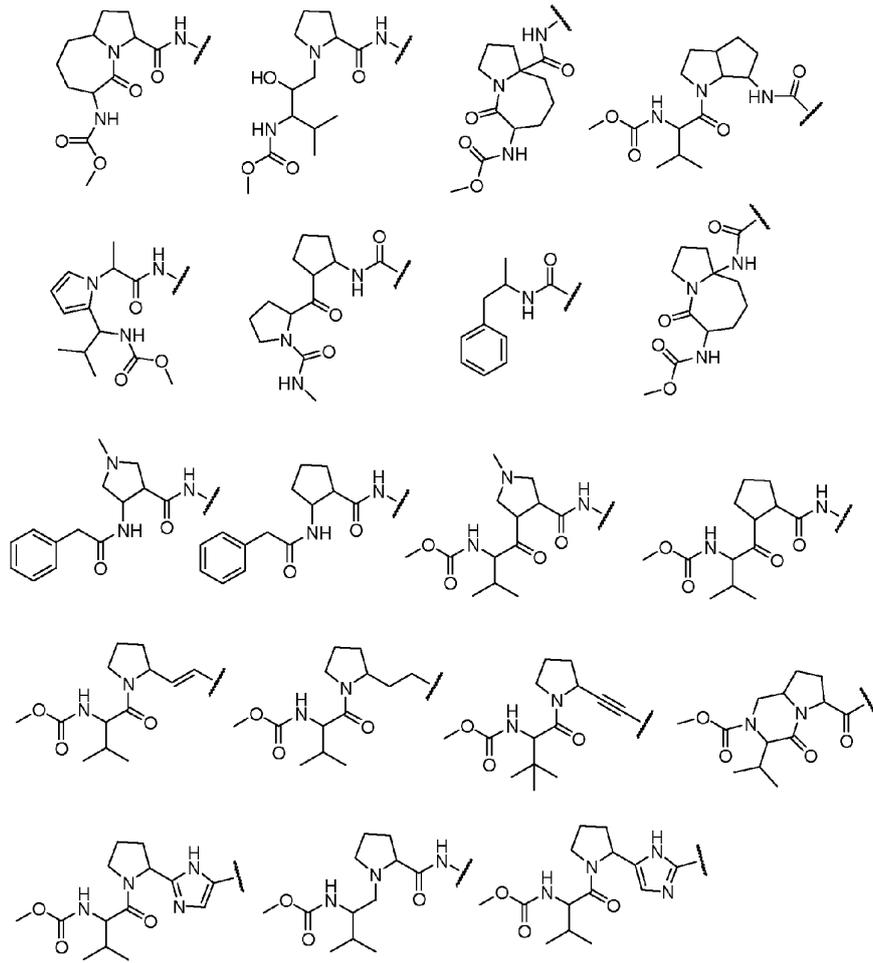


10

20

30

表 3. Y および Z (続き)



