

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-521112

(P2021-521112A)

(43) 公表日 令和3年8月26日(2021.8.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 401/14 (2006.01)	C07D 401/14	4C063
C07D 417/14 (2006.01)	C07D 417/14 CSP	4C076
A61K 31/517 (2006.01)	A61K 31/517	4C084
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C086
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 1145 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-554543 (P2020-554543)
 (86) (22) 出願日 平成31年4月4日 (2019.4.4)
 (85) 翻訳文提出日 令和2年12月7日 (2020.12.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/025878
 (87) 国際公開番号 W02019/195609
 (87) 国際公開日 令和1年10月10日 (2019.10.10)
 (31) 優先権主張番号 62/652, 676
 (32) 優先日 平成30年4月4日 (2018.4.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関 米国 (US)

(71) 出願人 516307378
 アルピナス・オペレーションズ・インコーポレイテッド
 ARVINAS OPERATIONS, INC.
 アメリカ合衆国 06511 コネチカット州 ニューヘブーン サイエンスパーク 5
 (71) 出願人 506379736
 エール・ユニバーシティ
 YALE UNIVERSITY
 アメリカ合衆国、06511 コネチカット州、ニューヘブーン、ホイットニー・アベニュー、2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 タンパク質分解の調節因子および関連する使用方法

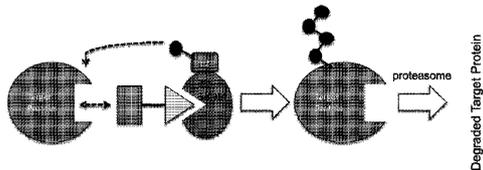
(57) 【要約】

本開示は、Kirstenラット肉腫タンパク質(標的タンパク質)の調節因子としての有用性を見出す、二官能性化合物に関する。特に、本開示は、二官能性化合物であって、一方の端部に、それぞれのE3ユビキチンリガーゼに結合するフォンヒッペル・リンダウ、セレブロン、アポトーシスタンパク質の阻害剤、またはマウス二重微小ホモログ2リガンドを、他方の端部に、標的タンパク質に結合する部分を含み、その結果、標的タンパク質は、標的タンパク質の分解(および阻害)に影響を与えるユビキチンリガーゼに近接して配置される、二官能性化合物を対象とする。本開示は、標的タンパク質の分解/阻害に関連した広範囲の薬理活性を示す。標的タンパク質の凝集、蓄積および/または過剰活性化から生じる疾患または障害は、本開示の化合物および組成物を用いて治療または予防される。

FIG. 1A



FIG. 1B



Degraded Target Protein

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の化学構造を有する二官能性化合物であって、



式中、

U L M が、E 3 ユビキチンリガーゼに結合する低分子 E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、

P T M が、K i r s t e n ラット肉腫タンパク質 (K R a s) 標的化部分を含む低分子であり、

L が、前記 U L M と前記 P T M とを連結する結合または化学結合部分である、二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグ。

10

【請求項 2】

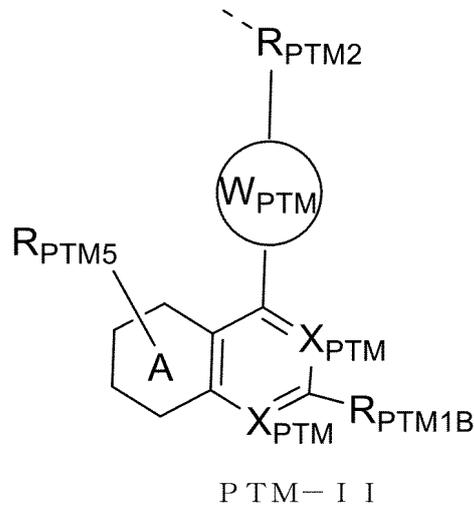
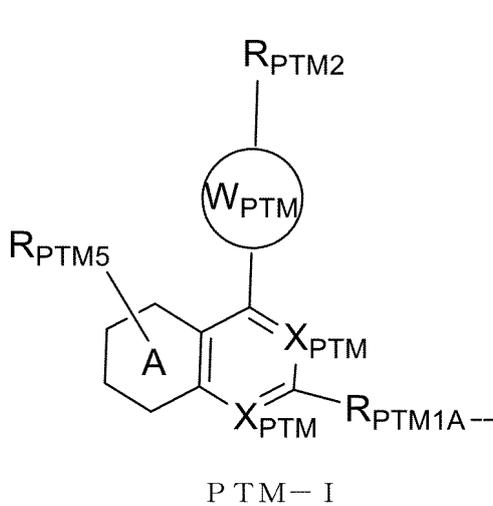
E 3 ユビキチンリガーゼを標的とする前記 E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分が、フォンヒッペル・リンダウ (V L M)、セレブロン (C L M)、マウス二重微小ホモログ 2 (M L M) および I A P (I L M) からなる群から選択される、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 3】

P T M が、

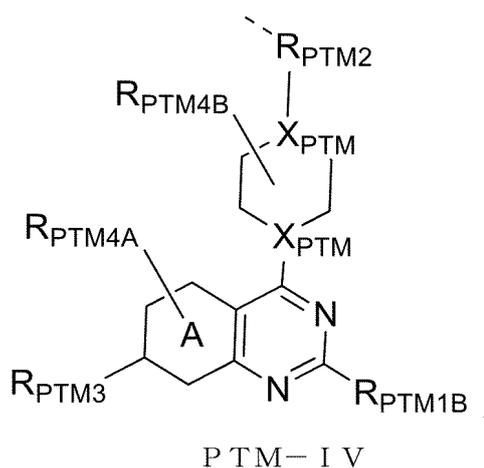
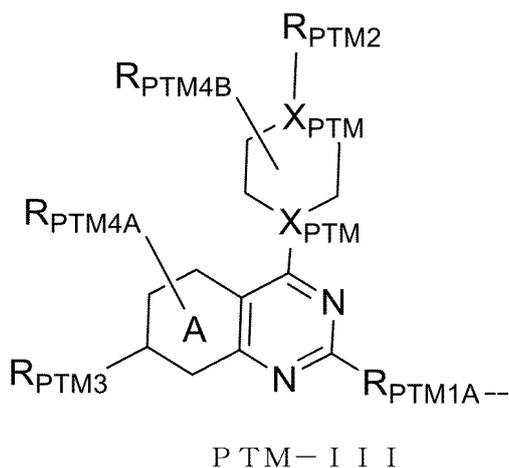
【化 1 - 1】

20



30

【化 1 - 2】



40

50

によって表され、式中、

【化 2】



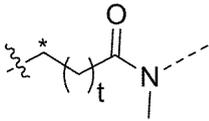
は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルであり、

X_{PTM} が、C または N であり、

W_{PTM} が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、および任意に置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換された $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ アリール）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ ヘテロアリール）からなる群から選択され、

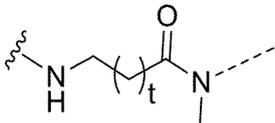
R_{PTM1A} は、 $NR_{PTM9}R_{PTM10}$ 、 $OR_{PTM9}R_{PTM10}$ 、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、任意に置換された $O - (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、任意に置換された $O - C_{1-4}$ アルキル - $C_3 - C_6$ シクロアルキル、任意に置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換された $O - (C_3 - C_6)$ ヘテロアルキル、任意に置換された $O - C_{1-4}$ アルキル - $C_3 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換された $O - C_{1-4}$ アルキル - $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ アリール）、任意に置換された $O -$ アリール（例えば、任意に置換された $O - (C_5 - C_7)$ アリール）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ ヘテロアリール）、任意に置換された $O -$ ヘテロアリール（例えば、任意に置換された $O - (C_5 - C_7)$ ヘテロアリール）、任意に置換された

【化 3】



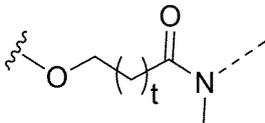
（例えば、少なくとも 1 つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、* 炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい）、任意に置換された

【化 4】



、任意に置換された

【化 5】



、任意に置換された

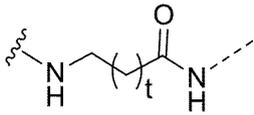
10

20

30

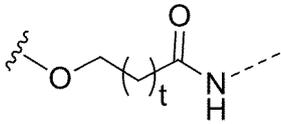
40

【化 6】



、任意に置換された

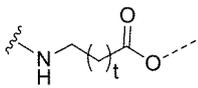
【化 7】



10

、任意に置換された

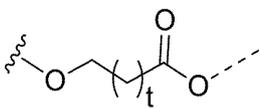
【化 8】



、任意に置換された

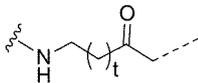
20

【化 9】



、任意に置換された

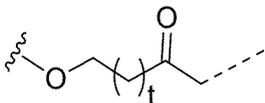
【化 10】



30

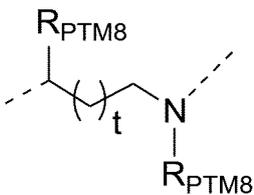
、任意に置換された

【化 11】



、任意に置換された

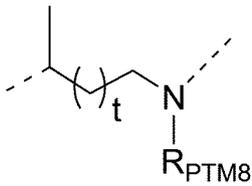
【化 12】



40

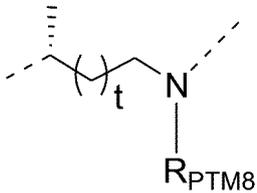
、任意に置換された

【化 1 3】



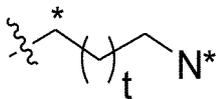
、任意に置換された

【化 1 4】



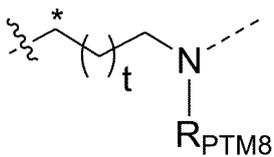
、任意に置換された

【化 1 5】



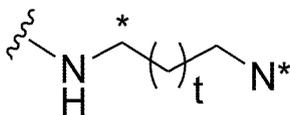
(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【化 1 6】



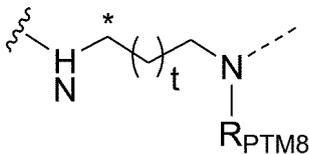
(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【化 1 7】



(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【化 1 8】



(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

10

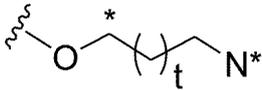
20

30

40

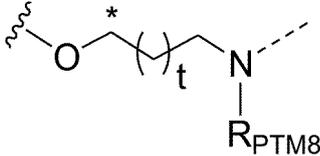
50

【化 19】



(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【化 20】



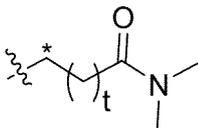
10

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)であり、N*は、前記リンカー(L)のヘテロシクロアルキルのN原子であり、

R_{PTM1B}は、NR_{PTM9}R_{PTM10}、OR_{PTM9}R_{PTM10}、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたO-アルキル、任意に置換されたC₃-C₆シクロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆シクロアルキル)、任意に置換されたO-C₁-C₄アルキル-C₃-C₆シクロアルキル、任意に置換されたC₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆ヘテロアルキル)、任意に置換されたO-C₁-C₄アルキル-C₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇アリール)、任意に置換されたO-アリール(例えば、任意に置換されたO-(C₅-C₇アリール))、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇ヘテロアリール)、任意に置換されたO-ヘテロアリール(例えば、任意に置換されたO(C₅-C₇ヘテロアリール))、任意に置換された

20

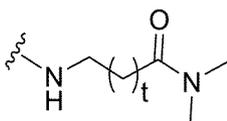
【化 21】



30

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

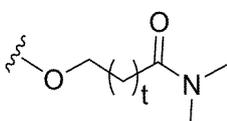
【化 22】



40

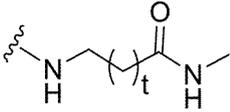
、任意に置換された

【化 23】



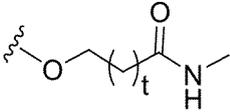
、任意に置換された

【化 2 4】



、任意に置換された

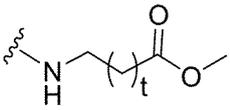
【化 2 5】



10

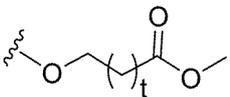
、任意に置換された

【化 2 6】



、任意に置換された

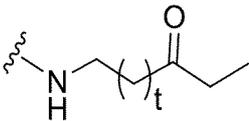
【化 2 7】



20

、任意に置換された

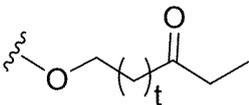
【化 2 8】



30

、任意に置換された

【化 2 9】



であり、

R_{PTM9} および R_{PTM10} が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意に置換された脂肪族アミドであり、

R_{PTM2} が、H、 $(C=O)R_{PTM2'}$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキルであり、

$R_{PTM2'}$ が、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、任意に置換されたアルケン、 $-N(R_{PTM8})_2$ または $-C(OH)_2$ であり、

R_{PTM3} が、アルキル、アルコキシ、フェニルまたはナフタレンであり、各々が独立して、OH、H、ハロゲンで置換され、

R_{PTM4A} が、OH、H またはハロゲンであり、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{PTM4B} が、OH、H、 $-CH_2CN$ 、ハロゲン、任意に置換された直鎖または分

50

枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{PTM5} が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたビアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたビヘテロアリール、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキル、ハロゲン、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル）、OHおよびアルコキシからなる群から選択され、

R_{PTM8} が、Hまたはアルキル（例えば、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキルまたは C_4 アルキル）であり、

t が、0、1、2、3、4、5、6 であり、

【化30】

10

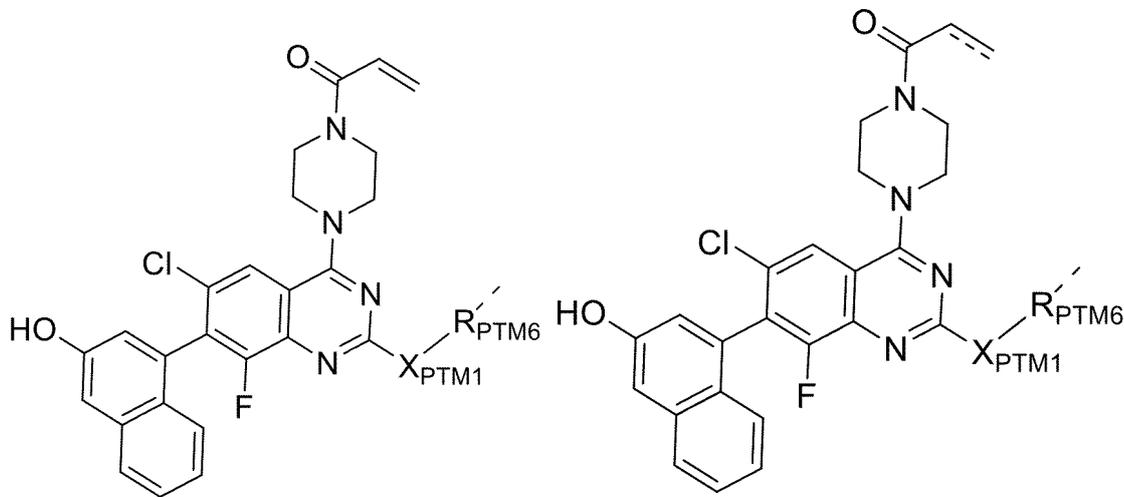
が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つの接続部位を示す、請求項1または2に記載の二官能性化合物。