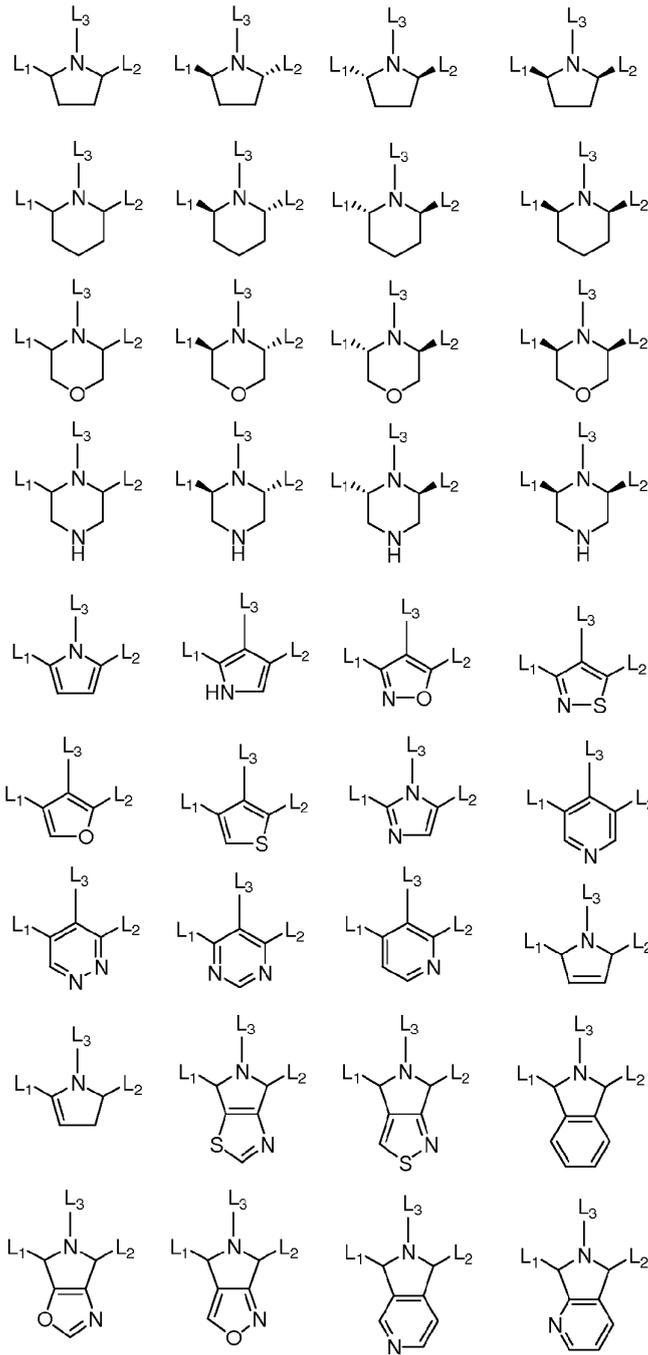
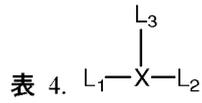
10

20

30

【 1 1 4 5 】

## 【表 5】



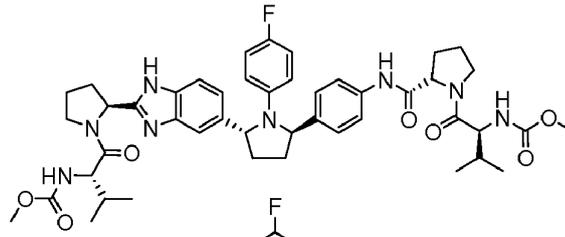
【 1 1 4 6 】

式 I の化合物の他の例を表 5 に挙げてある。

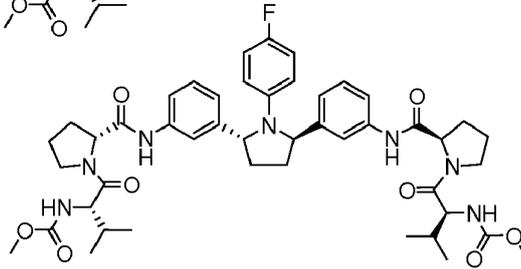
【 1 1 4 7 】

【表 6】

表5



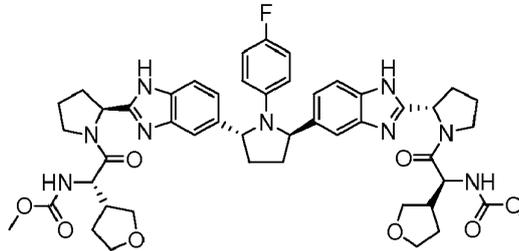
10



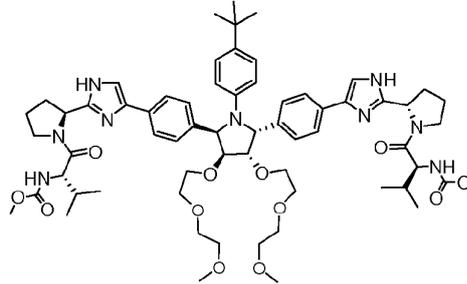
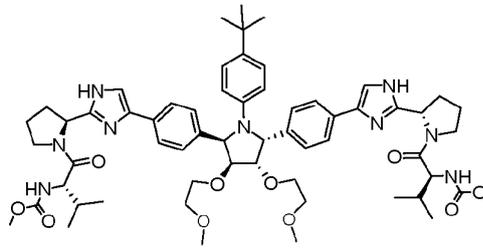
20