【請求項4】

前記PTMが、

【化31-1】

20

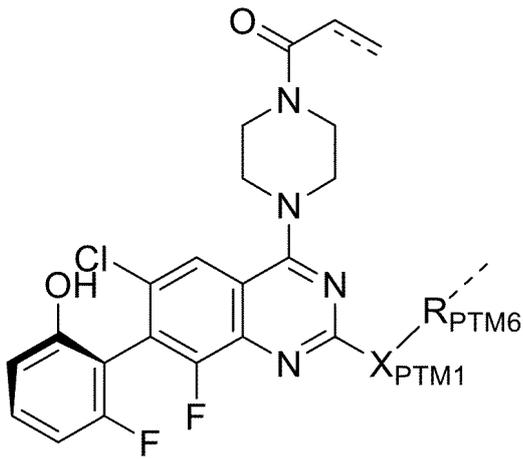


PTM-V a

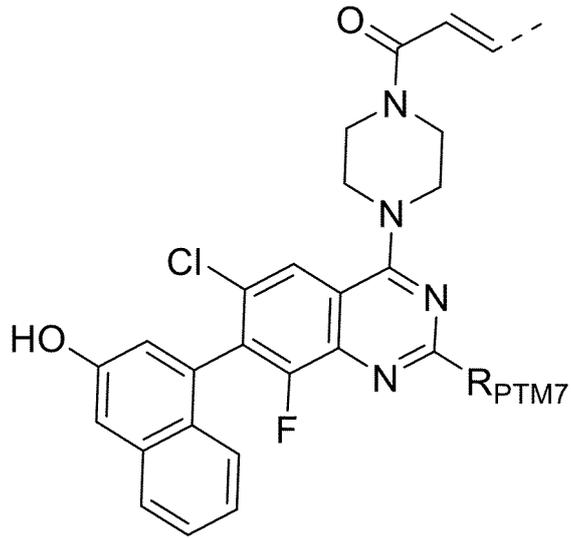
PTM-V b

30

【化 3 1 - 2】

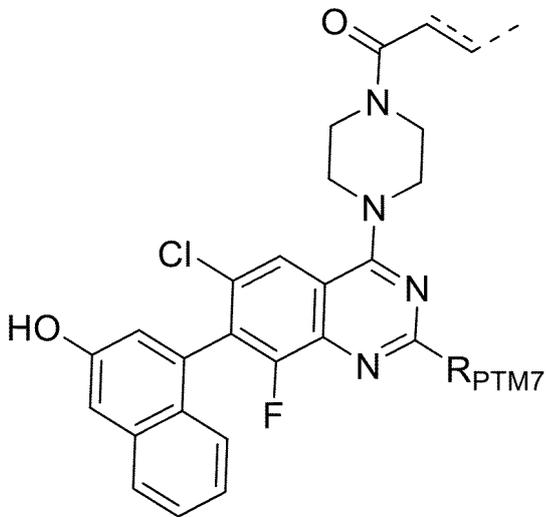


PTM-V I

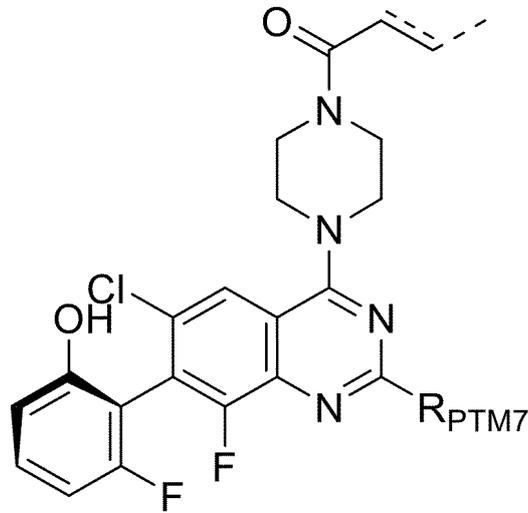


PTM-V I I a

10



PTM-V I I b

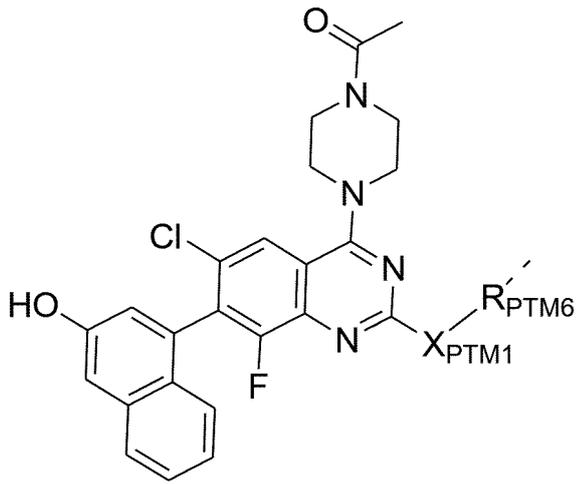


PTM-V I I I

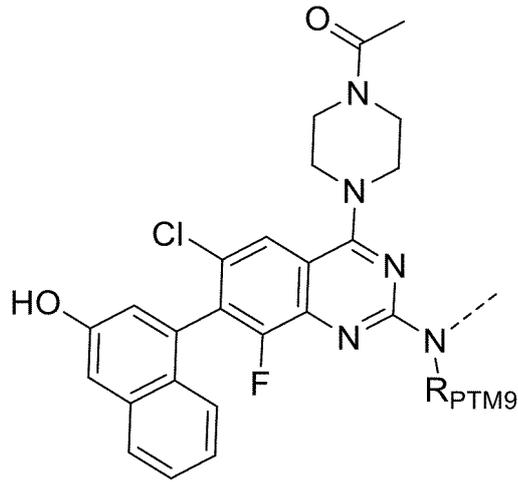
20

30

【化 3 1 - 3】

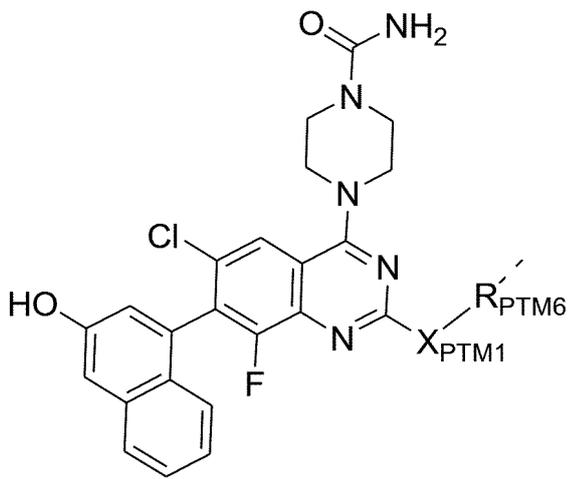


PTM-IX a

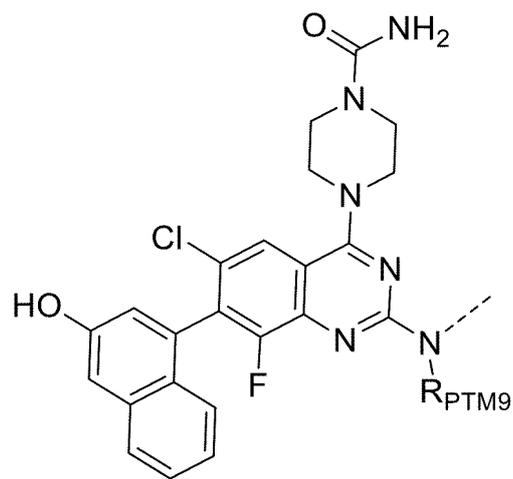


PTMI-X b

10



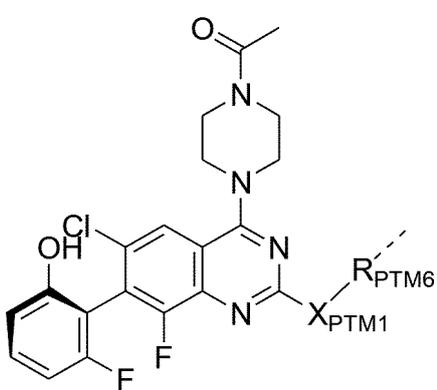
PTM-X a



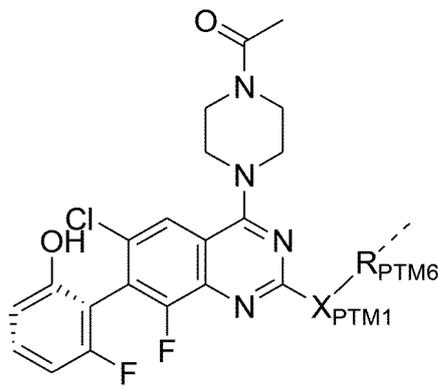
PTM-X b

20

30



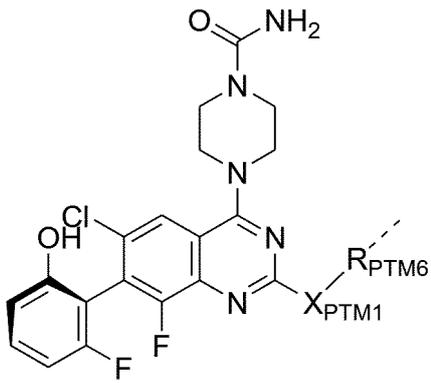
PTM-XI



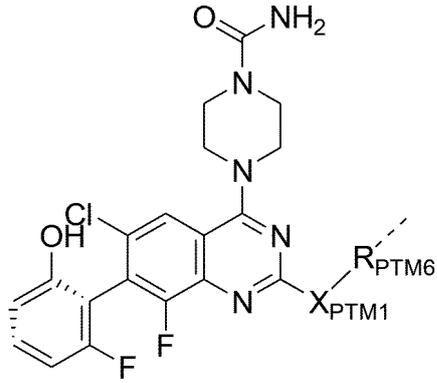
PTM-XII

40

【化 3 1 - 4】

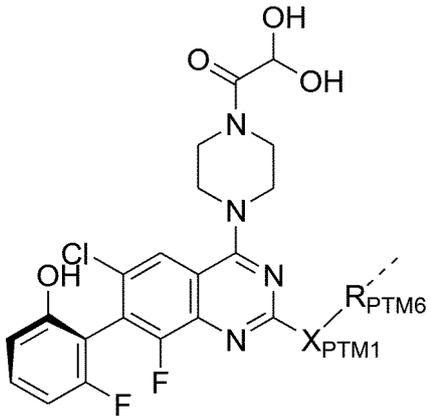


PTM-XIII

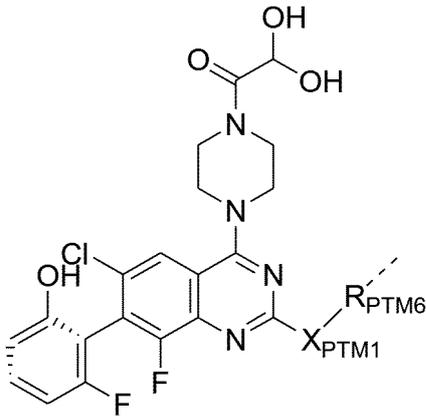


PTM-XIV

10

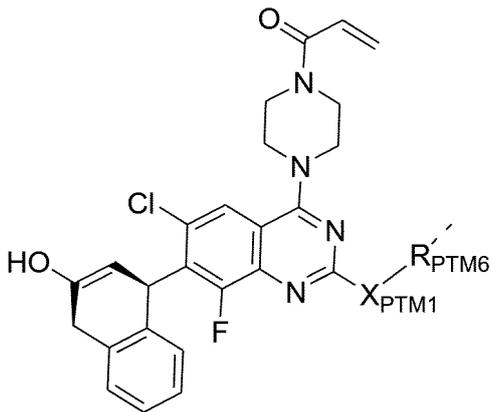


PTM-XV

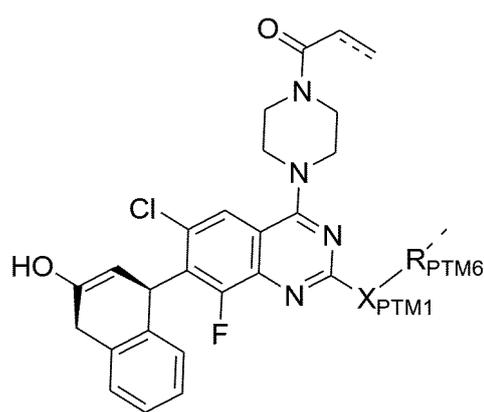


PTM-XVI

20



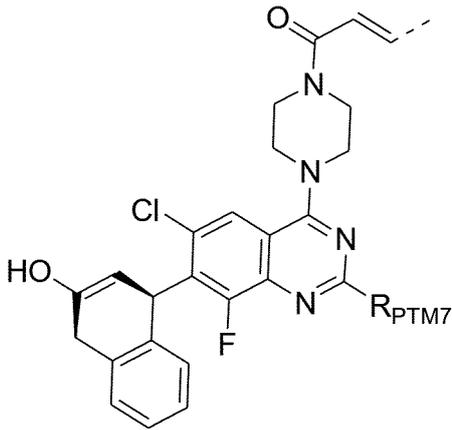
PTM-XVII a



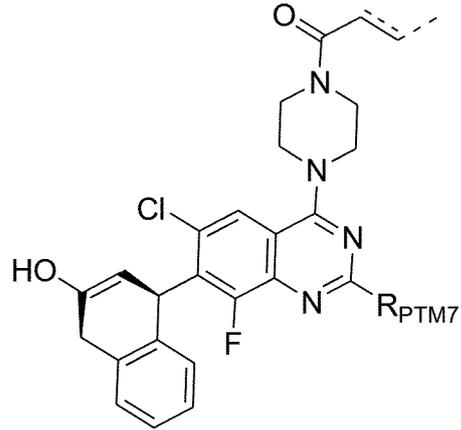
PTM-XVII b

30

【化 3 1 - 5】

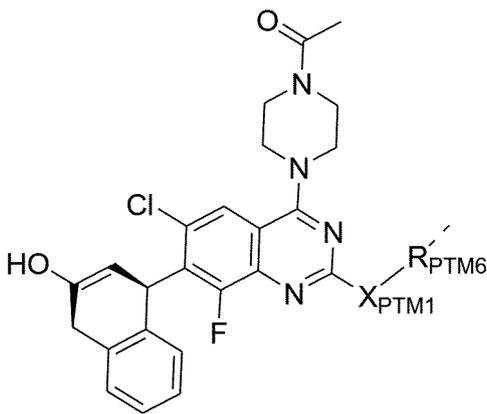


PTM-XV III

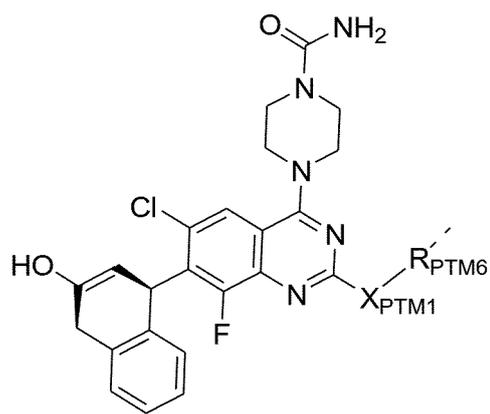


PTM-XIV

10

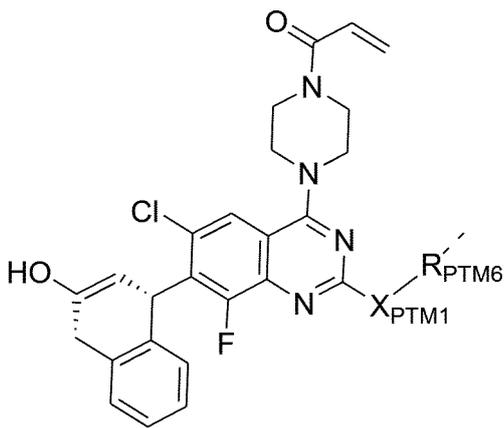


PTM-XV

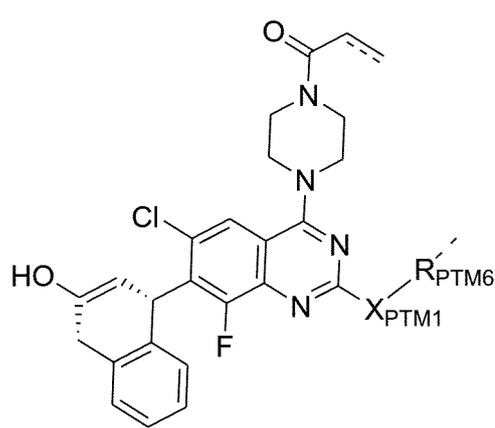


PTM-XVI

20



PTM-XV I a

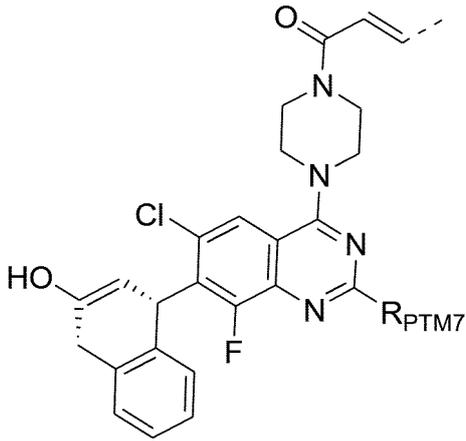


PTM-XV I b

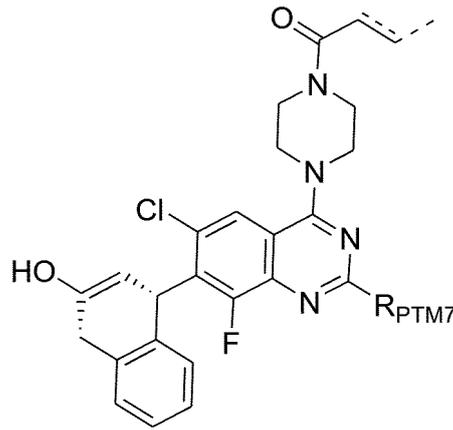
30

40

【化 3 1 - 6】

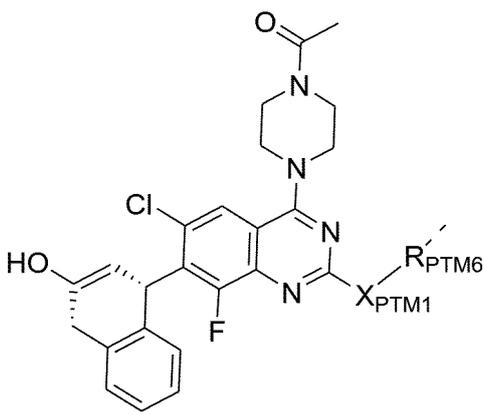


PTM-XVIII

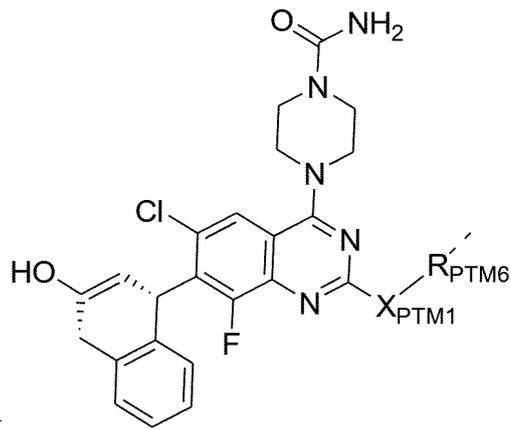


PTM-XIX

10



PTM-XX



PTM-XXI

20

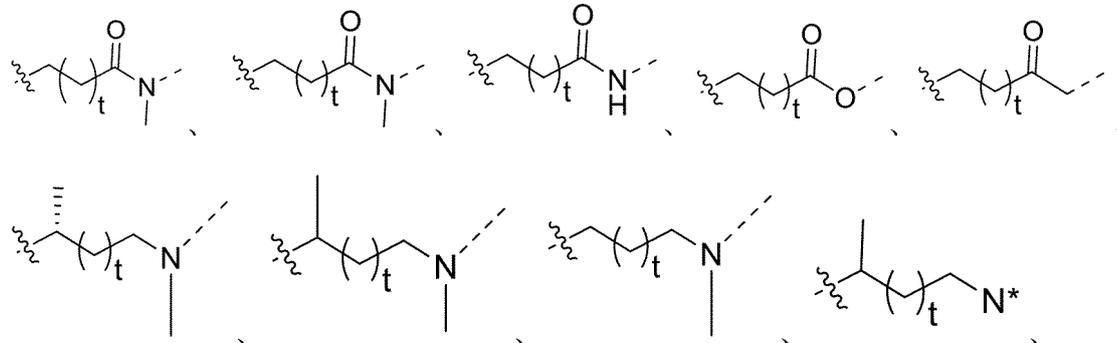
または

によって表され、式中、

X_{P_{TM}1} が、NHまたはOであり、

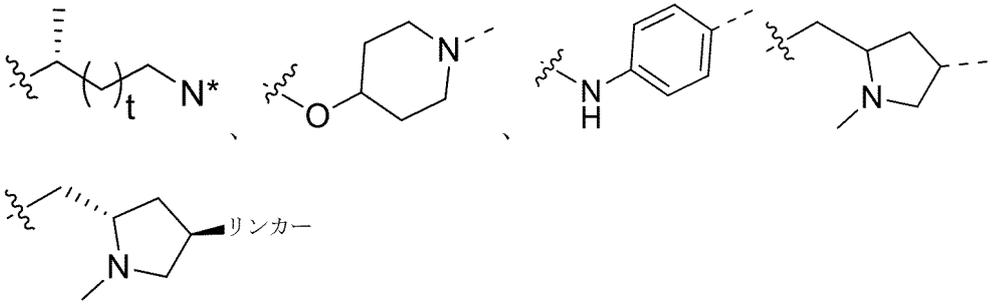
R_{P_{TM}6} が、アリール、ヘテロアリール、

【化 3 2 - 1】



40

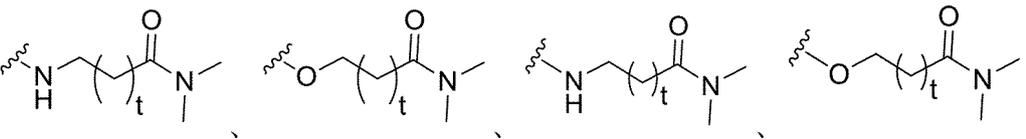
【化32-2】



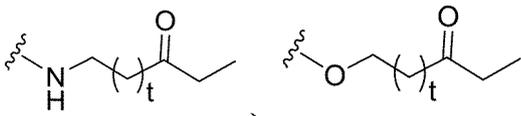
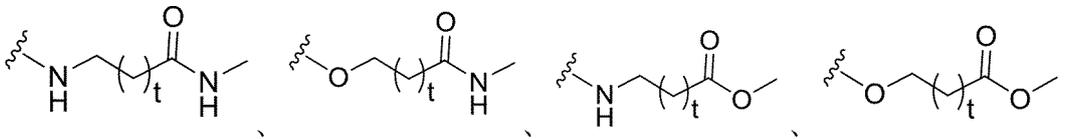
10

であり、式中、N* は、前記リンカー（L）のヘテロシクロアルキル（例えば、C₄ - C₈ヘテロシクロアルキル）のN原子であり、

R_{P T M 7} が、H、アリール、O-アリール、ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、



20

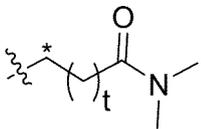


であり、

R_{P T M 9} が、H、任意に置換されたC₁ - C₆アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意で置換された脂肪族アミド、任意に置換された

30

【化34】



（例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい）であり、

【化35】

40



が、単結合または二重結合であってもよく、

【化36】



が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの接続部位

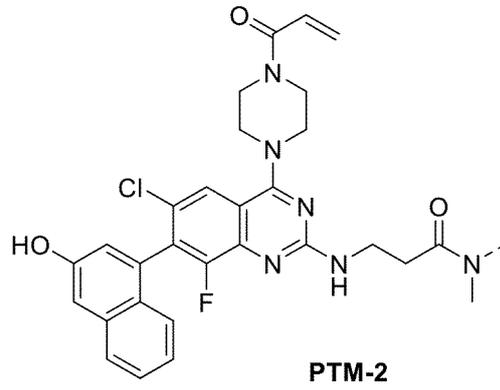
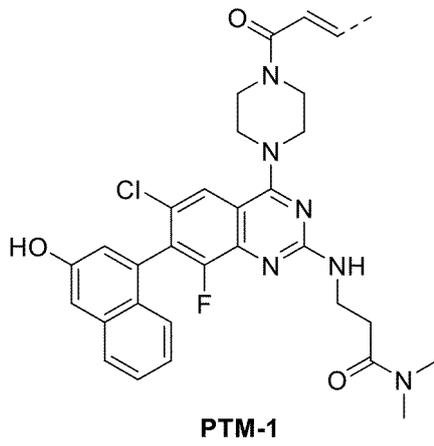
50

を示す、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の二官能性化合物。

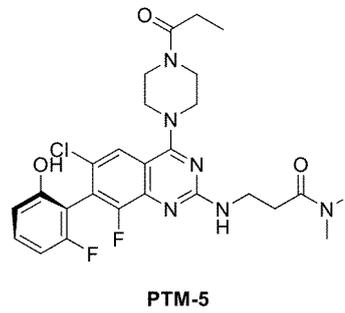
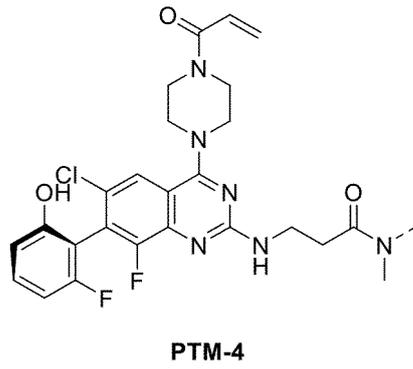
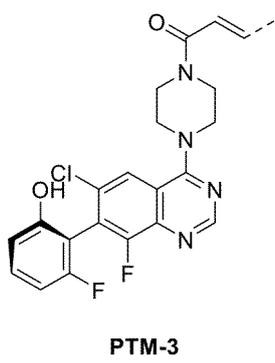
【請求項 5】

前記 PTM が、以下の化学構造：

【化 37 - 1】

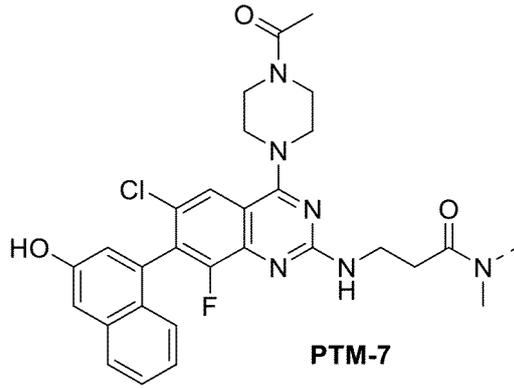
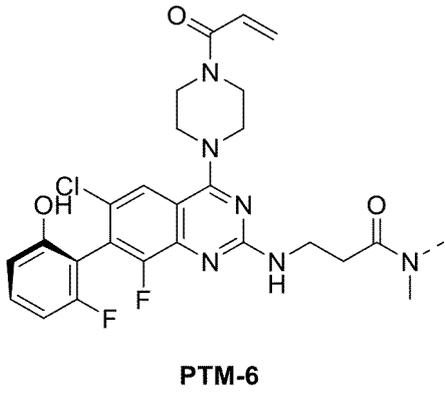


10

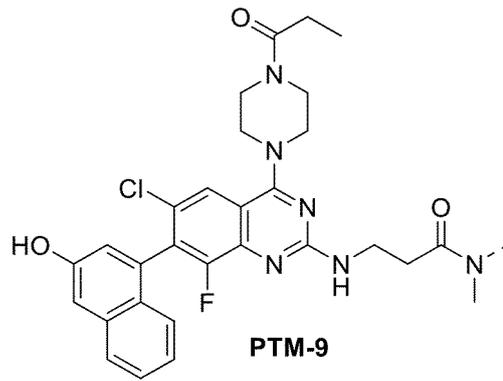
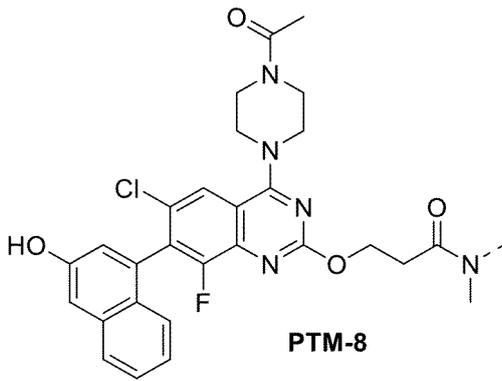


20

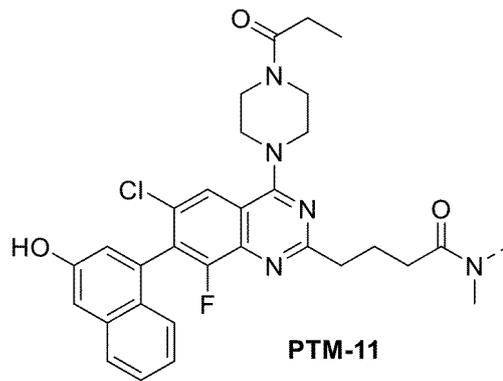
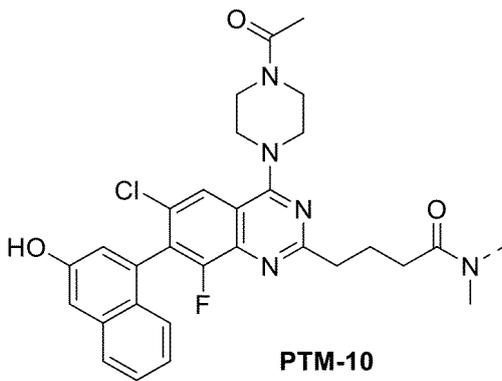
【化 3 7 - 2】