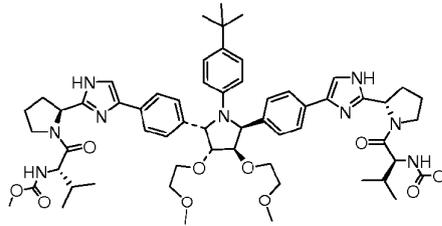
30



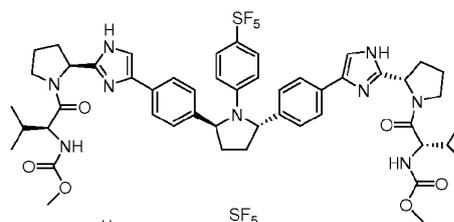
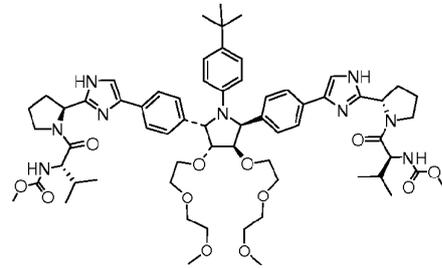
40



10



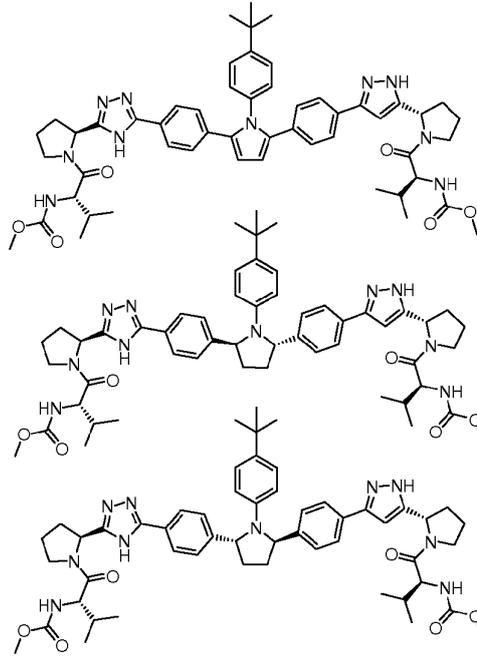
20



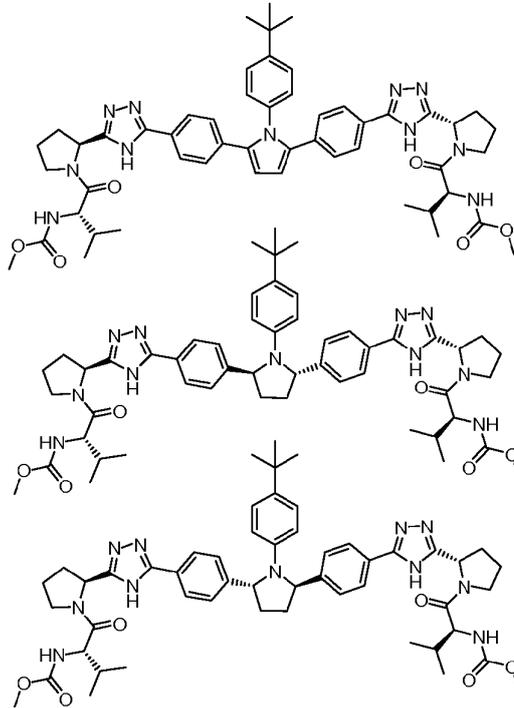
30



40