10

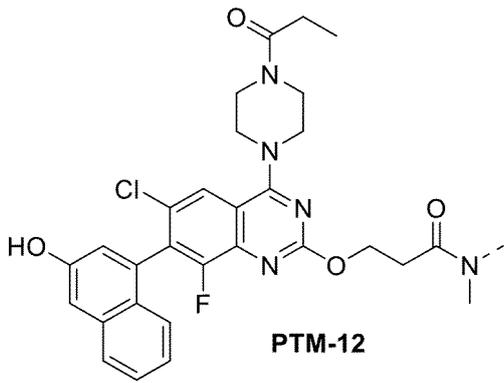


20

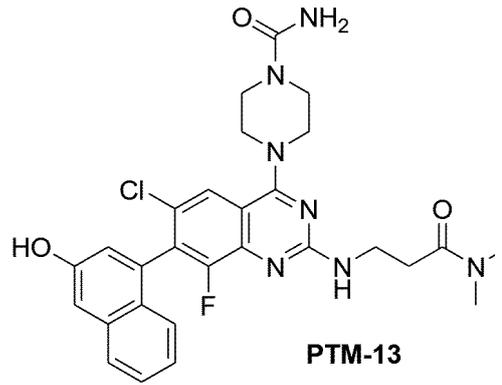


30

【化 3 7 - 3】

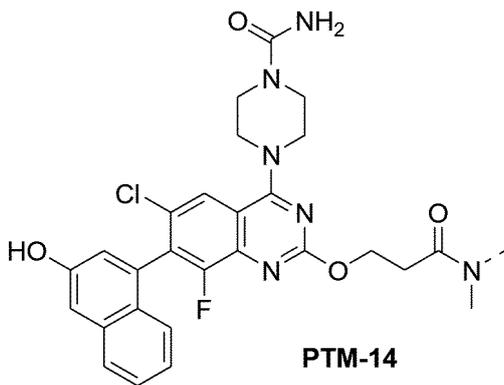


PTM-12

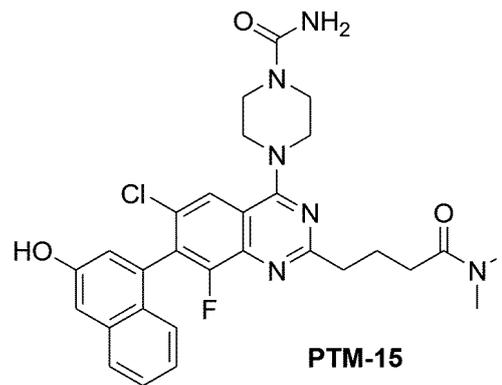


PTM-13

10

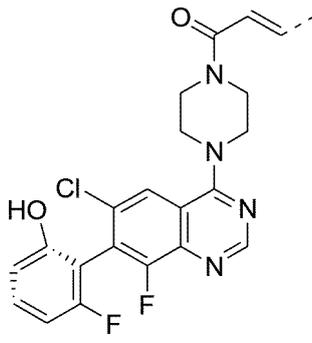


PTM-14

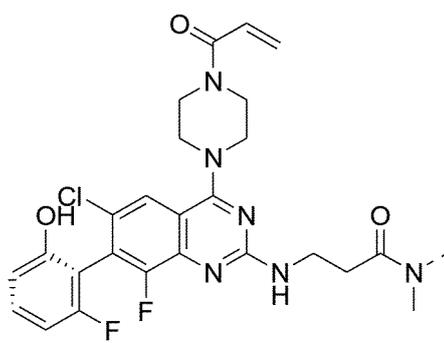


PTM-15

20



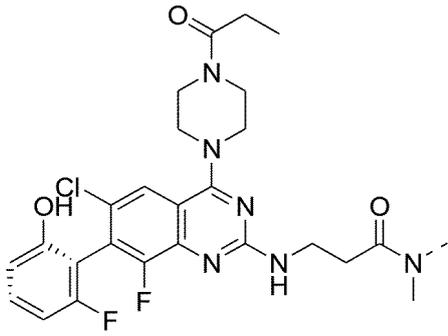
PTM-16



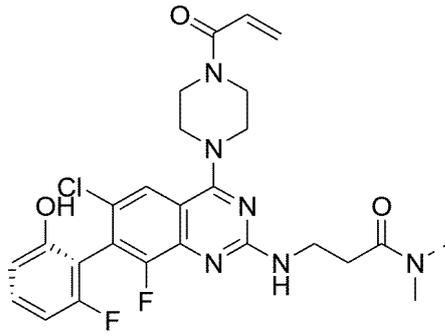
PTM-17

30

【化 3 7 - 4】

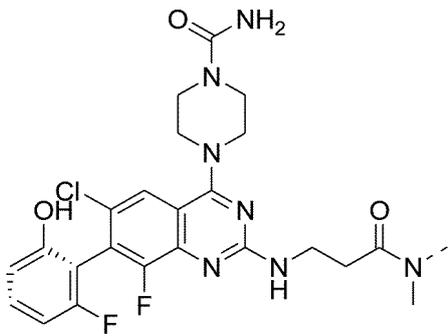


PTM-18

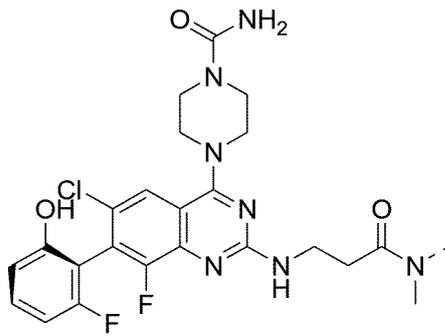


PTM-19

10

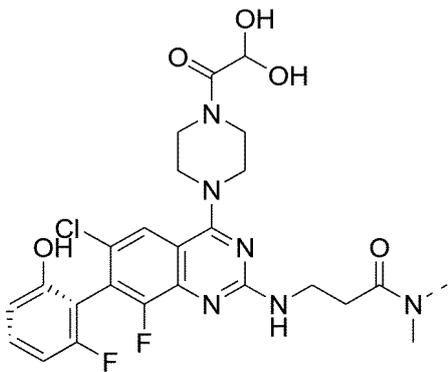


PTM-20

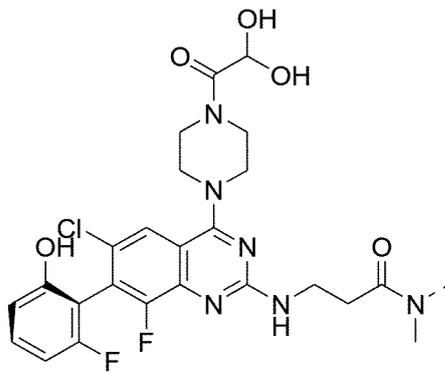


PTM-21

20



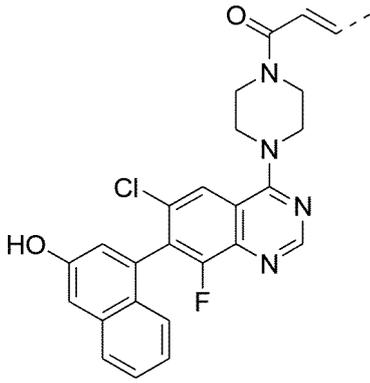
PTM-22



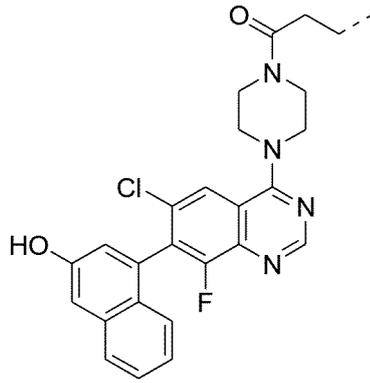
PTM-23

30

【化 3 7 - 5】

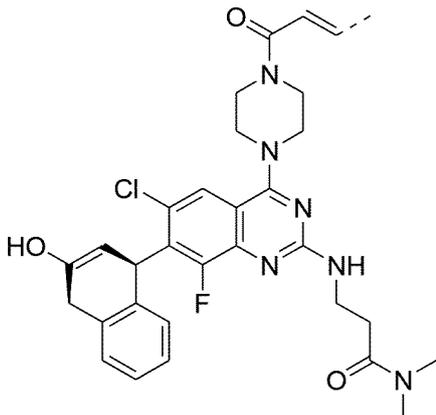


PTM-23

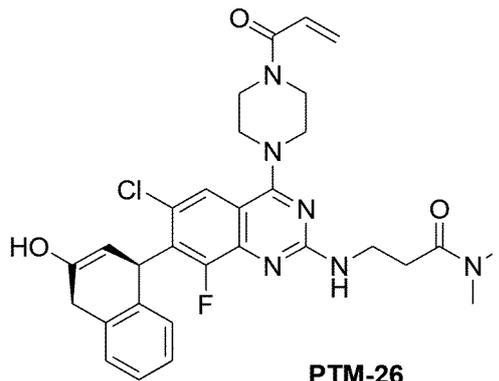


PTM-24

10

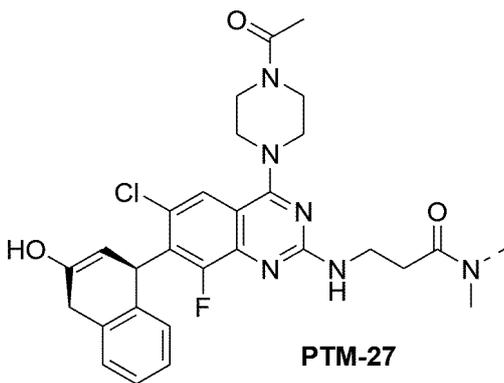


PTM-25

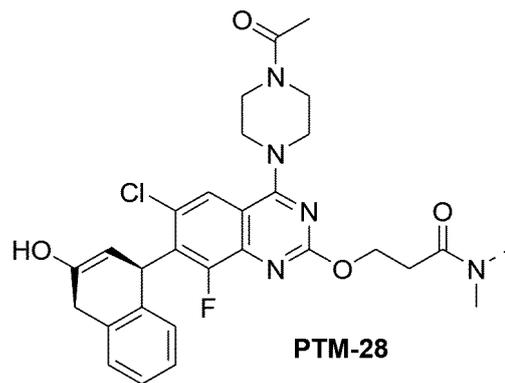


PTM-26

20



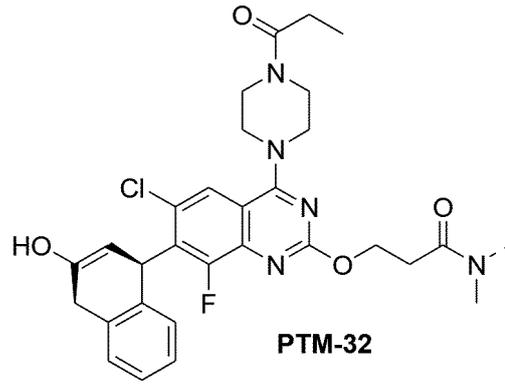
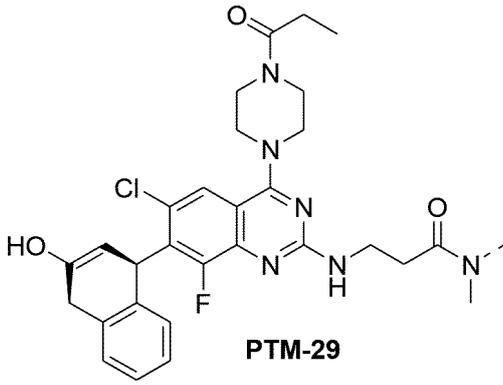
PTM-27



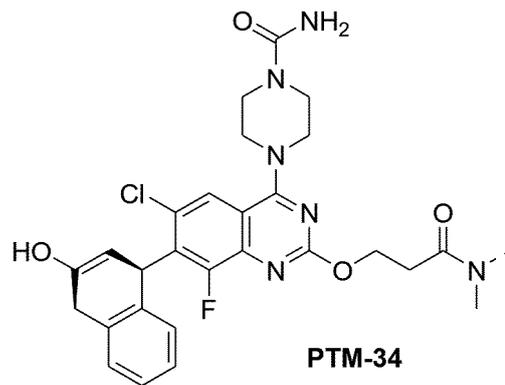
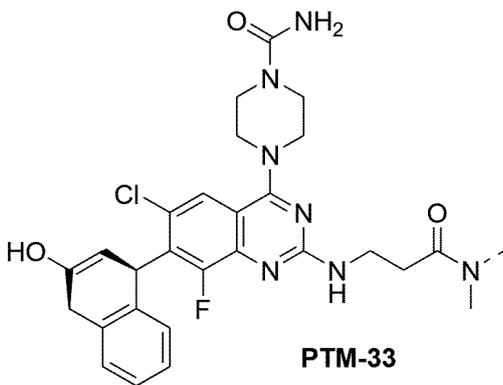
PTM-28

30

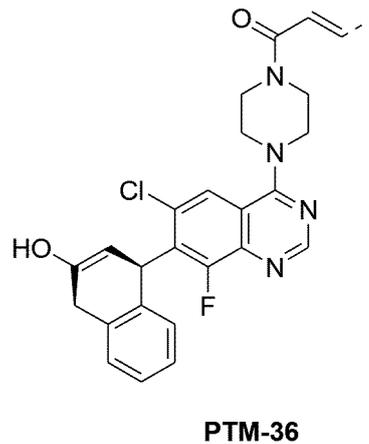
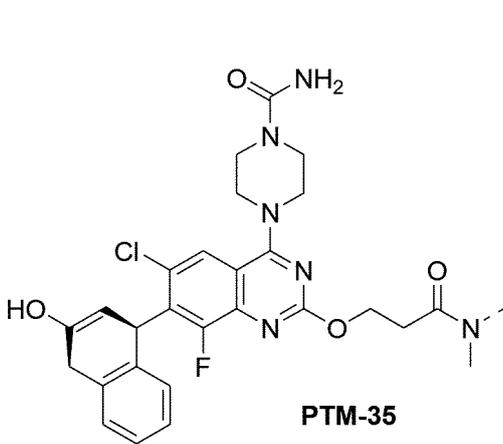
【化 3 7 - 6】



10

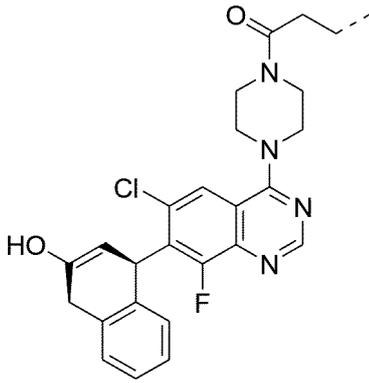


20

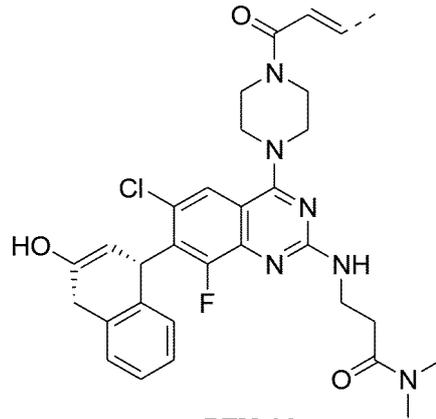


30

【化 37 - 7】

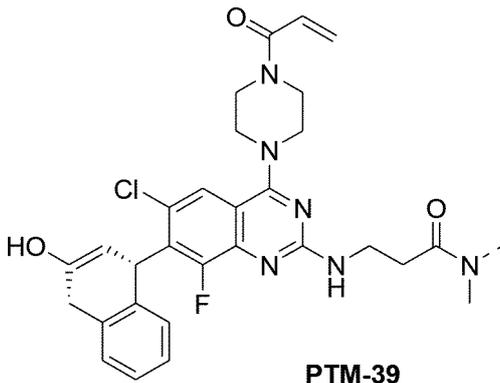


PTM-37

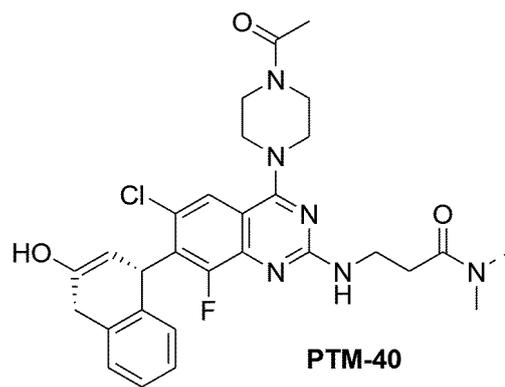


PTM-38

10

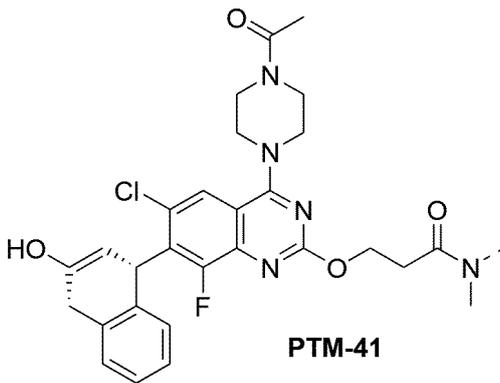


PTM-39

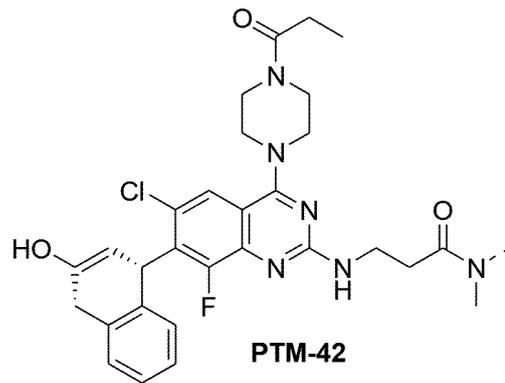


PTM-40

20



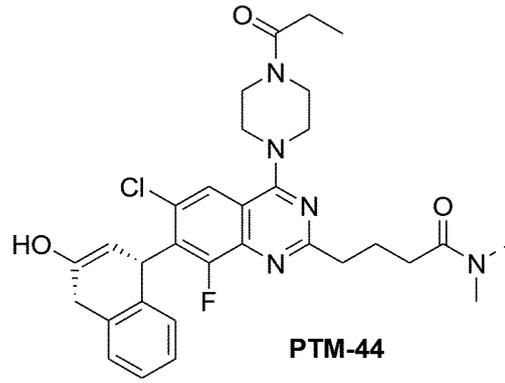
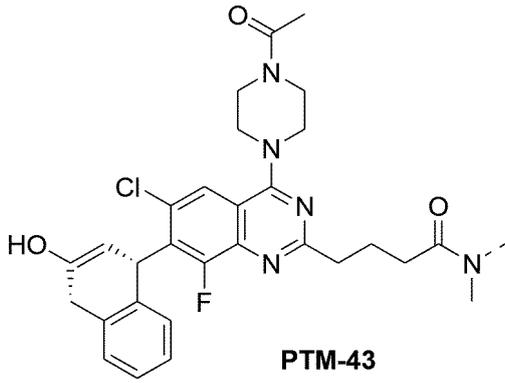
PTM-41



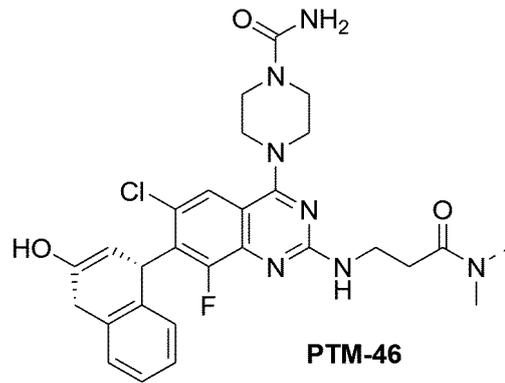
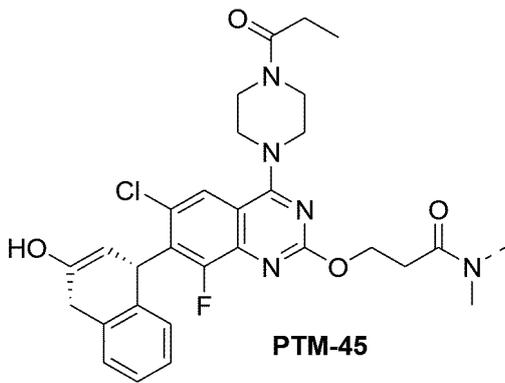
PTM-42

30

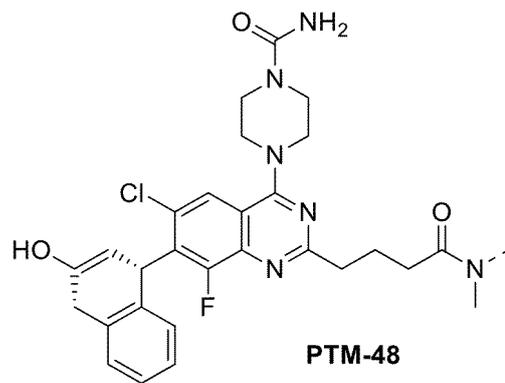
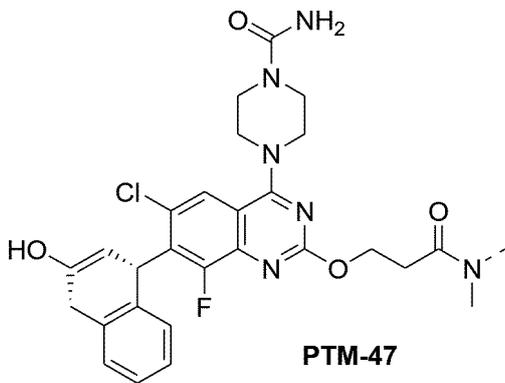
【化 37 - 8】



10

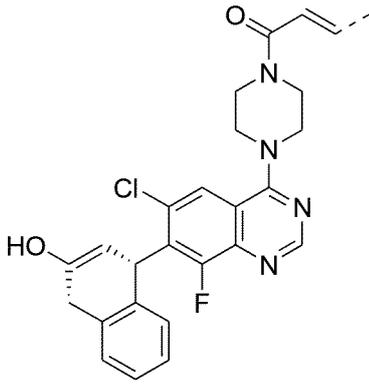


20

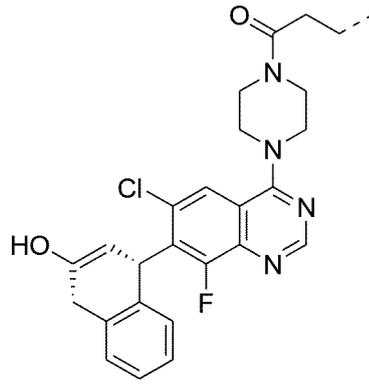


30

【化 3 7 - 9】

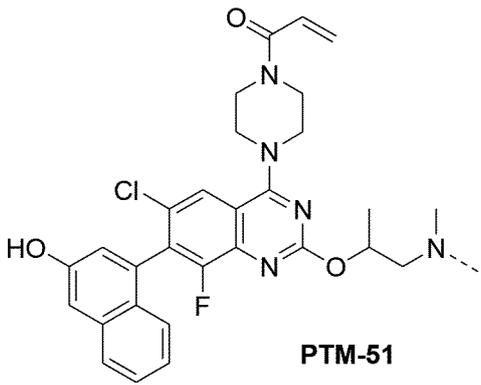


PTM-49

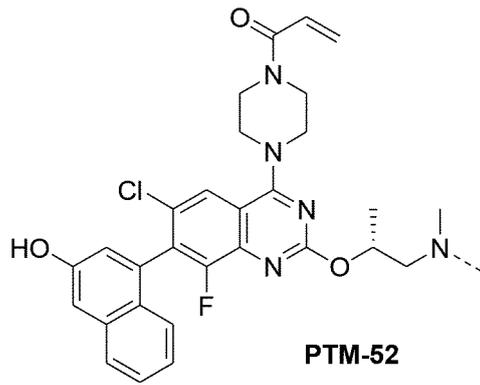


PTM-50

10

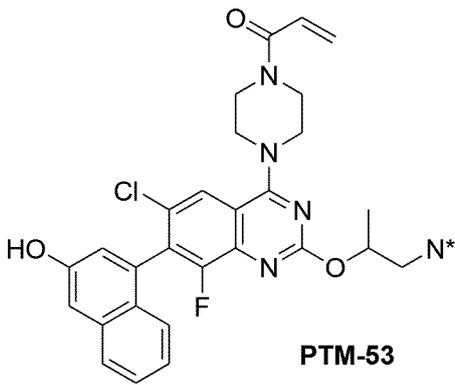


PTM-51

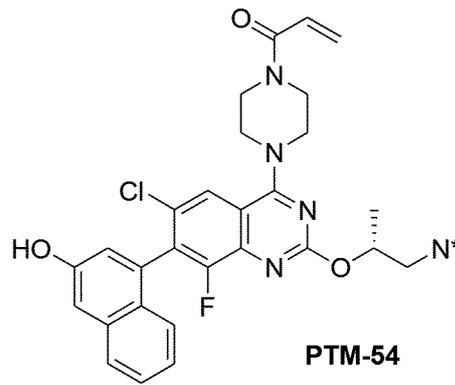


PTM-52

20



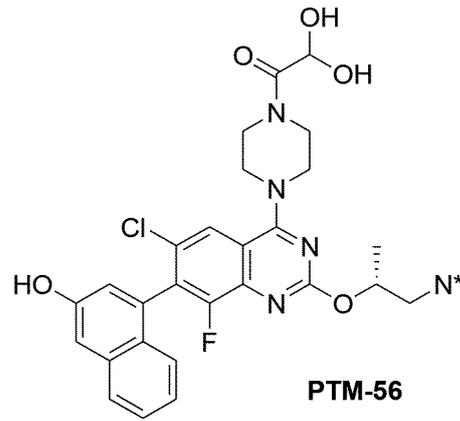
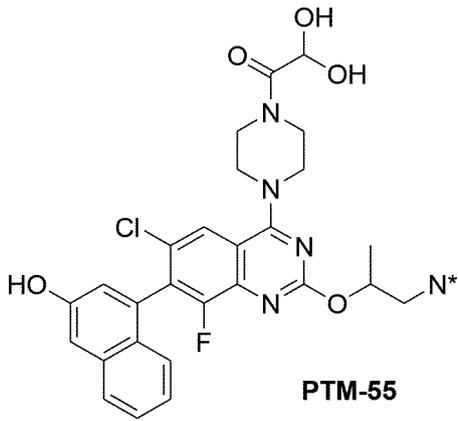
PTM-53



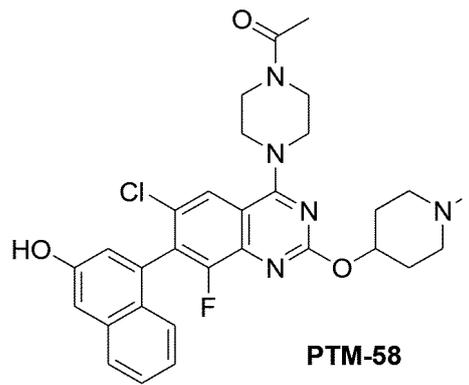
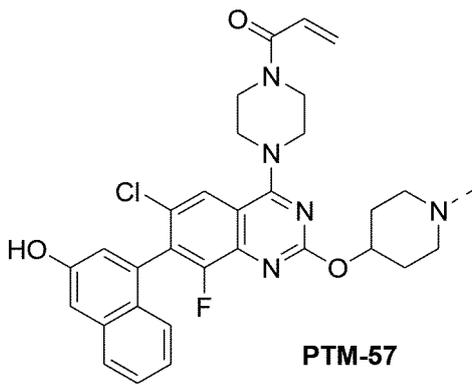
PTM-54

30

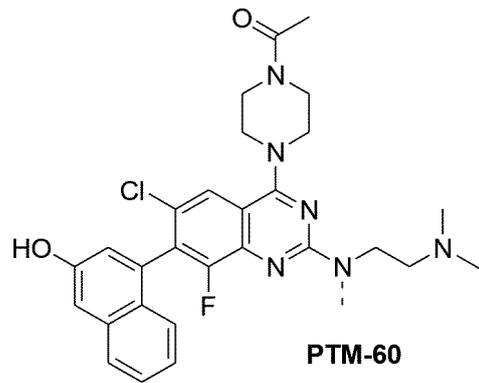
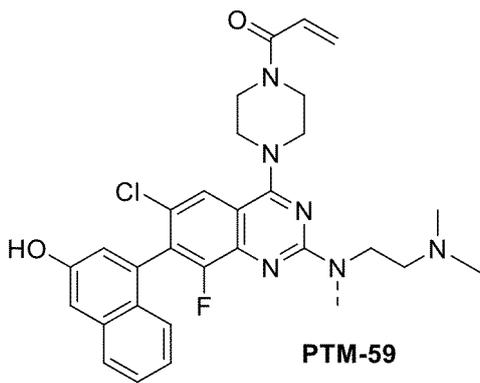
【化 3 7 - 1 0】



10

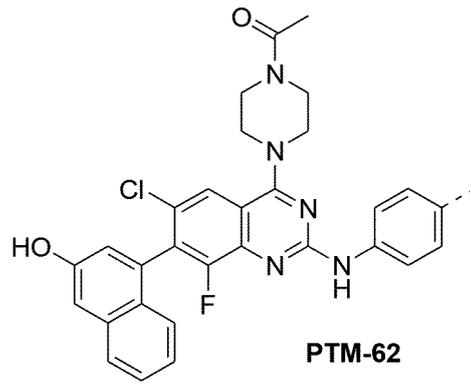
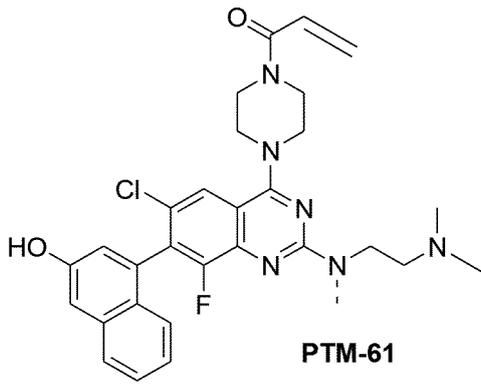


20

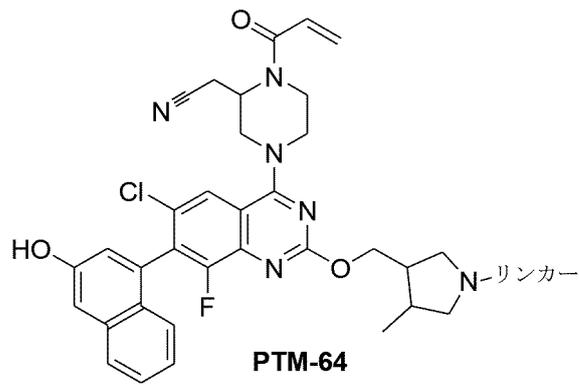
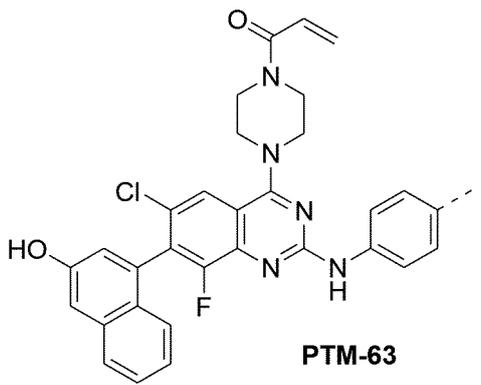


30

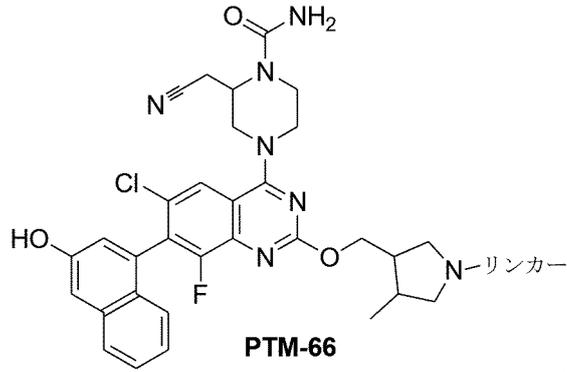
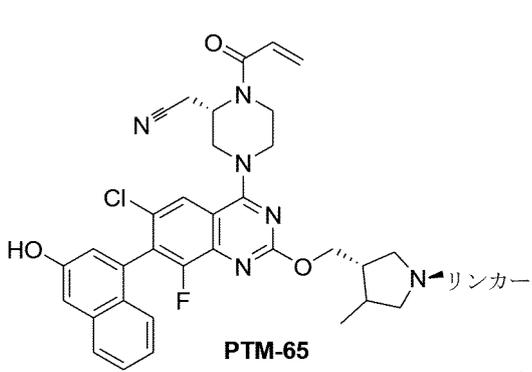
【化 3 7 - 1 1】



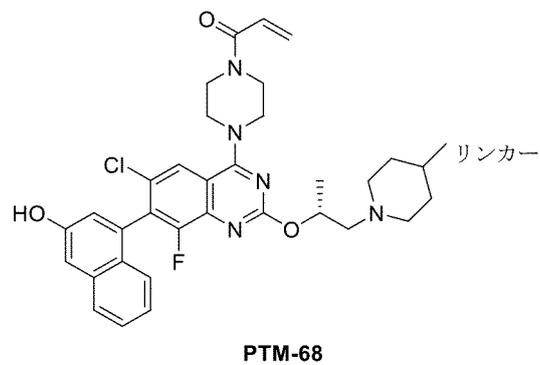
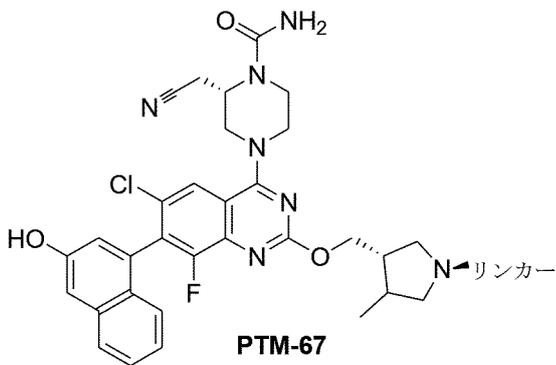
10



20

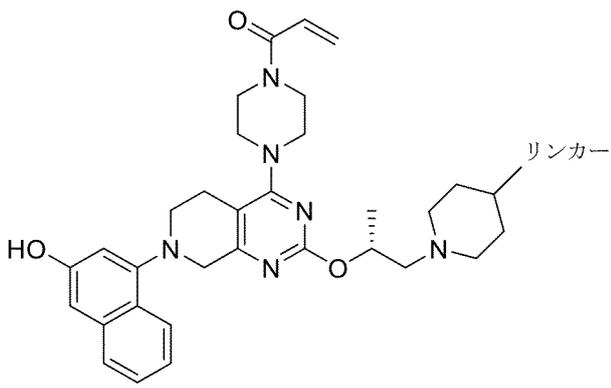


30

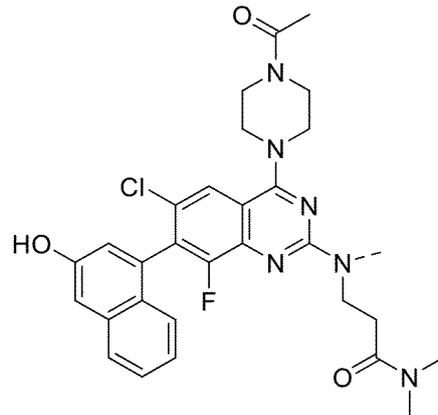


40

【化 3 7 - 1 2】

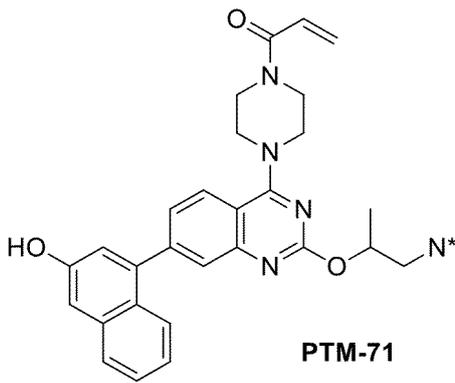


PTM-69

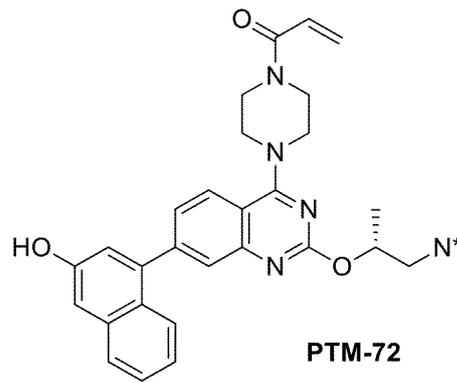


PTM-70

10

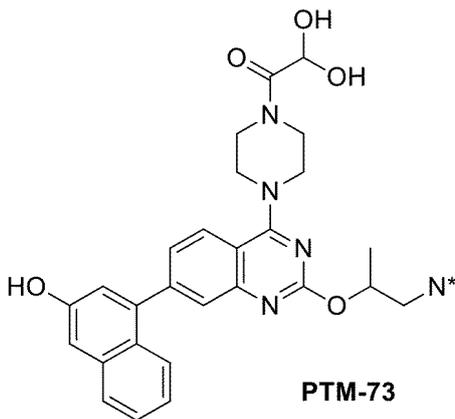


PTM-71

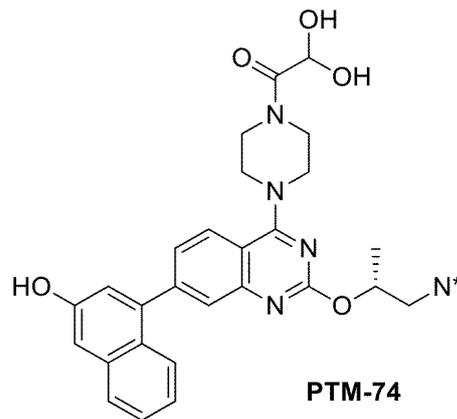


PTM-72

20



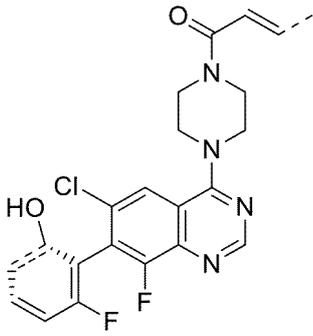
PTM-73



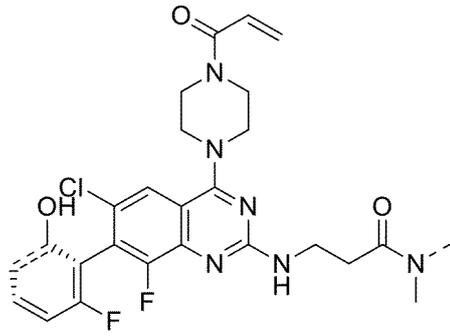
PTM-74

30

【化 3 7 - 1 3】

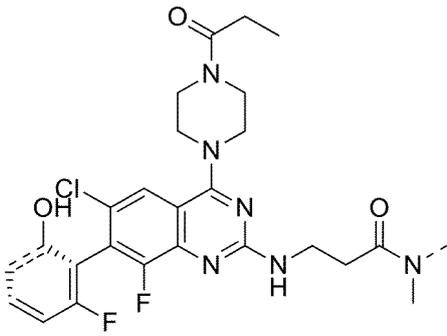


PTM-75

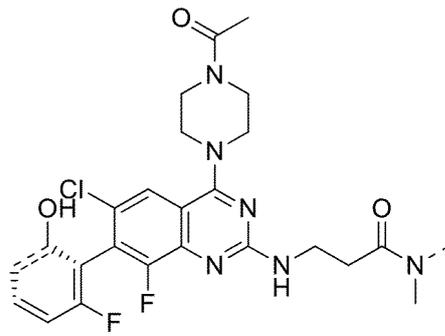


PTM-76

10

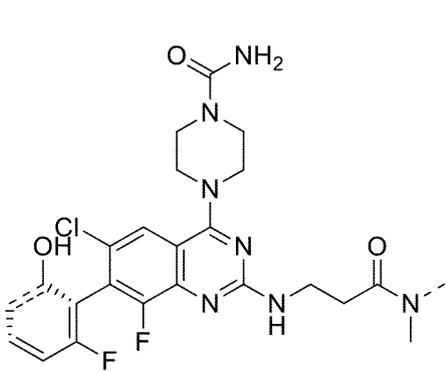


PTM-77

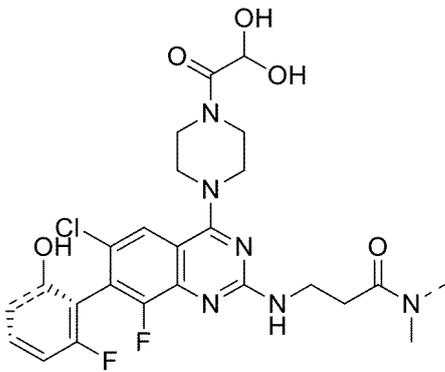


PTM-78

20



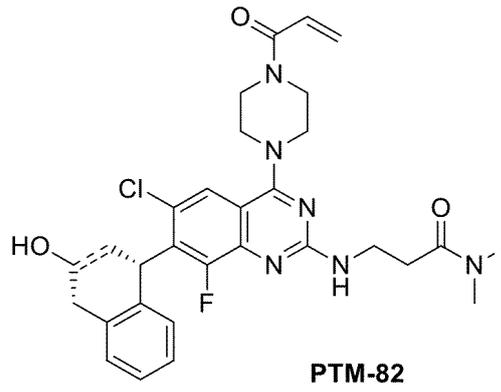
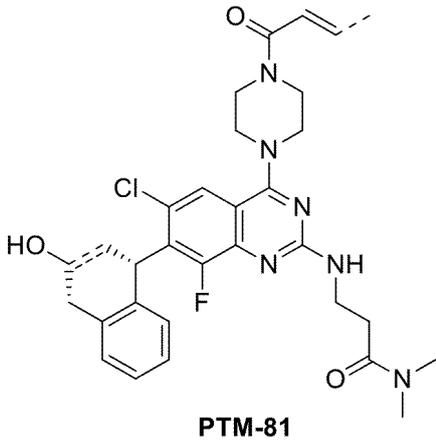
PTM-79



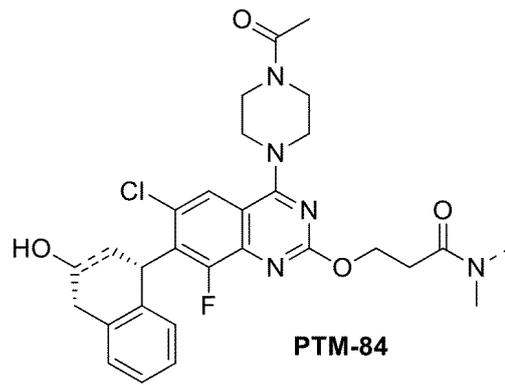
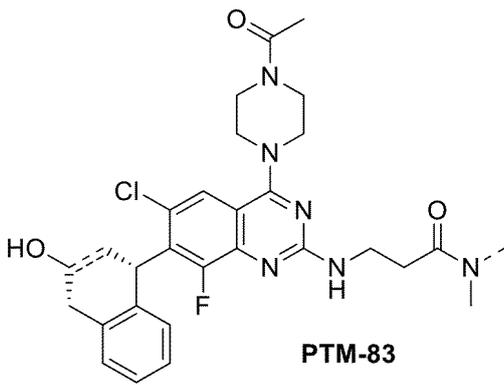
PTM-80

30

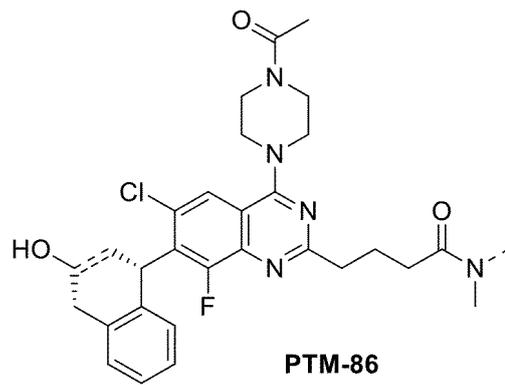
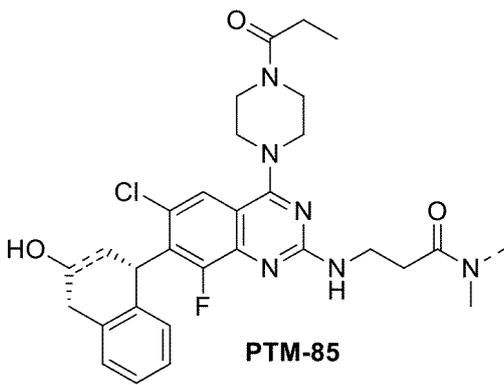
【化 3 7 - 1 4】



10

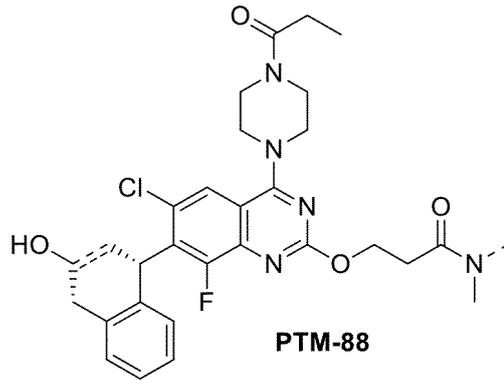
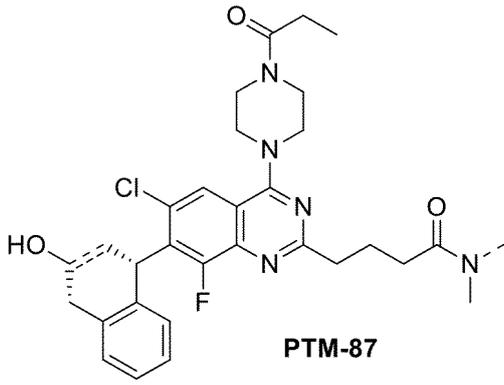


20

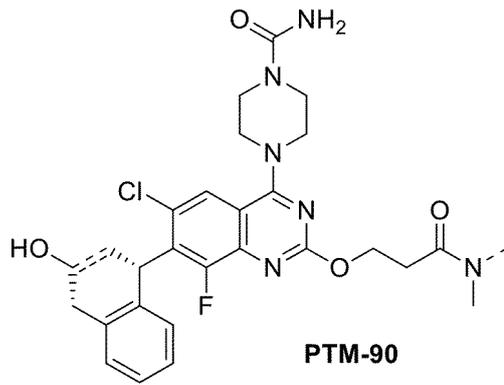
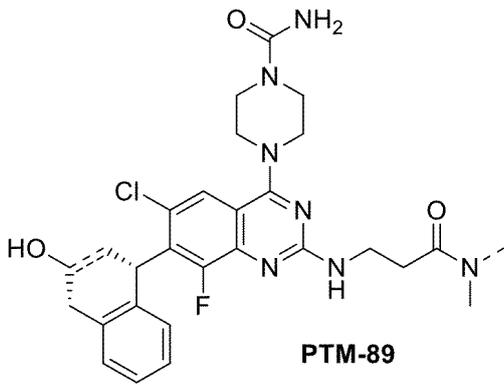