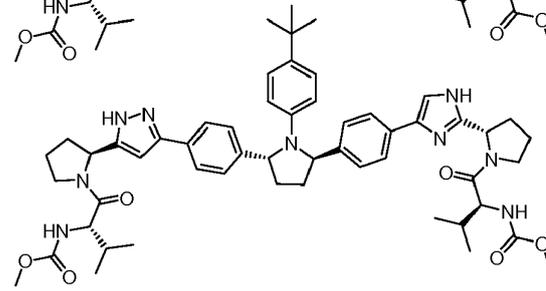
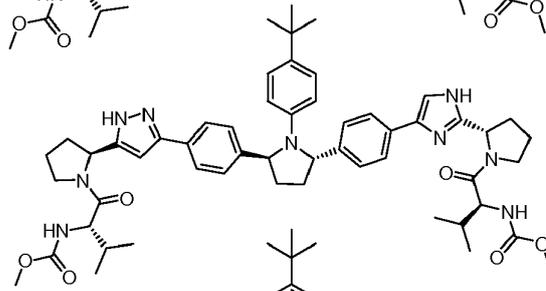
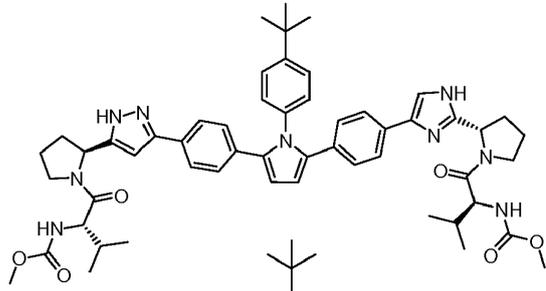
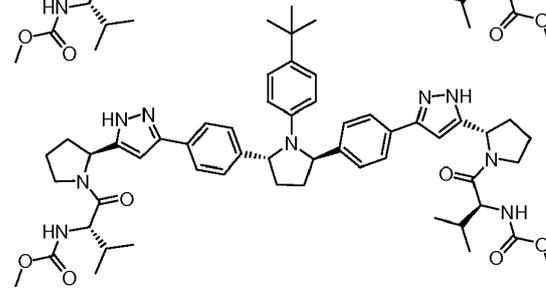
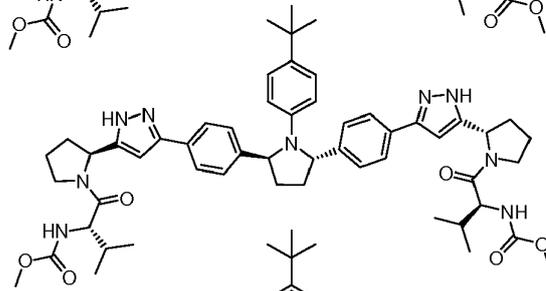
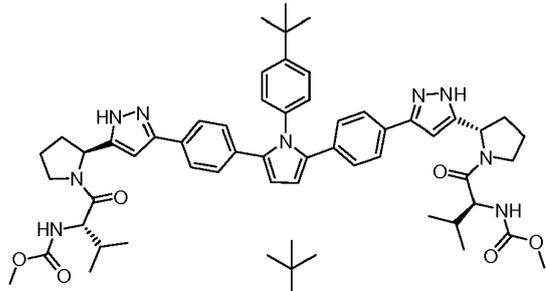


10



20

30

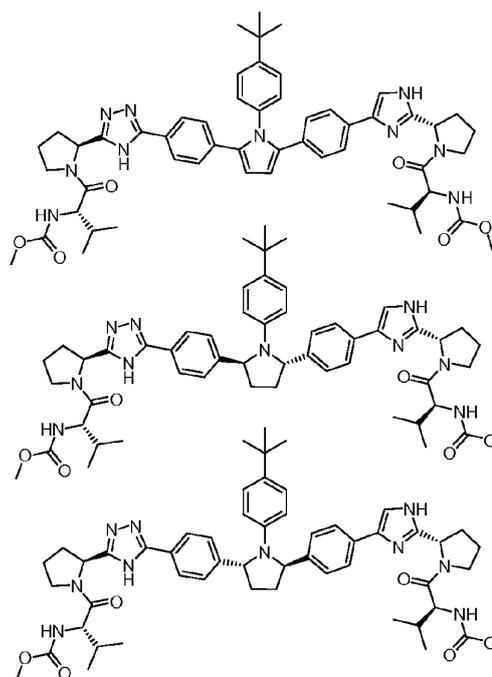


10

20

30

40



10

各化合物の抗HCV活性は、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求めることができる。ルシフェラーゼレポーター遺伝子をHCV IRESに代えてポリオウィルスIRESの翻訳調節下に置き、HuH-7細胞を用いてレプリコンの複製を支援する。

20

#### 【1148】

本発明の化合物の阻害活性は、当業界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-I177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または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ホ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、HCV5

30

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、HCVIRES

40

#### 【1149】

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 μL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

50

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  $\mu$ 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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型回帰曲線およびGraphPad Prism 4ソフトウェアを用いてEC<sub>50</sub>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。

10

## 【1150】

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<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>) を有する。

## 【1151】

20

さらに本発明は、本発明の化合物の製薬上許容される塩、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、製薬上許容される塩は、両性イオンであるか、製薬上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。好ましくは製薬上許容される塩は、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。

## 【1152】

本発明はさらに、本発明の化合物 (またはその塩、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、抗ウイルス薬 (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、 $\alpha$ -インターフェロン、 $\beta$ -インターフェロン、peg化インターフェロン $\alpha$ 、peg化インターフェロン $\beta$ 、リバビリン、ピラミジン (viramidine)、R-5158、ニタゾキサニド、アマンタジン、Debio-025、NIM-811、R7128、R1626、R4048、T-1106、PSI-7851 (Pharmasset) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PSI-938 (Pharmasset) (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-00868554、ANA-598、IDX184 (ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、IDX102、IDX375 (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、GS-9190 (非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052 (NS5A阻害薬)、BMS-791325 (プロテアーゼ阻害薬)、BMS-650032、BMS-824393、GS-9132、ACH-1095 (プロテアーゼ阻害薬)、AP-H005、A-831 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害薬)、A-689 (Arrow Therapeutics) (NS5A阻害薬)、INX08189 (InhibiteX) (ポリメラーゼ

30

40

50

阻害薬)、AZD2836、テラプレビル(プロテアーゼ阻害薬)、ボセプレビル(bocprevir)(プロテアーゼ阻害薬)、ITMN-191(Intermune/Roche)、BI-201335(プロテアーゼ阻害薬)、VBY-376、VX-500(Vertex)(プロテアーゼ阻害薬)、PHX-B、ACH-1625、IDX136、IDX<sub>3</sub>16、VX-813(Vertex)(プロテアーゼ阻害薬)、SCH900518(Schering-Plough)、TMC-435(Tibotec)(プロテアーゼ阻害薬)、ITMN-191(Intermune、Roche)(プロテアーゼ阻害薬)、MK-7009(Merck)(プロテアーゼ阻害薬)、IDX-PI(Novartis)、BI-201335(Boehringer Ingelheim)、R7128(Roche)(ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、MK-3281(Merck)、MK-0608(Merck)(ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-868554(Pfizer)(非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、PF-4878691(Pfizer)、IDX-184(Novartis)、IDX-375(Pharmasset)、PPI-461(Presidio)(NS5A阻害薬)、BILB-1941(Boehringer Ingelheim)、GS-9190(Gilead)、BMS-790052(BMS)、アルブフェロン(Albupheron)(Novartis)、ABT-450(Abbott/Enanta)(プロテアーゼ阻害薬)、ABT-333(Abbott)(非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、ABT-072(Abbott)(非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬)、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

20

## 【1153】

1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。

## 【1154】

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<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>を有する本発明の化合物(またはその塩、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