30

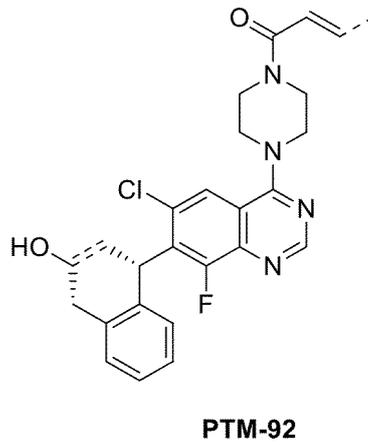
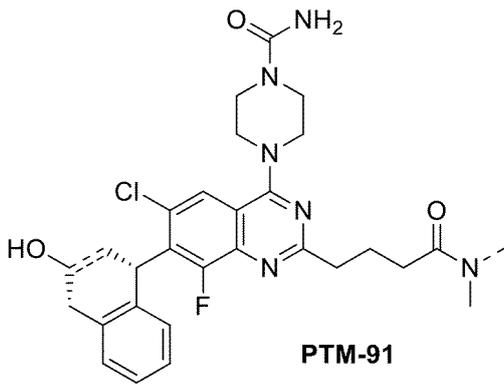
【化 3 7 - 1 5】



10



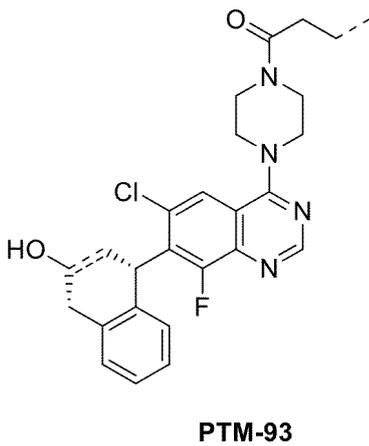
20



30

および

【化 3 7 - 1 6】



40

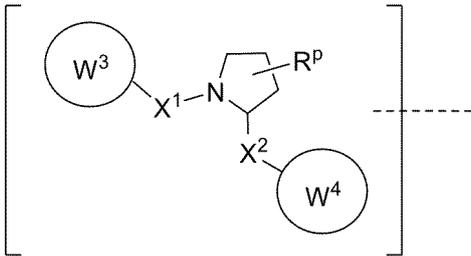
50

によって表される、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 6】

U L M が、

【化 3 8】



10

によって表される化学構造を有する、フォンヒッペル・リンダウ (VHL) リガーゼ結合部分 (VLM) であり、式中、

X^1 、 X^2 が、各々独立して、結合、O、 NR^{Y3} 、 $CR^{Y3}R^{Y4}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO および SO_2 の群から選択され、

R^{Y3} 、 R^{Y4} が、各々独立して、H、1つ以上のハロゲンで任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル、0 ~ 3 個の R^P 基で任意に置換された C_{1-6} アルコキシルの群から選択され、

20

R^P が、独立して、H、ハロゲン、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 $C=O$ の群から選択される、0、1、2、または 3 個の基であり、

W^3 が、任意に置換された T、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$ 、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})$ 、任意に置換された $-T$ -アリアル、任意に置換された $-T$ -ヘテロアリアル、任意に置換された T-ビヘテロアリアル、任意に置換された $-T$ -ヘテロシクリル、任意に置換された $-T$ -ビエテロシクリル、任意に置換された $-NR^1-T$ -アリアル、任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロアリアルまたは任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロシクリルの群から選択され、

X^3 は、 $C=O$ 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} であり、

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} の各々が、独立して、H、1つ以上のハロゲンまたは $-OH$ 基で任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル基、 $R^{Y3}C=O$ 、 $R^{Y3}C=S$ 、 $R^{Y3}SO$ 、 $R^{Y3}SO_2$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ および $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$ からなる群から選択され、

30

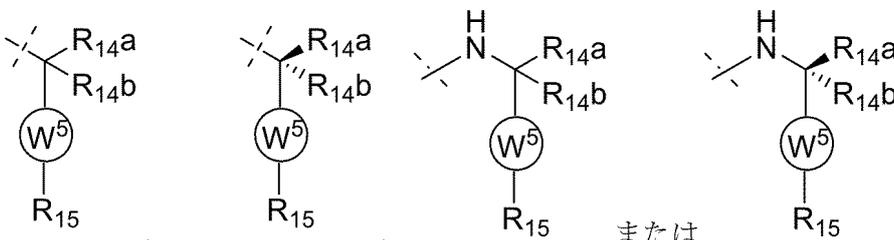
T が、任意に置換されたアルキル、 $-(CH_2)_n$ -基の群から選択され、式中、メチレン基の各々が、ハロゲン、メチル、任意に置換されたアルコキシ、1つ以上のハロゲンで任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^1R^{1a}$ 、または NR^1R^{1a} の群から選択される 1つまたは 2つの置換基で任意に置換されるか、または R^1 と R^{1a} が接続して、任意に置換されたヘテロシクリル、または $-OH$ 基または任意に置換されたアミノ酸側鎖を形成し、

n が、0 ~ 6 であり、

40

W^4 が、

【化 3 9】



50

であり、

R_{14a} 、 R_{14b} が、各々独立して、H、ハロアルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された5～10員環ヘテロアリーの群から選択され、

R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルの群から選択され、

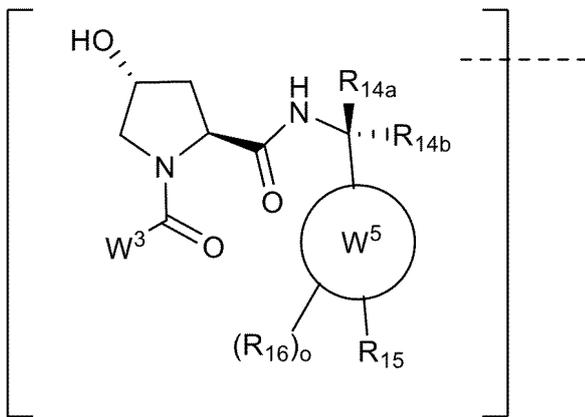
10

式中、破線は、少なくとも1つのPTM、別のULM(ULM')、または少なくとも1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す、請求項1～5のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項7】

ULMが、

【化40】



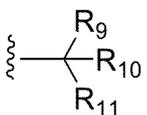
20

によって表される化学構造を有する、フォンヒッペル・リングウ(VHL)リガーゼ結合部分(VLM)であり、式中、

30

W^3 が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

【化41】



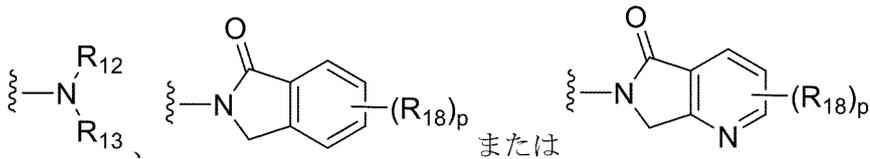
の群から選択され、

R_9 および R_{10} が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアリル、任意に置換されたヘテロアリール、もしくはハロアルキルであるが、または R_9 、 R_{10} 、およびそれらが結合している炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

40

R_{11} が、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【化 4 2】



の群から選択され、

R_{12} が、H または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

R_{13} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキルの群から選択され、

R_{14a} 、 R_{14b} が、各々独立して、H、ハロアルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 ~ 10 員環ヘテロアリーの群から選択され、

R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリー、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルの群から選択され、

各 R^{16} が、独立して、ハロ、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシの群から選択され、

o が、0、1、2、3 または 4 であり、

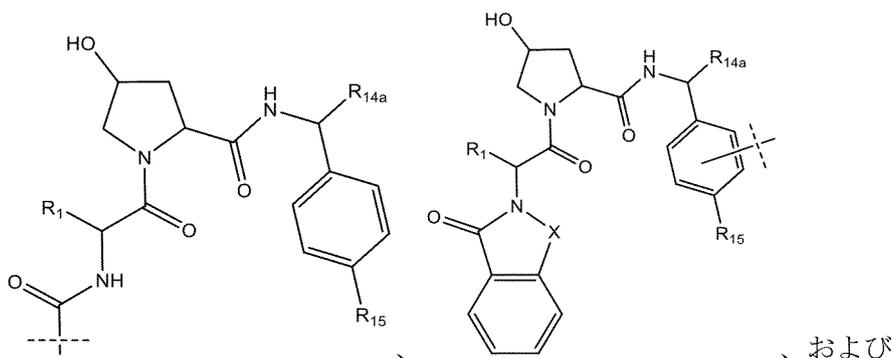
R_{18} が、独立して、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはリンカーの群から選択され、

p が、0、1、2、3 または 4 であり、式中、破線は、少なくとも 1 つの PTM、別の ULM (ULM')、または少なくとも 1 つの PTM もしくは ULM' もしくは両方を ULM に結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の二官能性化合物。

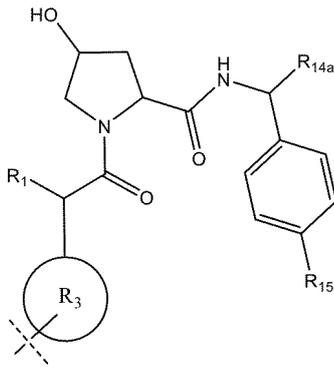
【請求項 8】

前記 ULM が、

【化 4 3 - 1】



【化 4 3 - 2】



10

の群から選択される化学構造を有し、式中、

R_1 が、H、エチル、イソプロピル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、またはハロアルキルであり、

R_{14a} が、H、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、NO₂、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルからなる群から選択され、

20

X が、C、CH₂ または C=O であり、

R_3 が、存在しないか、または任意に置換された 5 員環もしくは 6 員環のヘテロアリールであり、

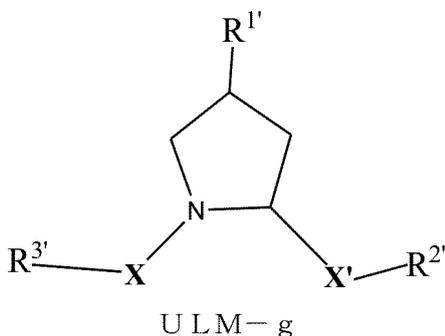
式中、破線は、少なくとも 1 つの PTM、別の ULM (ULM')、または少なくとも 1 つの PTM もしくは ULM' もしくは両方を ULM に結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 9】

30

前記 ULM が、以下の化学構造：

【化 4 4】



40

の群を含み、式中、

ULM-g の $R^{1'}$ は、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル基、任意に置換された - (CH₂)_n OH、任意に置換された - (CH₂)_n SH、任意に置換された (CH₂)_n - O - (C₁ - C₆) アルキル基、エポキシド部分 WCOCW を含有し、各 W が独立して H または C₁ - C₃ アルキル基である、任意に置換された (CH₂)_n - WCOCW - (C₀ - C₆) アルキル基、任意に置換された - (CH₂)_n COOH、任意に置換された - (CH₂)_n C(O) - (C₁ - C₆ アルキル)、任意に置換された - (CH₂)_n NHC(O) - R₁、任意に置換された - (CH₂)_n C(O) - NR₁R₂、任意に置

50

換された - (CH₂)_nOC(O) - NR₁R₂、 - (CH₂O)_nH、任意に置換された - (CH₂)_nOC(O) - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (CH₂)_nC(O) - O - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (CH₂O)_nCOOH、任意に置換された - (OCH₂)_nO - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (CH₂O)_nC(O) - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (OCH₂)_nNHC(O) - R₁、任意に置換された - (CH₂O)_nC(O) - NR₁R₂、 - (CH₂CH₂O)_nH、任意に置換された - (CH₂CH₂O)_nCOOH、任意に置換された - (OCH₂CH₂)_nO - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (CH₂CH₂O)_nC(O) - (C₁ - C₆アルキル)、任意に置換された - (OCH₂CH₂)_nNHC(O) - R₁、任意に置換された - (CH₂CH₂O)_nC(O) - NR₁R₂、任意に置換された - SO₂R_S、任意に置換された S(O)R_S、NO₂、CN、またはハロゲン (F、Cl、Br、I、好ましくはFまたはCl) であり、

10

ULM - g の R₁ および R₂ が、各々独立して、H、または1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン基 (好ましくは、フッ素) で任意に置換されていてもよい C₁ - C₆アルキル基であり、

ULM - g の R_S が、C₁ - C₆アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロ環基、または - (CH₂)_mNR₁R₂ 基であり、

ULM - g の X および X' が、各々独立して、C=O、C=S、-S(O)、S(O)₂ であり (好ましくは、X および X' が、両方とも C=O であり)、

ULM - g の R^{2'} は、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_wアルキル基、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_wNR₁NR_{2N}基、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アリール、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_vNR₁(SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁NR_{2N}、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁C(O)R_{1N}、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - アリール - ヘテロアリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - (C=O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロアリール、または任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - (C=O)_vNR₁(SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - X^{R2'} - アルキル基、任意に置換された - X^{R2'} - アリール基、任意に置換された - X^{R2'} - ヘテロアリール基、任意に置換された - X^{R2'} - ヘテロ環基、任意に置換されたものであり、

20

30

ULM - g の R^{3'} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された - (CH₂)_n - (O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁NR_{2N}、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁C(O)R_{1N}、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - C(O)NR₁R₂、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アリール、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換された - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - NR₁ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁NR_{2N}、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - NR₁C(O)R_{1N}、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - アリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u(NR₁)_v(SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - O - (CH₂)

40

50

$n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アルキル、任意に置換された - O - $(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - $NR_1 NR_2 N$ 、任意に置換された - O - $(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - $NR_1 C(O)R_1 N$ 、任意に置換された - O - $(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された - O - $(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリールまたは任意に置換された - O - $(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロ環、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - アリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - ヘテロ環基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_1)$ $(C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_1)$ $(C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - アリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_1)$ $(C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_1)$ $(C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - ヘテロ環基、任意に置換された $-X^{R3}$ - アルキル基、任意に置換された $-X^{R3}$ - アリール基、任意に置換された $-X^{R3}$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-X^{R3}$ - ヘテロ環基、任意に置換されたものであり、

ULM - g の $R_1 N$ および $R_2 N$ が、各々独立して、H、1個もしくは2個のヒドロキシル基および最大3個のハロゲン基で任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または任意に置換された $-(CH_2)_n$ - アリール、 $-(CH_2)_n$ - ヘテロアリール、または $-(CH_2)_n$ - ヘテロ環基であり、

ULM - g の V が、O、S または NR_1 であり、

ULM - g の R_1 が、上述のものと同じであり、

ULM - g の R^1 および R_1 が、各々独立して、H または $C_1 - C_3$ アルキル基であり、

ULM - g の X^{R2} および X^{R3} が、各々独立して、任意に置換された $-(CH_2)_n$ 、 $-(CH_2)_n - CH(X_v) = CH(X_v) - (cis \text{ または } trans)$ 、 $-(CH_2)_n - CH - CH -$ 、 $-(CH_2)_n - CH_2 - O -$ 、または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基であり、式中、 X_v が、H、ハロ、または任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であり、

ULM - g の各 m が、独立して、0、1、2、3、4、5、6 であり、

ULM - g の各 m' が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、6 であり、

ULM - g の各 n' が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 u が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 v が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 w が、独立して、0 または 1 であり、

PTM が ULM' でない場合、ULM - g の R^1 、 R^2 、 R^3 、X および X' のうちのいずれか1つ以上が任意に修飾され、リンカー基を介して前記PTM基に共有結合するか、またはPTMがULM' である場合、ULM および ULM' の各々の R^1 、 R^2 、 R^3 、X および X' のうちのいずれか1つ以上が任意に修飾され、直接的に、またはリンカー基を介して互いに共有結合する、請求項1~5のいずれかに記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形。

【請求項10】

前記ULMが、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの等配電子体、またはそれらの誘導体からなる群から選択されるセレブロンE3リガーゼ結合部分(CLM)である、請求項1~5のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項11】

前記CLMが、

10

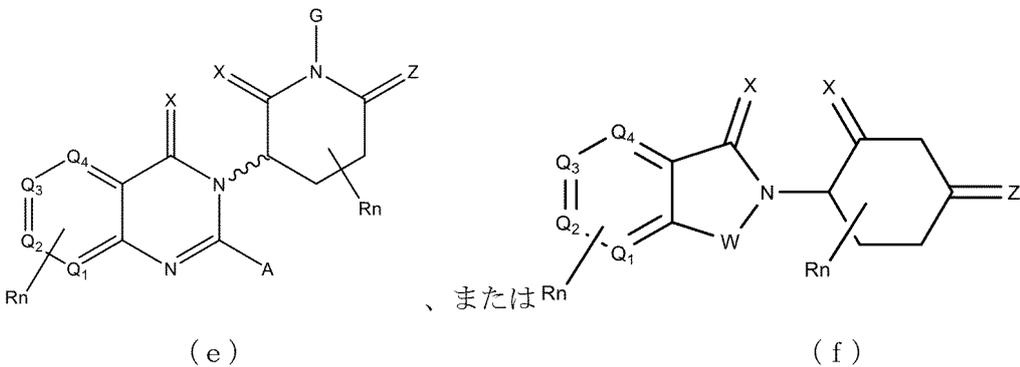
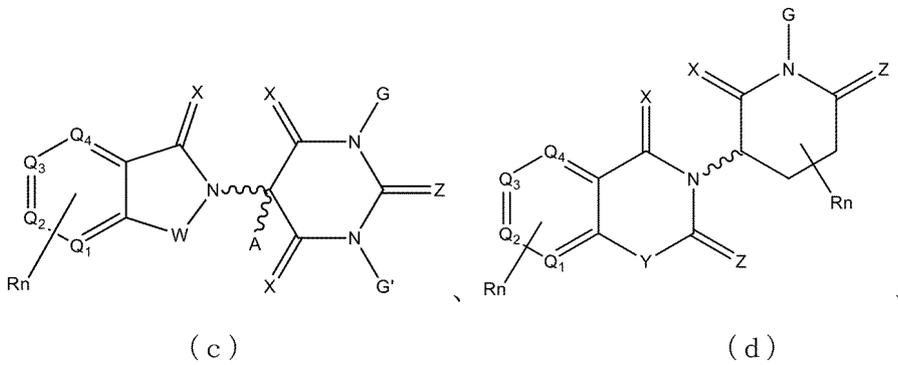
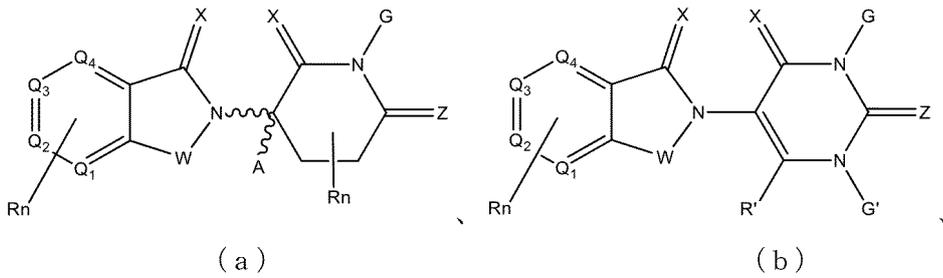
20

30

40

50

【化 4 5】



10

20

30

40

50

によって表される化学構造を有し、式中、

Wが、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH およびN-アルキルからなる群から選択され、

各Xが、独立して、O、Sおよび H_2 からなる群から選択され、

Yが、 CH_2 、 $-\text{C}=\text{CR}'$ 、 NH 、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタアリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、OおよびSからなる群から選択され、

Zは、O、Sおよび H_2 からなる群から選択され、

GおよびG'が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、OH、 $\text{R}'\text{OCOOR}$ 、 $\text{R}'\text{OCONRR}''$ 、 R' で任意に置換された CH_2 -ヘテロシクリル、および R' で任意に置換されたベンジルからなる群から選択され、

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 および Q_4 は、 R' 、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素Cを表し、

Aが、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ClおよびFの群から選択され、

Rは、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(-\text{CR}'\text{O})_n\text{R}''$ 、アリール、ヘタアリール、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{N}$

$R' C (= N - CN) NR' R''$ 、 $- C (= N - CN) NR' R''$ 、 $- NR' C (= N - CN) R''$ 、 $- NR' C (= C - NO_2) NR' R''$ 、 $- SO_2 NR' COR''$ 、 $- NO_2$ 、 $- CO_2 R'$ 、 $- C (C = N - OR')$ R'' 、 $- CR' = CR' R''$ 、 $- CCR'$ 、 $- S (C = O) (C = N - R')$ R'' 、 $- SF_5$ および $- OCF_3$ を含み、