## 【1155】

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、ザルシタピン、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、エンフィルチド、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

## 【1156】

好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物(例えば、式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>の化合物または好ましくは実施例1から308から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)およびHCVプロテアーゼ阻害薬を含む。別の好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、本発明の化合物

50

(例えば、式 I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub> もしくは I<sub>D</sub> の化合物または好ましくは実施例 1 から 308 から選択される化合物またはその塩、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 (例えば、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬または好ましくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬) を含む。さらに別の好ましい実施形態において、本発明の医薬組成物は、(1) 本発明の化合物 (例えば、式 I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub> もしくは I<sub>D</sub> の化合物または好ましくは実施例 1 から 308 から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)、(2) HCV プロテアーゼ阻害薬および(3) HCV ポリメラーゼ阻害薬 (例えば、非ヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬または好ましくはヌクレオシドポリメラーゼ阻害薬) を含む。プロテアーゼおよびポリメラーゼ阻害薬の非限定的な例は上記で記載されている。

10

## 【1157】

本発明の医薬組成物は代表的には、製薬上許容される担体または賦形剤を含む。好適な製薬上許容される担体/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)、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。

20

## 【1158】

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製薬上許容される乳濁液、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) に総論がある。

30

40

## 【1159】

本明細書に記載の化合物またはその製薬上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。

## 【1160】

好ましい実施形態において、本発明の化合物 (例えば、式 I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub> もしくは I<sub>D</sub> の化合物または好ましくは実施例 1 から 308 から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ) を、製薬上許容される親水性ポリマーを含む非晶質

50

基剤中に本発明の化合物を分子的に分散させることができる固体分散剤で製剤する。基剤は、製薬上許容される界面活性剤を含むこともできる。本発明の化合物を製剤する上での好適な固体分散技術には、溶融押出、噴霧乾燥、共沈、凍結乾燥または他の溶媒留去技術などがあるが、これらに限定されるものではなく、溶融押出および噴霧乾燥が好ましい。1例において、本発明の化合物は、コポビドン(copolivdone)およびビタミンE TPGSを含む固体分散剤で製剤される。別の例では、本発明の化合物は、コポビドンおよびSpan 20を含む固体分散剤で製剤される。

#### 【1161】

本明細書に記載の固体分散剤は、少なくとも30重量%の製薬上許容される親水性ポリマーまたはそのような親水性ポリマーの組み合わせを含むことができる。好ましくは、固体分散剤は、少なくとも40重量%の製薬上許容される親水性ポリマーまたはそのような親水性ポリマーの組み合わせを含む。より好ましくは、固体分散剤は、少なくとも50重量% (例えば少なくとも60%、70%、80%または90%など) の製薬上許容される親水性ポリマーまたはそのようなポリマーの組み合わせを含む。本明細書に記載の固体分散剤は、少なくとも1重量%の製薬上許容される界面活性剤またはそのような界面活性剤の組み合わせを含むこともできる。好ましくは、固体分散剤は、少なくとも2重量%の製薬上許容される界面活性剤またはそのような界面活性剤の組み合わせを含む。より好ましくは、固体分散剤は、4%から20重量%の界面活性剤、例えば5%から10重量%の界面活性剤を含む。さらに、本明細書に記載の固体分散剤は、少なくとも1重量%、好ましくは少なくとも5%、例えば少なくとも10%の本発明の化合物を含むことができる。1例において固体分散剤は、7%ビタミンE - TPGSおよび88%コポビドンを含む非晶質基剤中に分子的に分散された5%の本発明の化合物(例えば、式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>の化合物または好ましくは実施例1から308から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)を含む。その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル(99:1)などの他の賦形剤と混合することもでき、固体分散剤の他の賦形剤に対する重量比は5:1から1:5の範囲であることができ、1:1が好ましい。別の例では、固体分散剤は、5%Span 20および90%コポビドンを含む非晶質基剤中に分子的に分散された5%の本発明の化合物(例えば、式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>の化合物または好ましくは実施例1から308から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ)を含む。その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル(99:1)などの他の賦形剤と混合することもでき、その固体分散剤は、マンニトール/アエロジル(99:1)などの他の賦形剤と混合することもでき、固体分散剤の他の賦形剤に対する重量比は5:1から1:5の範囲であることができ、1:1が好ましい。