R' および R'' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $- C (= O) R$ 、ヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの各々が、任意に置換され、

n' が、1 ~ 10 の整数であり、

【化 4 6】

~~~~~

10

は、立体特異性 ( $R$ ) または ( $S$ ) または非立体特異性であってもよい結合を表し、

$R_n$  は、1 ~ 4 個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $-$ アルキル-アリール (例えば、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_4 - C_7$  アリール、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、アリール (例えば、 $C_5 - C_7$  アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、

式中、

$n$  が 1 である場合、 $R_n$  は、前記リンカー基 ( $L$ ) に共有結合するように修飾され、

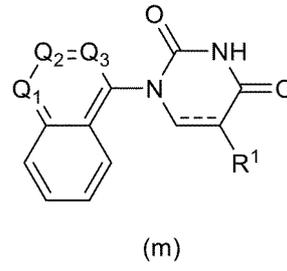
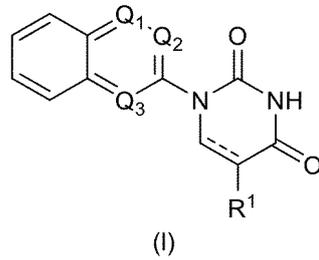
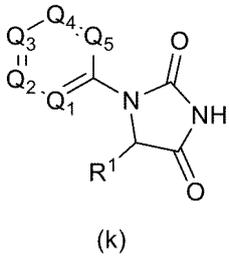
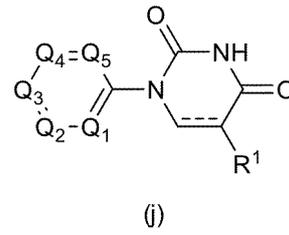
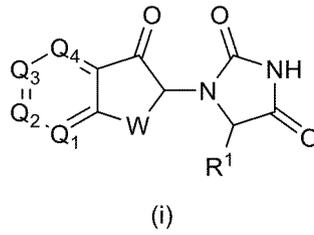
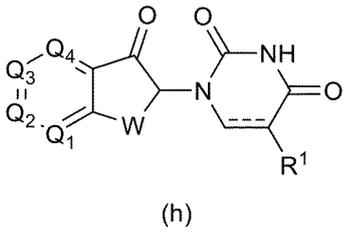
$n$  が 2、3 または 4 である場合、1 つの  $R_n$  が、前記リンカー基 ( $L$ ) に共有結合するように修飾され、任意の他の  $R_n$  が、任意に修飾され、PTM、CLM、前記 CLM と同じ化学構造を有する第 2 の CLM、CLM'、第 2 のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせに共有結合する、請求項 1 ~ 5 および 10 のいずれかに記載の二官能性化合物。

20

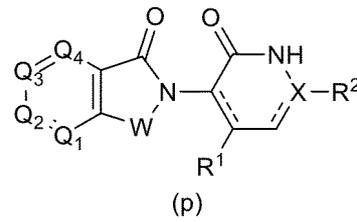
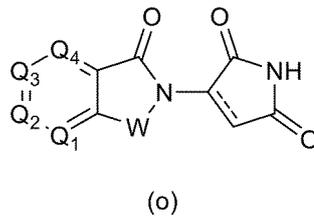
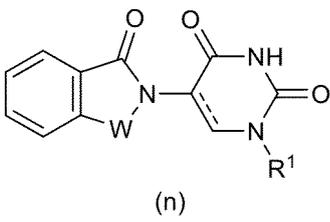
【請求項 1 2】

前記 CLM が、

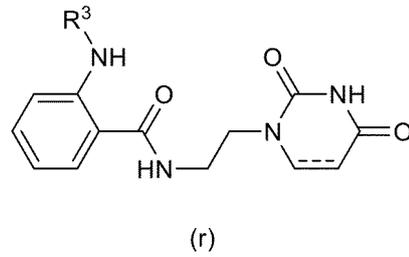
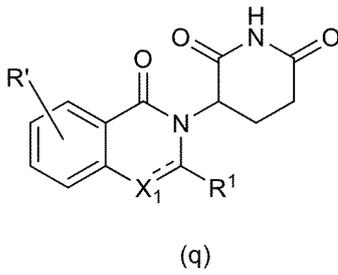
## 【化 4 7 - 1】



10

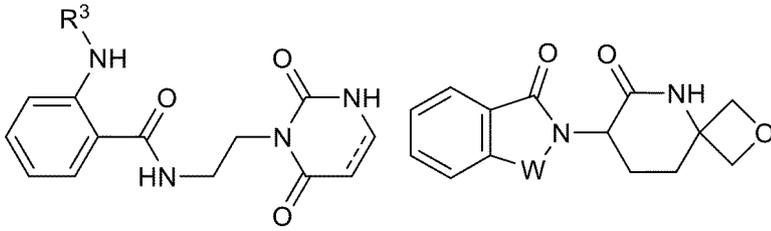


20

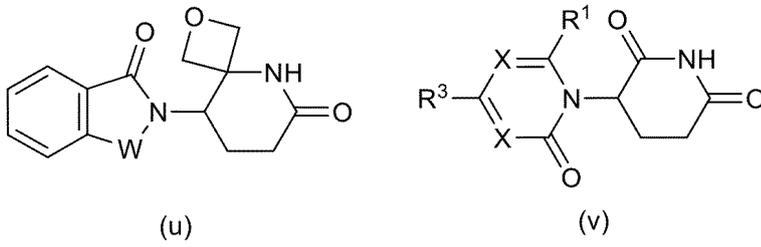


30

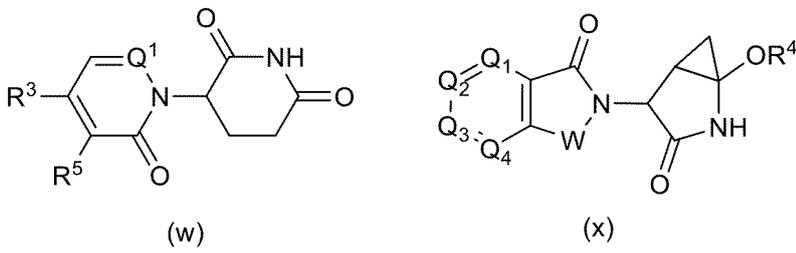
## 【化 4 7 - 2】



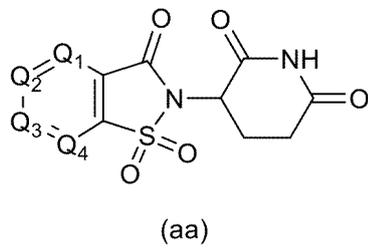
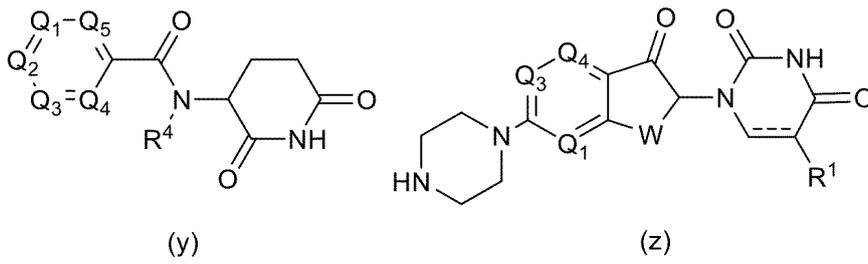
10



20

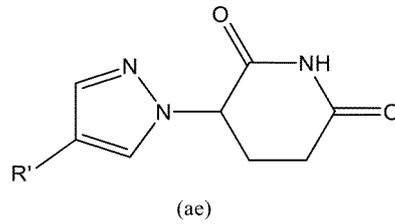
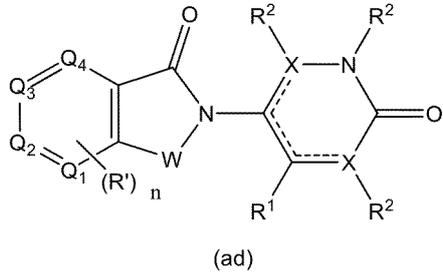
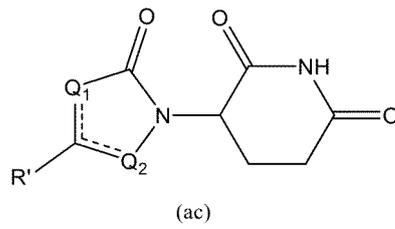
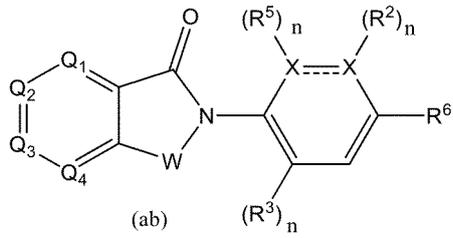


30

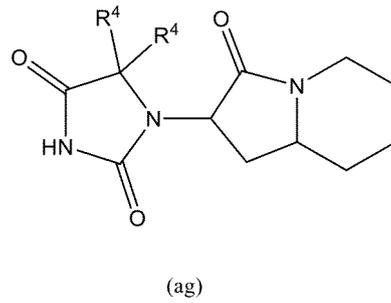
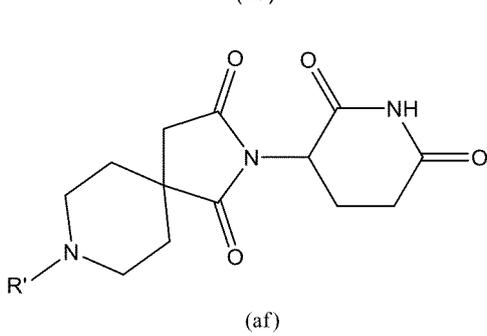


40

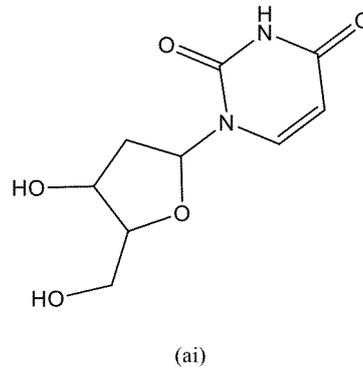
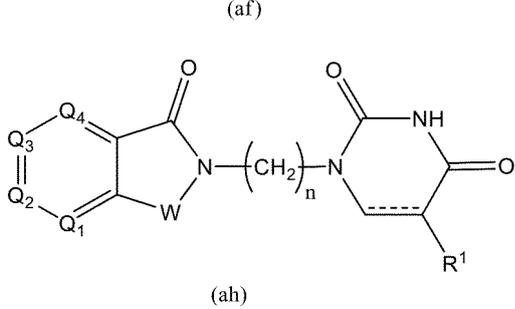
【化 4 7 - 3】



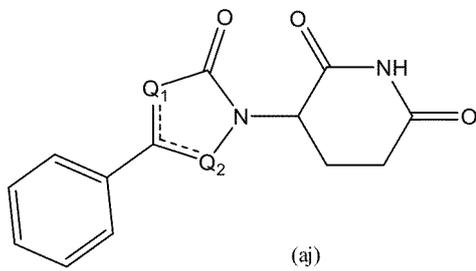
10



20

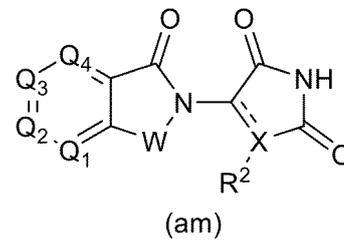
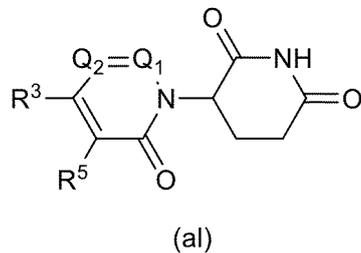
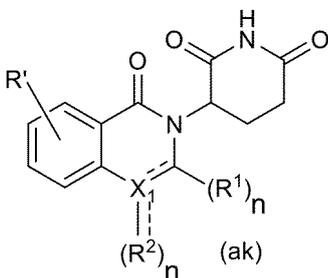


30



40

【化 4 7 - 4】



50

によって表される化学構造を有し、式中、

Wが、独立して、 $\text{CH}_2$ 、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2$ 、NHおよびN-アルキルから選択され、

$Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$ および $Q_5$ は、各々独立して、 $R'$ 、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素CまたはNであり、

$R^1$ が、存在しないか、H、OH、CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}=\text{O}$ から選択され、

$R^2$ が、存在しないか、H、OH、CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{CHO}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ の群から選択され、

$R^3$ が、H、アルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、置換アルキル（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、アルコキシ（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）から選択され、

$R^4$ が、H、アルキル、置換アルキルから選択され、

$R^5$ および $R^6$ が、各々独立して、H、ハロゲン、 $\text{C}(\text{O})R'$ 、CN、OH、 $\text{CF}_3$ であり、

Xが、C、CH、 $\text{C}=\text{O}$ またはNであり、

$X_1$ は、 $\text{C}=\text{O}$ 、N、CHまたは $\text{CH}_2$ であり、

$R'$ は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、置換アルキル（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、アルコキシ（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、任意に置換されたフェニルから選択され、

nが、0～4であり、

【化48】



が、単結合または二重結合であり、

前記CLMが、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、 $\text{CLM}'$ 、またはそれらの組み合わせに共有結合する、請求項1～5または10のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項13】

前記ULMが、置換イミダゾリン、置換スピロインドリノン、置換ピロリジン、置換ペリジノン、置換モルホリノン、置換ピロロピリミジン、置換イミダゾロピリジン、置換チアゾロイミダゾリン、置換ピロロピロリジノンおよび置換イソキノリノンからなる群から選択される化学部分を有する(MDM2)結合部分(MLM)である、請求項1～5のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項14】

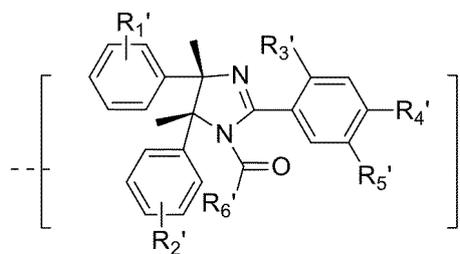
前記MLMが、

10

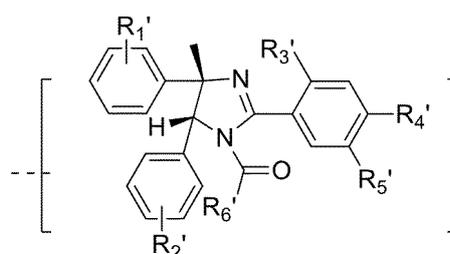
20

30

## 【化 4 9 - 1】

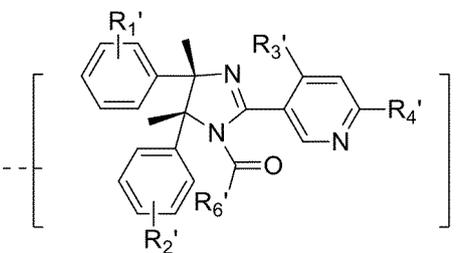


A-1-1

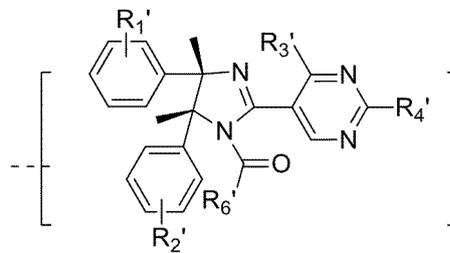


A-1-2

10



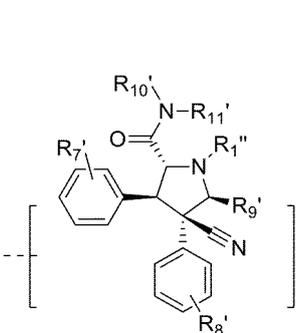
A-1-3



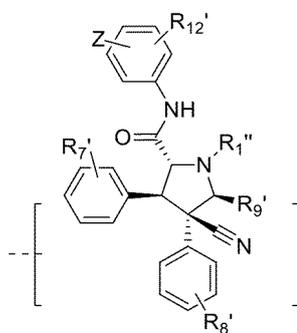
A-1-4

20

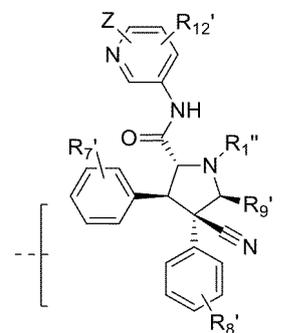
## 【化 4 9 - 2】



A-4-1

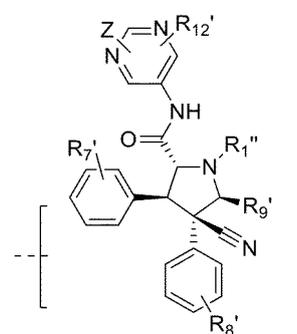


A-4-2

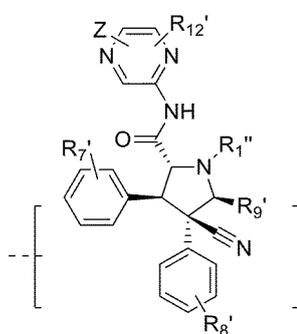


A-4-3

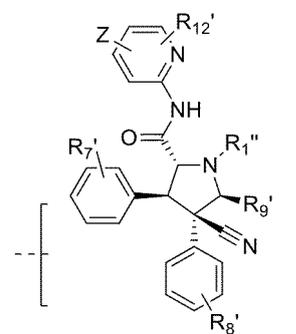
30



A-4-4



A-4-5



A-4-6

40

から選択され、式中、

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 (すなわち、A - 1 - 1、A - 1 - 2、A - 1 - 3 および A - 1 - 4) の R 1 ' および R 2 ' が、独立して、F、Cl、Br、I、アセチレン、CN、CF<sub>3</sub> および NO<sub>2</sub> からなる群から選択され、

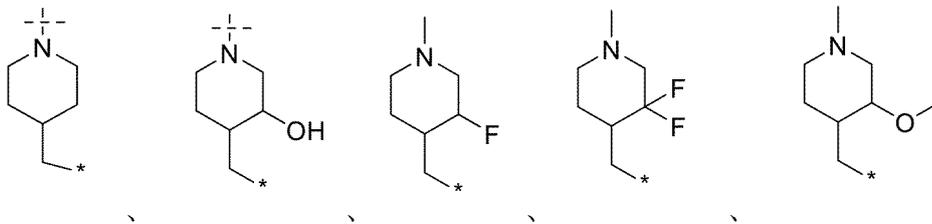
R 3 ' が、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> および -OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> からなる群から選択され、

50

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の R<sup>4</sup> ' が、H、ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-シクロプロピル、-CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ピロリジニルおよび 4 - モルホリニルからなる群から選択され、

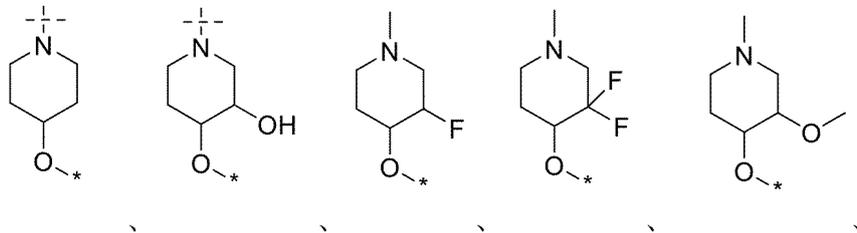
式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の R<sup>5</sup> ' が、ハロゲン、-シクロプロピル、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、1 - ピロリジニル、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> および -NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> からなる群から選択され、

式 A - 1 - 1 ~ A - 1 - 4 の R<sup>6</sup> ' が、H、  
【化 50 - 1】

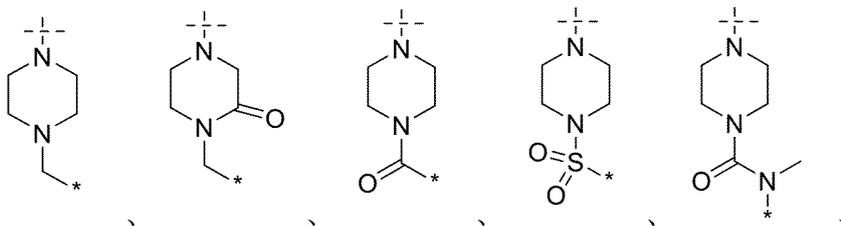


10

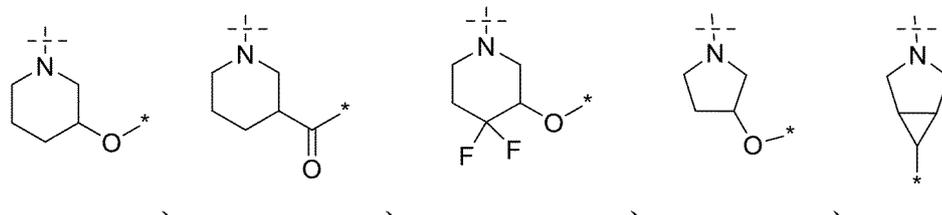
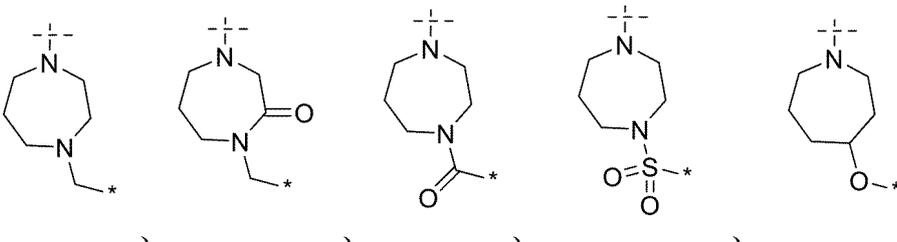
20



30

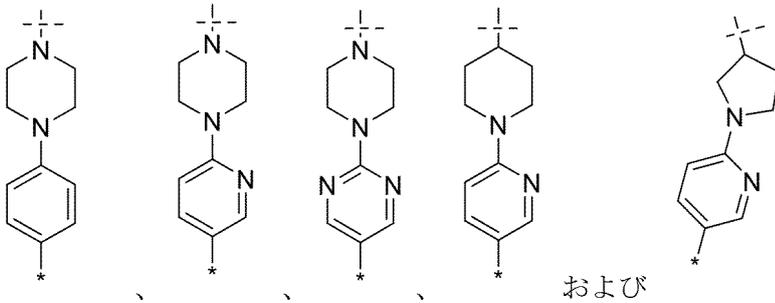


40



50

## 【化50-2】



から選択され、式中、前記リンカーが、 $R^{6'}$ の「\*」または $R^{4'}$ の末端原子に結合し、

式A-4-1からA-4-6の $R^{7'}$ が、1つ以上の（例えば、1、2、3、4個の）ハロゲンであり、

式A-4-1からA-4-6の $R^{8'}$ は、H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-OH、他のC<sub>1-6</sub>アルキル、他のC<sub>1-6</sub>アルケニルおよびC<sub>1-6</sub>アルキニル、一置換、二置換または三置換のものからなる群から選択される1つ以上の基（例えば、1、2、3、または4個の基）であり、

式A-4-1からA-4-6の $R^{9'}$ が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニルおよび置換シクロアルケニルからなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6のZが、H、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>およびハロゲンからなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6の $R^{10'}$ および $R^{11'}$ が、各々独立して、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>COR<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SOR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>COR<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>COR<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR<sup>'</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR<sup>'</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>、アリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHおよびヘテロアリール-アルキル-CO-アルキル-NR<sup>'</sup>R<sup>''</sup>m(前

10

20

30

40

50

記アルキルは、OR'で置換されていてもよい)、ならびにヘテロアリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロ環(前記ヘテロ環は、アルキル、ヒドロキシル、COOR'およびCOR'で任意に置換されていてもよい)からなる群から選択され、式中、R'およびR''は、H、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、NH<sub>2</sub>、NH(アルキル)、N(アルキル)<sub>2</sub>、オキソ、カルボキシ、シクロアルキルおよびヘテロアリールで置換されたアルキルから選択され、

m、nおよびpが、独立して、0~6であり、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>12</sub>'は、-O-(アルキル)、-O-(アルキル)-アルコキシ、-C(O)-(アルキル)、-C(OH)-アルキル-アルコキシ、-C(O)-NH-(アルキル)、-C(O)-N-(アルキル)<sub>2</sub>、-S(O)-(アルキル)、S(O)<sub>2</sub>-(アルキル)、-C(O)-(環状アミン)および-O-アリール-(アルキル)、-O-アリール-(アルコキシ)からなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>1</sub>''が、H、アルキル、アリール置換アルキル、アロキシ置換アルキル、シクロアルキル、アリール置換シクロアルキルおよびアルコキシ置換シクロアルキルからなる群から選択され、

【化51】

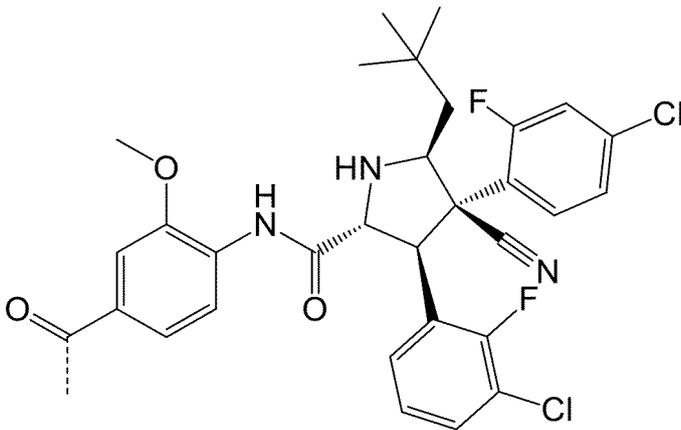


が、Lに対する接続を示す、請求項13に記載の二官能性化合物。

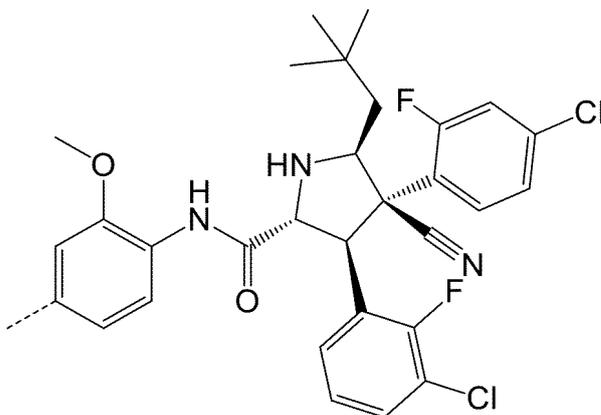
【請求項15】

前記MLMが、

【化52】



および



から選択される、請求項13または14に記載の二官能性化合物。

【請求項16】

前記ULMが、アミノ酸アラニン(A)、バリン(V)、プロリン(P)およびイソロ

イシン (I) またはそれらの非天然模倣物を含む I A P E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (I L M) である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の二官能性化合物。

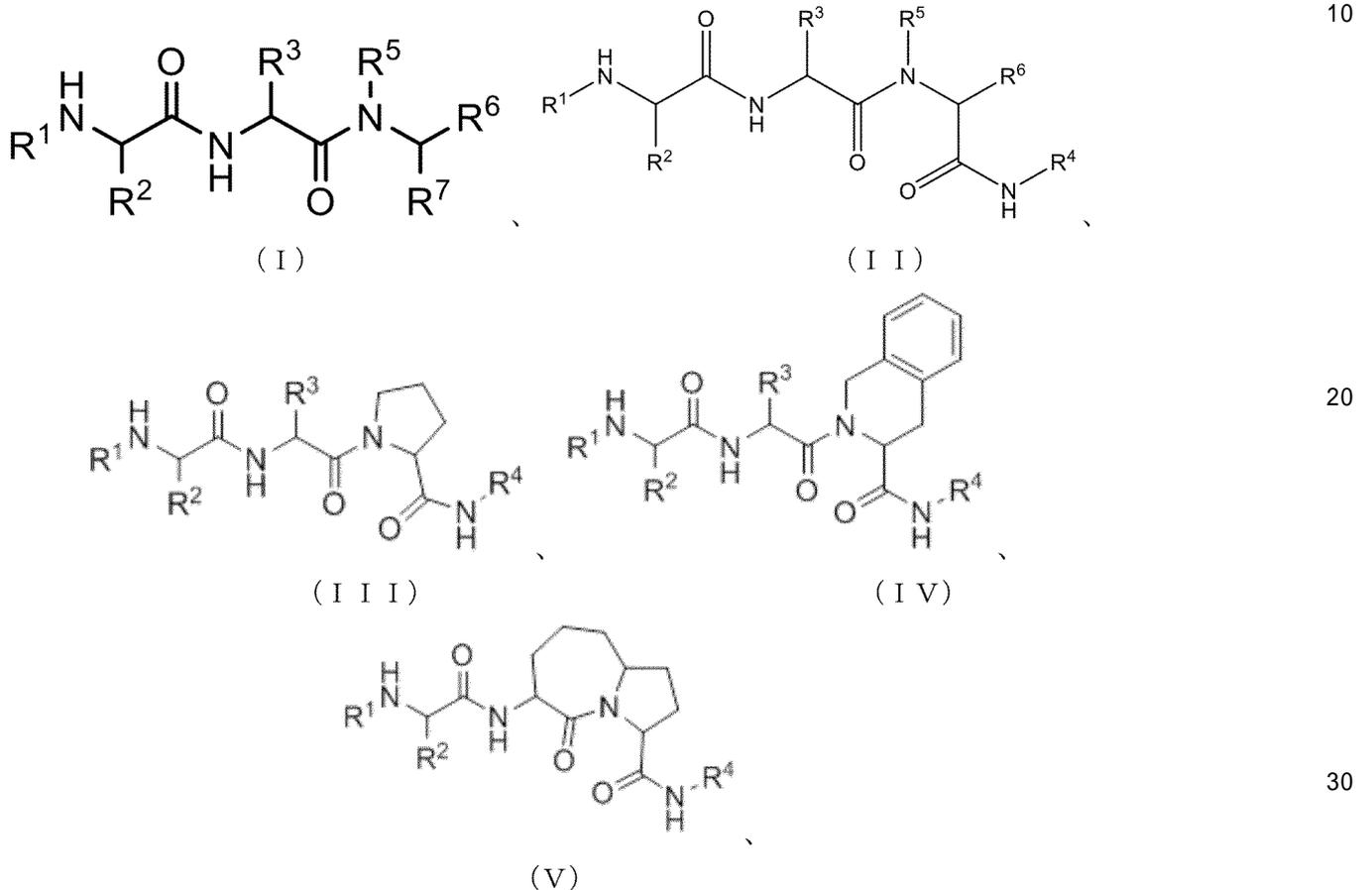
【請求項 17】

前記 U L M が、A V P I テトラペプチドフラグメントまたはその誘導体を含む I A P E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 (I L M) である、請求項 1 ~ 5 または 16 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 18】

前記 I L M が、式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) :

【化 53】



によって表される化学構造からなる群から選択され、式中、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>1</sup> が、H またはアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>2</sup> が、H またはアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>3</sup> が、H、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択され、またはより好ましくは、式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が一緒になってピロリジン環またはペリリジン環を形成し、さらに任意に 1 ~ 2 個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル環に縮合し、それらの各々を、別のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル環にさらに縮合してもよく、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の R<sup>3</sup> および R<sup>5</sup> が一緒になって、任意に 1 ~ 2 個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロ

アリール環にさらに縮合する 5 ~ 8 員環を形成してもよく、

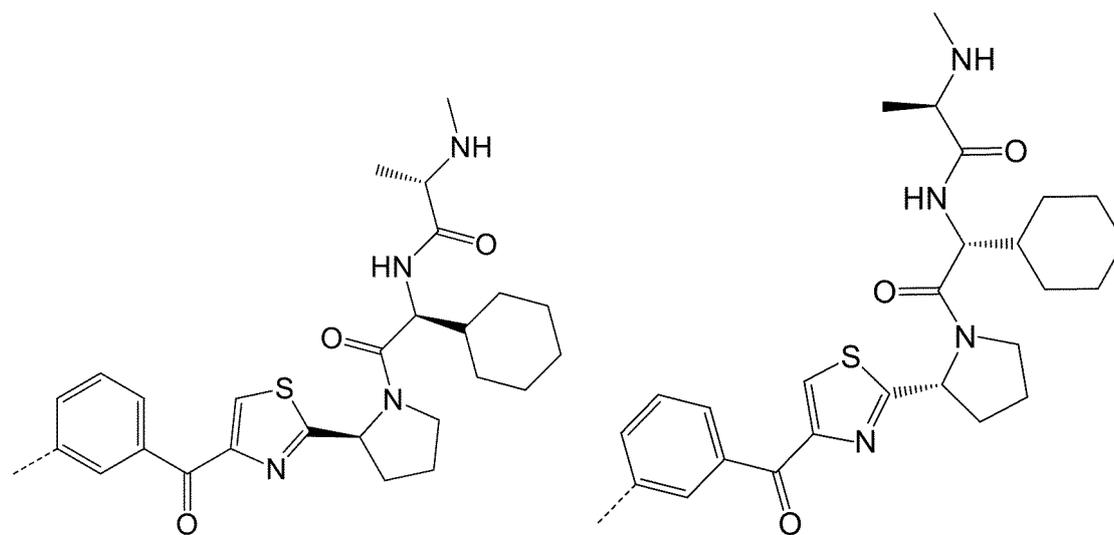
式 ( I )、( I I )、( I I I )、( I V ) および ( V ) の  $R^7$  が、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリール - C ( O ) -  $R^4$ 、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C ( O ) -  $R^4$ 、ヘテロアリール -  $R^4$ 、ヘテロアリール - ナフタレン、ヘテロアリールアルキルまたは - C ( O ) NH -  $R^4$  から選択され、各々 1 つが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、(ヘテロ)シクロアルキル、アリール、(ヘテロ)アリール、- C ( O ) NH -  $R^4$  または - C ( O ) -  $R^4$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換され、

$R^4$  が、上述の 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換された、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールまたは二環アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたは二環ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから選択される、請求項 16 または 17 に記載の二官能性化合物。

【請求項 19】

前記 I L M が、

【化 54 - 1】

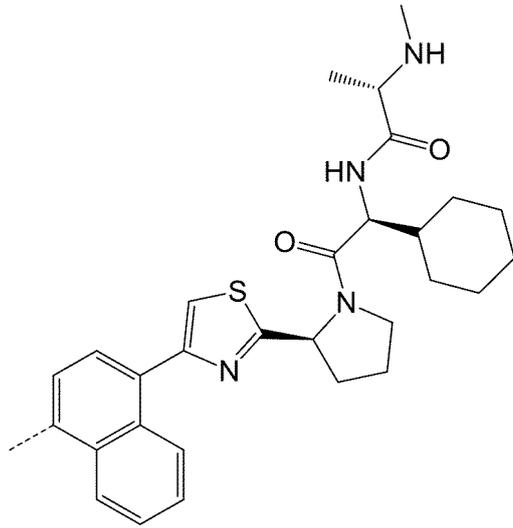
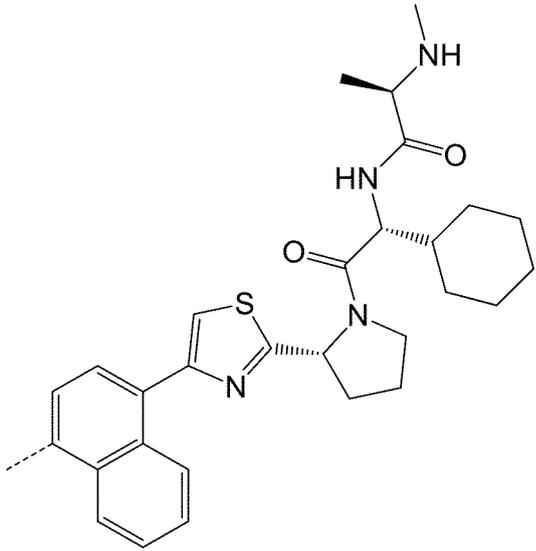


10

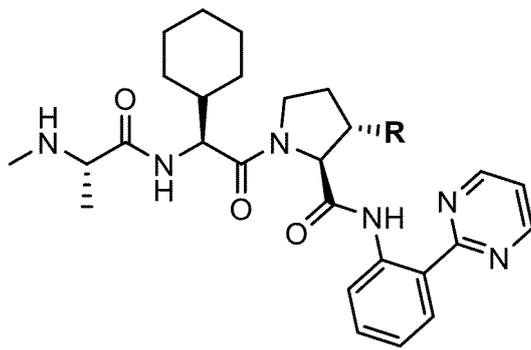
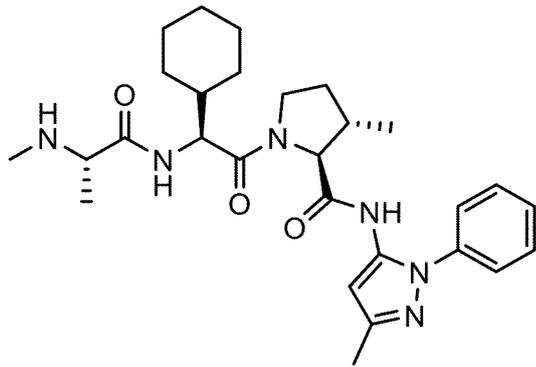
20