#### 【1162】

各種添加剤を、固体分散剤中に含ませたり、固体分散剤と混和することもできる。例えば、流動調節剤、結合剤、潤滑剤、充填剤、崩壊剤、可塑化剤、着色剤または安定剤から選択される少なくとも一つの添加剤を、固体分散剤の圧縮による錠剤製造で用いることができる。これらの添加剤は、圧縮成形前に粉碎または製粉された固体分散剤と混和することができる。崩壊剤は、圧縮剤の胃での急速な崩壊を促進し、放出され顆粒を互いに分離された状態に維持するものである。好適な崩壊剤の例には、架橋ポリビニルピロリドン、架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロースまたはナトリウムクロスカルメロースなどの架橋ポリマーなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適な充填剤(増量剤とも称される)の例には、乳糖・1水和物、カルシウム水素ホスフェート、微結晶セルロース(例えば、Avicel 1)、珪酸塩、特に二酸化ケイ素、酸化マグネシウム、タルク、ジャガイモもしくはトウモロコシデンプン、イソマルトまたはポリビニルアルコールなどがあるが、これらに限定されるものではない。好適な流動調節剤の例には、高分散シリカ(例えば、アエロジルなどのコロイド状シリカ)および動物性もしくは植物性脂肪またはロウ類などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な潤滑剤の例には、ポリエチレングリコール(例えば、1000から6000の分子量を有するもの)、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、フマル酸ナトリウムステアрилなどがあるが、こ

10

20

30

40

50

れらに限定されるものではない。安定剤の例には、酸化防止剤、光安定剤、ラジカル捕捉剤または微生物による攻撃に対する安定剤などがあるが、これらに限定されるものではない。

#### 【 1 1 6 3 】

本発明はさらに、H C V複製を阻害する上での本発明の化合物（またはその塩、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、H C V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H C V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、H C Vウィルスの複製（例えば、上記のH C V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。

10

#### 【 1 1 6 4 】

本発明の化合物は1以上のH C V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H C Vサブタイプの例には、H C V遺伝子型1、2、3、4、5および6、例えばH C V遺伝子型1 a、1 b、2 a、2 b、2 c、3 aまたは4 aなどがあるが、これらに限定されるものではない。1実施形態では、本発明の化合物または複数の化合物（またはその塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を用いて、H C V 1 a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（またはその塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を用いて、H C V 1 b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（またはその塩、溶媒和物またはプロドラッグ）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。

20

#### 【 1 1 6 5 】

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（またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）またはそれ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。1実施形態において、当該方法は、治療上有効量の2以上の本発明の化合物（またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）またはそれ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。

30

#### 【 1 1 6 6 】

本発明の化合物（またはその塩、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の製薬上許容される塩を、本発明の方法で用いることができる。1実施形態において、本発明は、本発明の化合物（例えば、式I、I<sub>A</sub>、I<sub>B</sub>、I<sub>C</sub>もしくはI<sub>D</sub>の化合物または好ましくは実施例1から308から選択される化合物またはその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）、インターフェロンおよびリバビリンをH C V患者に対して投与する段階を有する、H C V感染の治療方法を特徴とする。そのインターフェロンは、好ましくは - インターフェロン、より好ましくはP E G A S Y S（ペグインターフェロン - 2 a）などのp e gインターフェロン - である。

40

#### 【 1 1 6 7 】

本発明の化合物（またはその塩、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/k

50

g、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HCVウイ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明らかであろう。

【1168】

本発明はさらに、HCV感染を治療する上で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HCV患者に投与することで、患者の血液または肝臓でのHCVウイ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。

【1169】

さらに、本発明は、HCV感染の治療用の医薬を製造する上で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の製薬上許容される塩を、本発明の医薬を製造するのに用いることができる。

【1170】

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、 $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ または $^{18}\text{O}$ 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。1例において、本発明の化合物における少なくとも5mol%（例えば、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ず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。

【1171】

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の均等物によって定義されるものである。

10

20

30

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14

(31)優先権主張番号 61/243,596

(32)優先日 平成21年9月18日(2009.9.18)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

- (72)発明者 ウオーレン・エム・ケイテイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ノブ・ヒル・レイン・152
- (72)発明者 チャールズ・ダブリュ・ハッチンス  
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τζジ・ロード・31005
- (72)発明者 パメラ・エル・ドナー  
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 アラン・シー・クリューガー  
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 ジョン・テイ・ランドルフ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リパティビル、ブロードウェイ・アベニュー・304
- (72)発明者 クリストファー・イー・モッター  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53154、オーク・クリーク、サウス・ウオリツク・10135
- (72)発明者 リサ・テイ・ネルソン  
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・640
- (72)発明者 サッチン・ブイ・パテル  
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 マーク・エイ・マツレンコ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リパティビル、カントリーサイド・レイン・1875
- (72)発明者 ライアン・ジー・ケデー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60087、ビーチ・パーク、ウエスト・ヘンディー・ロード・10046
- (72)発明者 タミー・ケイ・ジンカーソン  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53158、プレゼント・プレイリー、テンス・アベニュー・11129
- (72)発明者 ダグラス・ケイ・ハッチンソン  
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アンティオーク、イースト・デポット・ストリート・160
- (72)発明者 チャールズ・エイ・フレンテ  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53168、セーラム、トウ・ハンドレツドトウエンティファイフス・アベニュー・8628
- (72)発明者 ロルフ・ワグナー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アンティオーク、シエリダン・オークス・ドライブ・42530
- (72)発明者 クラレンス・ジエイ・マーリング  
アメリカ合衆国、イリノイ・60067、パラタイン、ウエスト・ボーダーズ・ドライブ・1228

- (72)発明者 マイケル・デー・テュファノ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60645、シカゴ、ノース・ウオツシユテンソウ・6539
- (72)発明者 デイビッド・エイ・ベテベナー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバティビル、アプリイ・アベニュー・220
- (72)発明者 トッド・ダブリユ・ロツクウエイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60030、グレイズレイク、ノース・ラベンダー・サークル・34136
- (72)発明者 ターチュン・リウ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60085、ウオーキガン、レイクハースト・ロード・504、アパートメント・1・アール
- (72)発明者 ジョン・ケイ・プラット  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53142、ケノーシヤ、シツクステイフアースト・アベニュー・8210
- (72)発明者 キヤシー・サリス  
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、アンドバー・ドライブ・1309
- (72)発明者 ケビン・アール・ウオーラー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60002、アンテイオーク、ジヨイ・コート・1072
- (72)発明者 シーベル・エイチ・ワゴ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60201、エバンストン、リツジウエイ・2311
- (72)発明者 ジーン・シー・カリファノ  
アメリカ合衆国、ウイスコンシン・53217、ホワイトフィツシュ・ベイ、ノース・ベイ・リツジ・6167
- (72)発明者 ウエンケ・リー  
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ブキヤナン・ドライブ・7203
- (72)発明者 ダニエル・デー・カスピ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60201、エバンストン、デビス・807、ユニット・912
- (72)発明者 メアリー・イー・ベリツツイ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60045、レイク・フオレスト、ノース・マツキンリー・ロード・771
- (72)発明者 イー・ガオ  
アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、イースト・バルタスロール・ドライブ・210

審査官 伊佐地 公美

- (56)参考文献 特許第6159830(JP, B2)  
特許第5911838(JP, B2)  
特開平09-255949(JP, A)  
特開昭62-195307(JP, A)  
国際公開第10/017401(WO, A1)  
米国特許第03225061(US, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D  
A61K  
A61P  
CAplus/REGISTRY(STN)