30

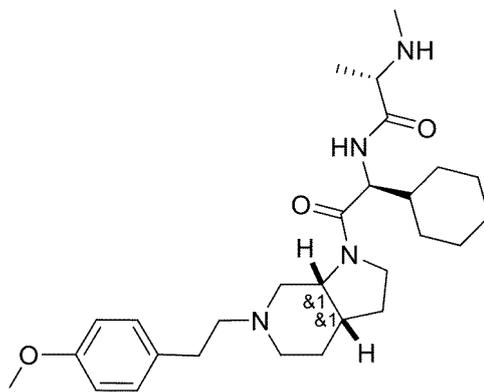
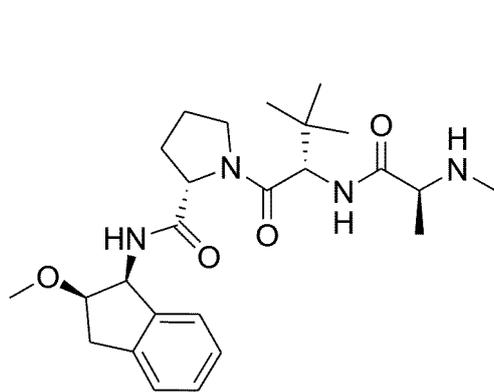
【化 5 4 - 2】



10

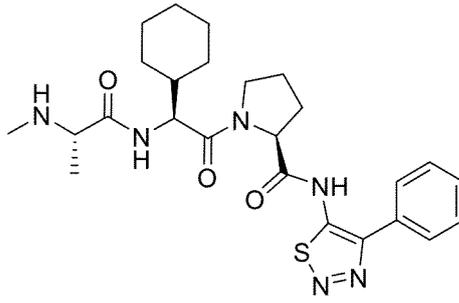
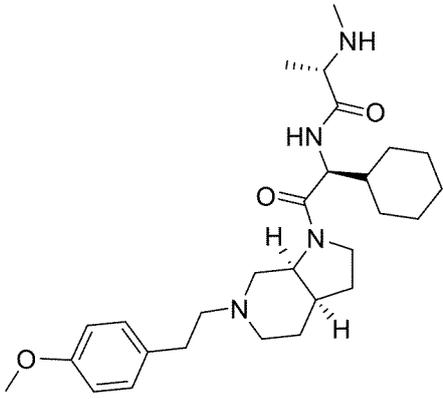


20

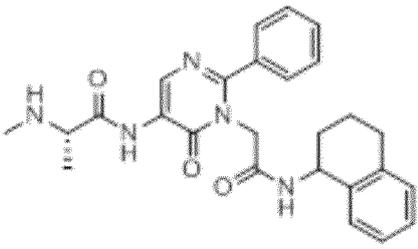


30

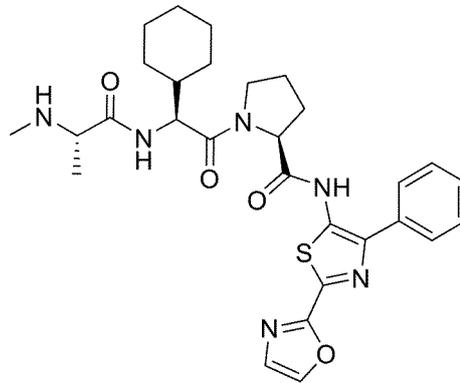
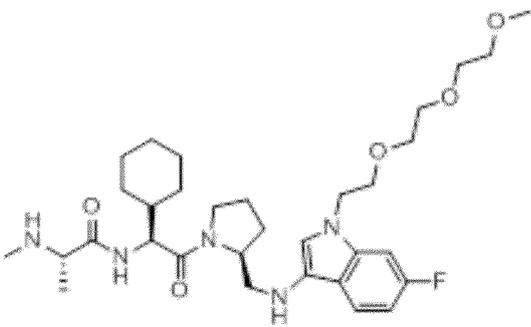
【化 5 4 - 3】



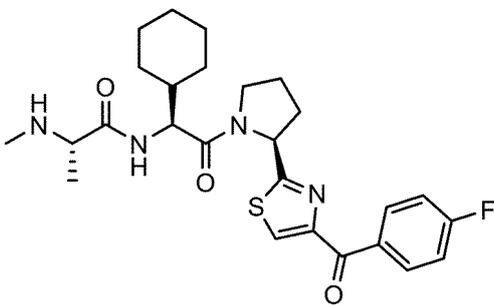
10



20

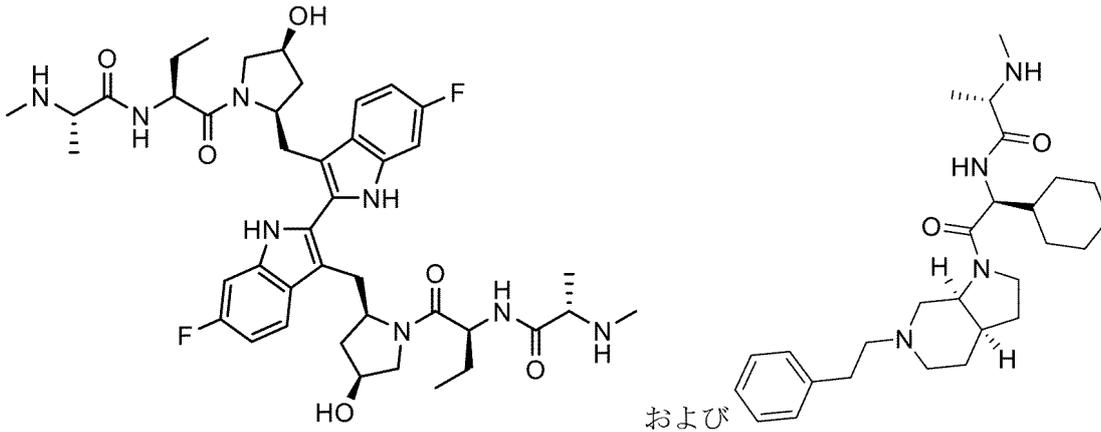


30



40

## 【化54-4】



10

からなる群から選択される、請求項16～18のいずれかに記載の二官能性化合物。

## 【請求項20】

前記リンカー(L)が、以下の式：



によって表される化学構造単位を含み、式中、

$-(A^L)_q-$  が、ULM、PTMのうち少なくとも1つ、または両方に接続した基であり、

20

qが、1以上の整数であり、

各 $A^L$ は、独立して、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{L3}$ 、 $SO_2NR^{L3}$ 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、C-C、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、0～6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換された $C_{3-11}$ シクロアルキル、0～6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換された $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、0～6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換されたアリール、0～6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換されたCヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 $R^{L1}$ または $R^{L2}$ が、各々独立して、他の基に任意に連結して、0～4個の $R^{L5}$ 基で任意に置換された、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成し、

30

$R^{L1}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ 、 $R^{L4}$ および $R^{L5}$ は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OC_{1-8}$ アルキル、 $SC_{1-8}$ アルキル、 $NHC_{1-8}$ アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $C_{3-11}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、 $OC_{1-8}$ シクロアルキル、 $SC_{1-8}$ シクロアルキル、 $NHC_{1-8}$ シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、OH、 $NH_2$ 、SH、 $SO_2C_{1-8}$ アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、CC- $C_{1-8}$ アルキル、CCH、 $CH=CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)=CH( $C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)=C( $C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}$ アルキル) $_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $COCC_{1-8}$ アルキル、 $CO_2H$ 、ハロゲン、CN、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $SO_2NHC_{1-8}$ アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル)CONH( $C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル)CON( $C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHC ONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHC ON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO$

40

50

$2 \text{ NH}(\text{C}_{1-8} \text{ アルキル})$ 、 $\text{NH SO}_2 \text{ N}(\text{C}_{1-8} \text{ アルキル})_2$ 、 $\text{NH SO}_2 \text{ NH}_2$  である、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の二官能性化合物。

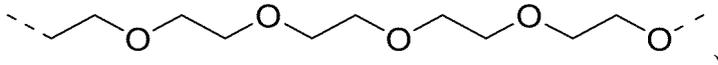
【請求項 21】

L が、前記 PTM を前記 ULM に共有結合させるための手段である、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の二官能性化合物。

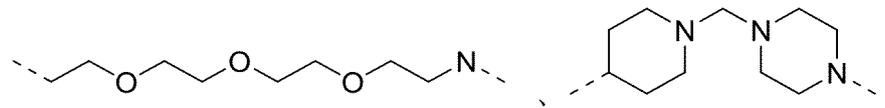
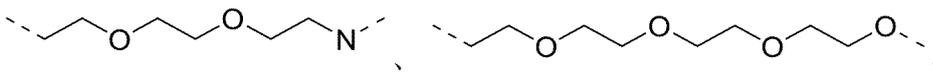
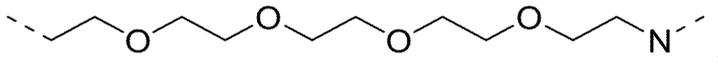
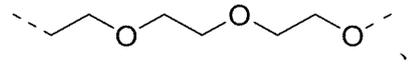
【請求項 22】

前記リンカー (L) の単位 A<sup>L</sup> が、

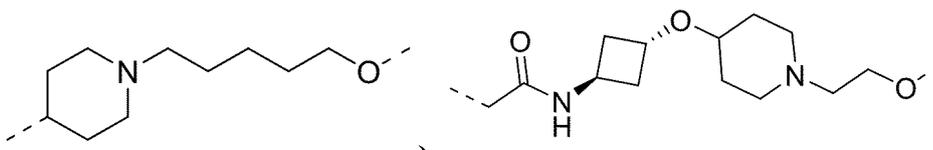
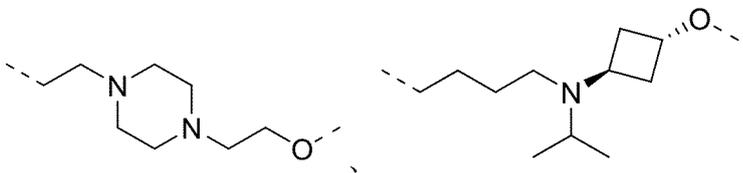
【化 55 - 1】



10

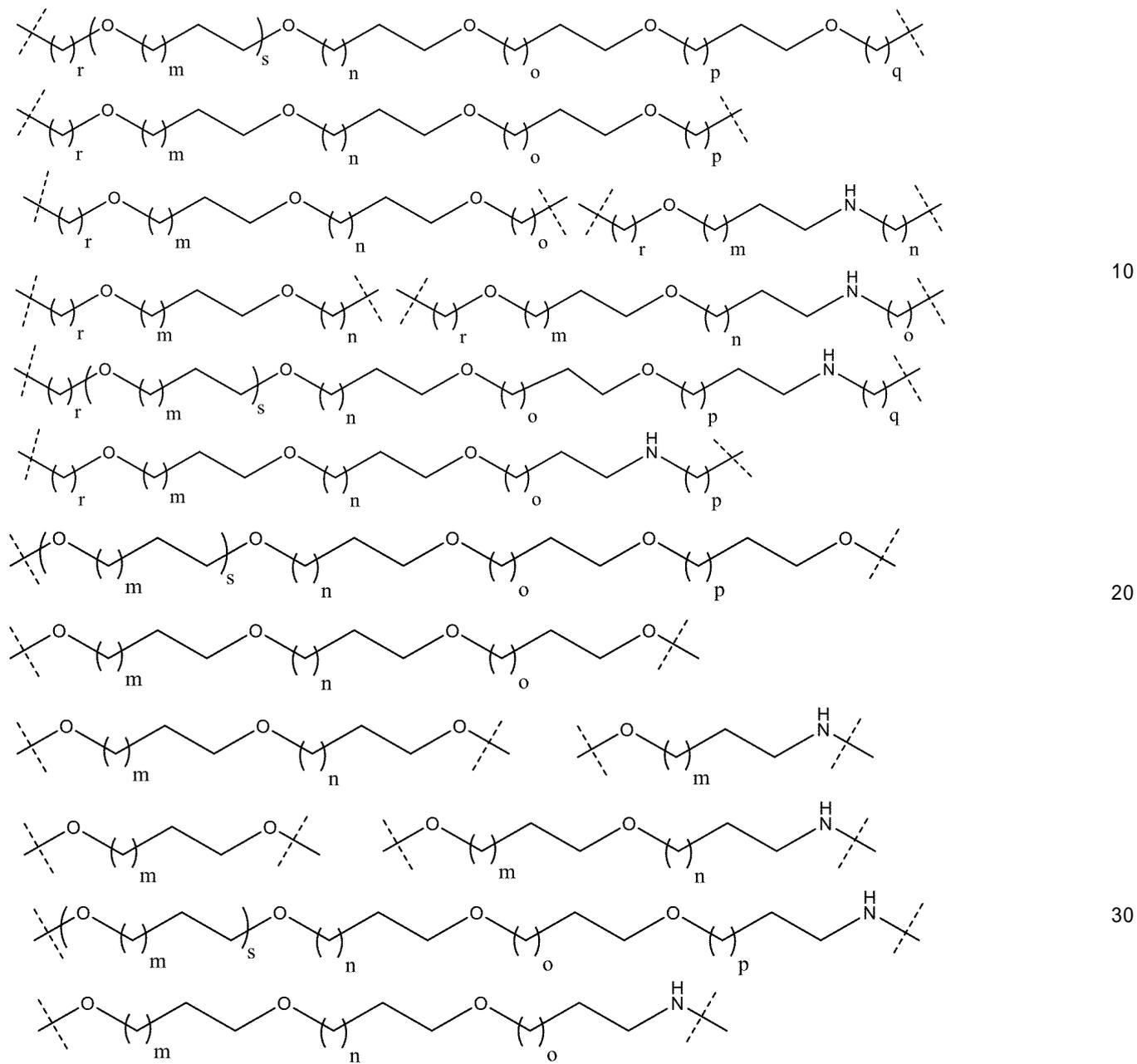


20



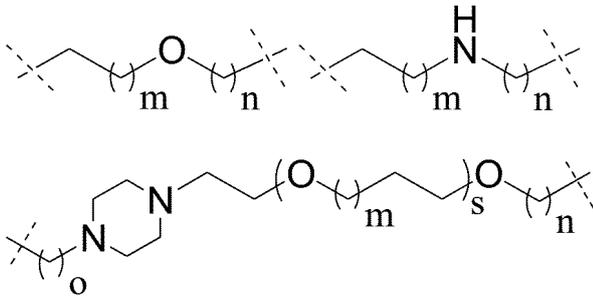
30

【化 5 5 - 2】





## 【化55-4】



10

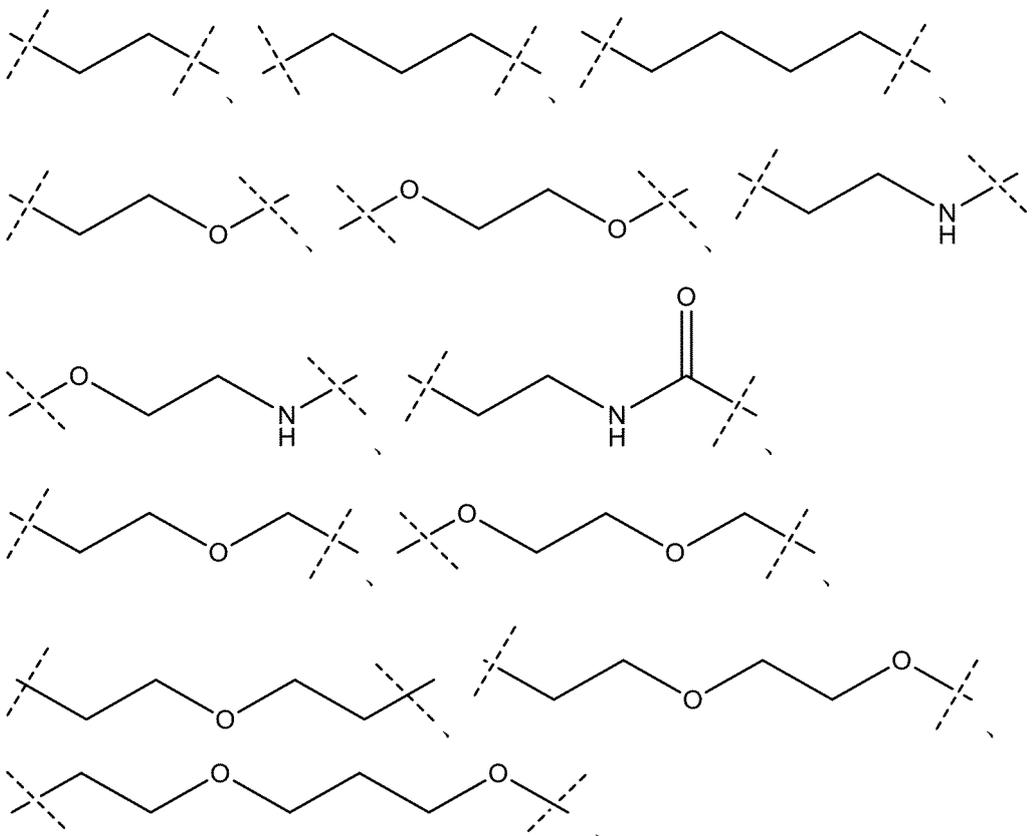
およびC1-C6アルキルからなる群から選択されるか、または  
式中、

前記ヘテロシクロアルキルの\* Nが、前記PTMと共有され、  
各m、n、o、p、q、rおよびsは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8  
、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19および20から選  
択される、請求項1~20のいずれかに記載の二官能性化合物。

## 【請求項23】

前記リンカー(L)の単位A<sup>L</sup>が、

## 【化56-1】

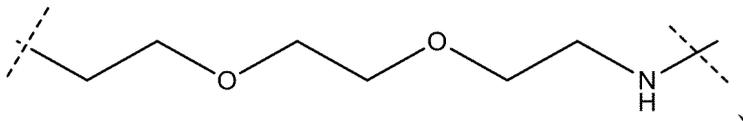
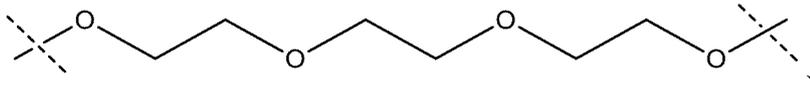
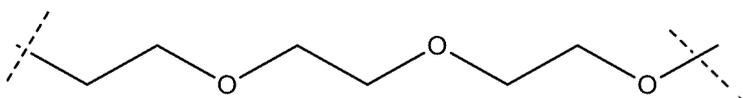
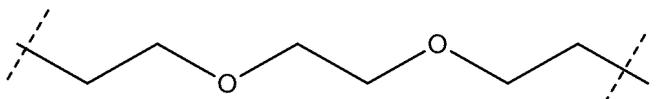
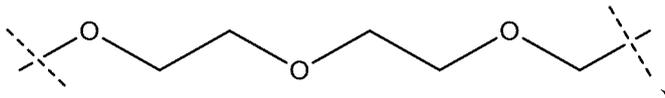
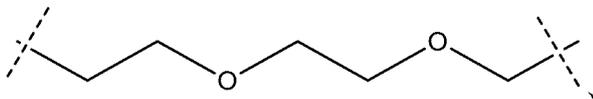
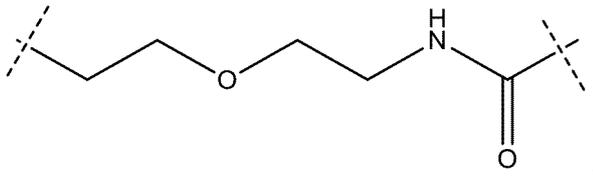
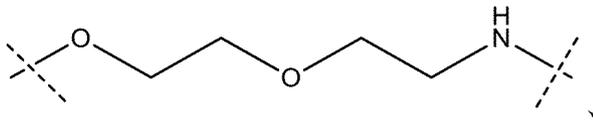
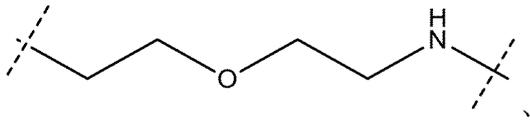
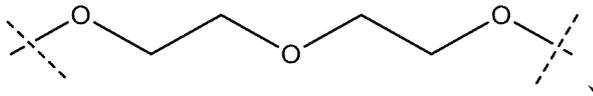
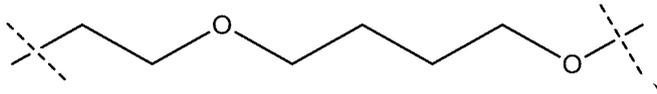


20

30

40

【化 5 6 - 2】



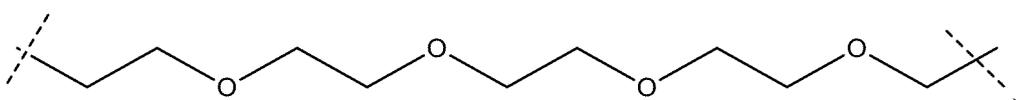
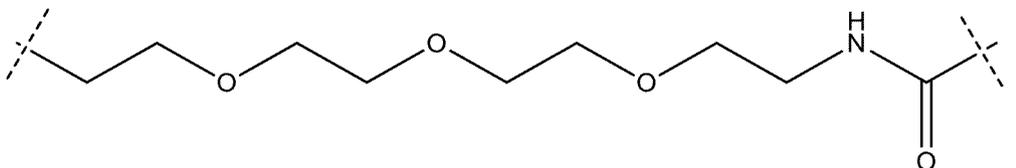
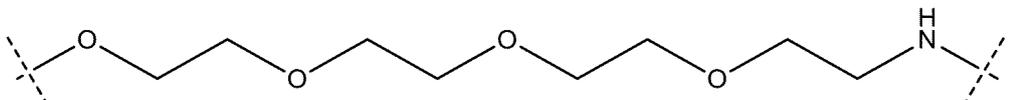
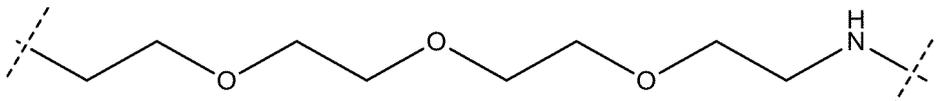
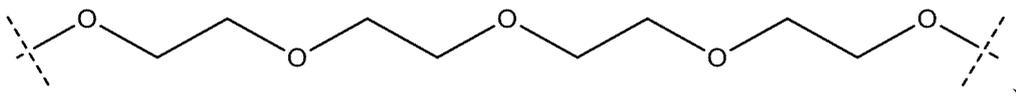
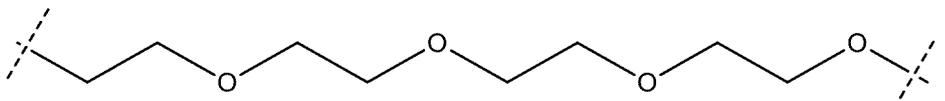
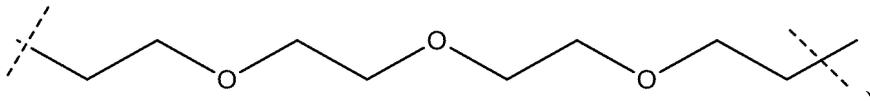
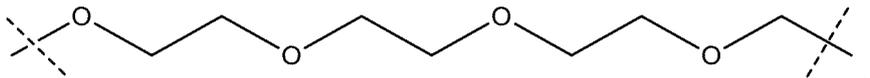
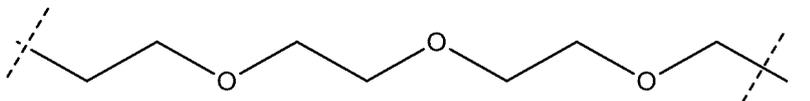
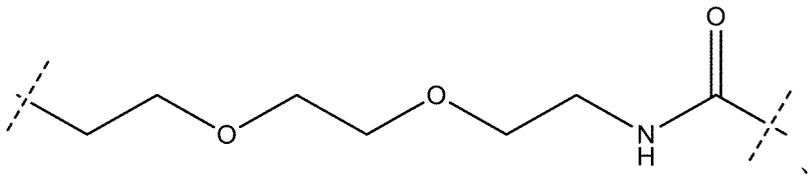
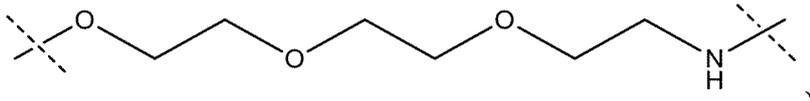
10

20

30

40

【化 5 6 - 3】



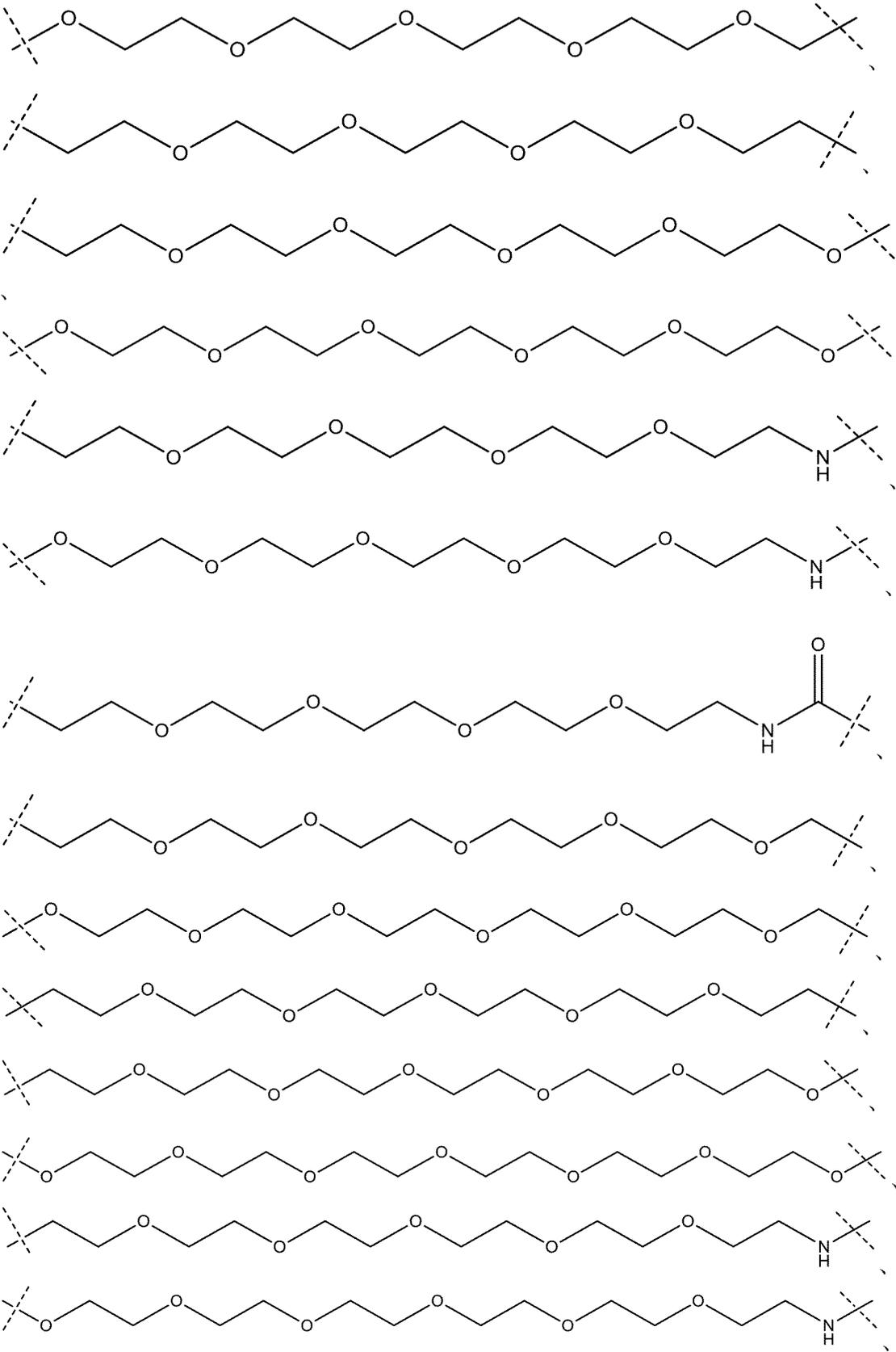
10

20

30

40

【化 5 6 - 4】



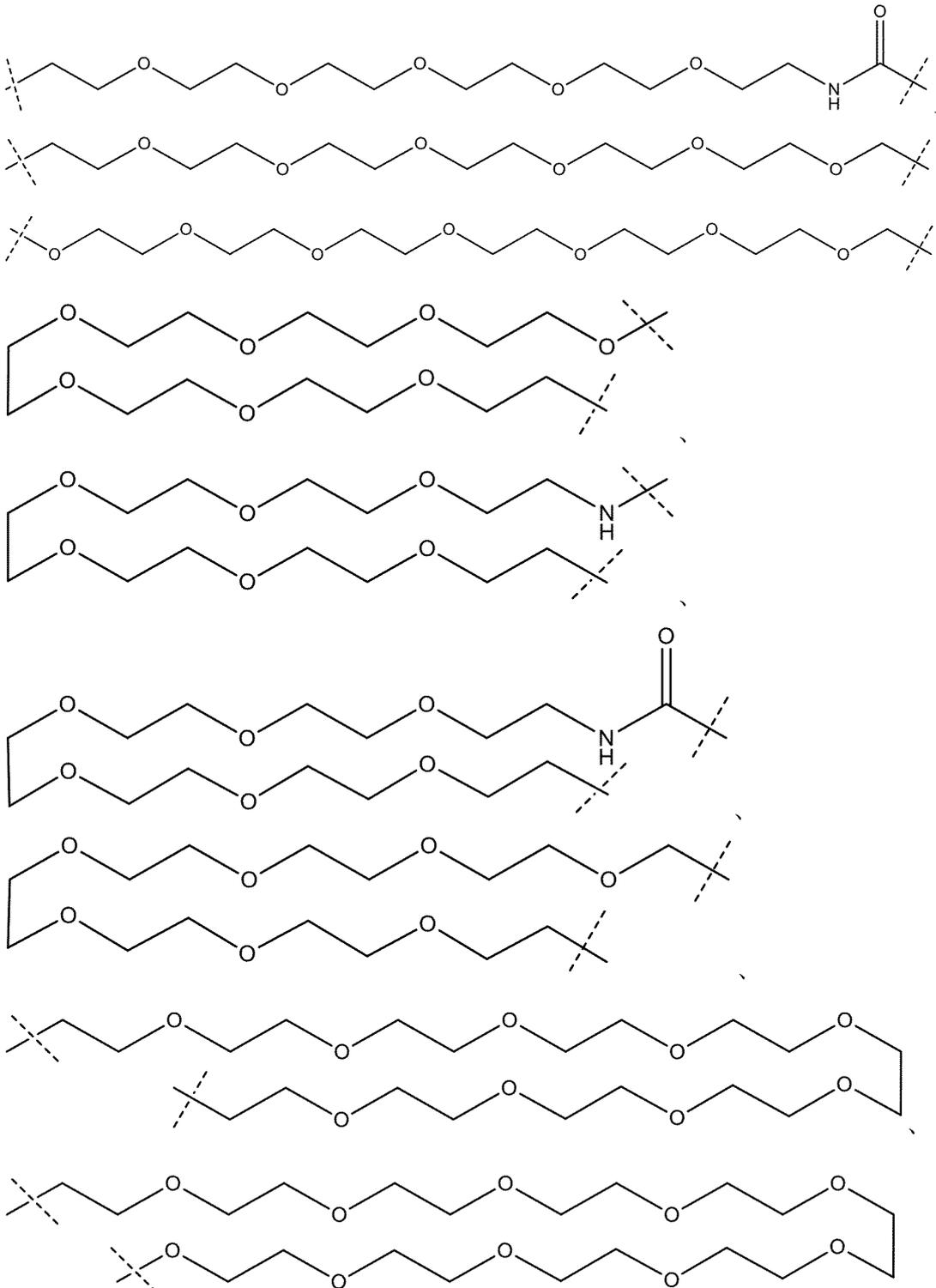
10

20

30

40

【化 5 6 - 5】



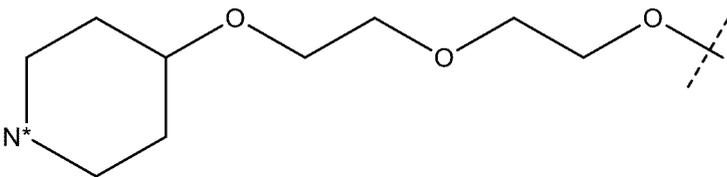
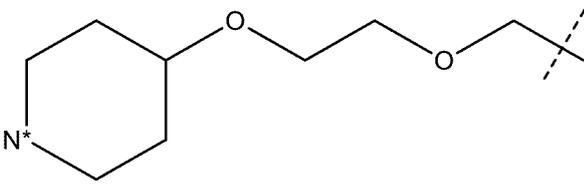
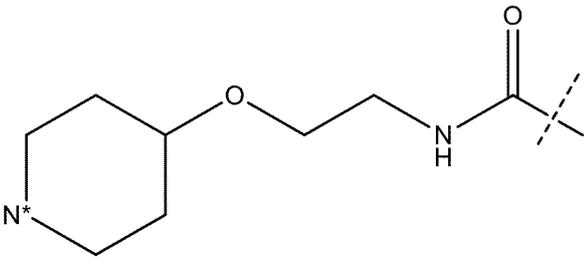
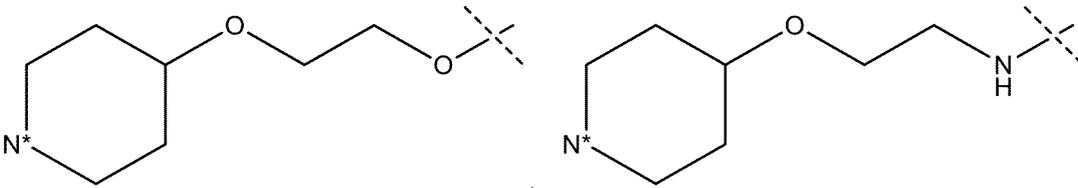
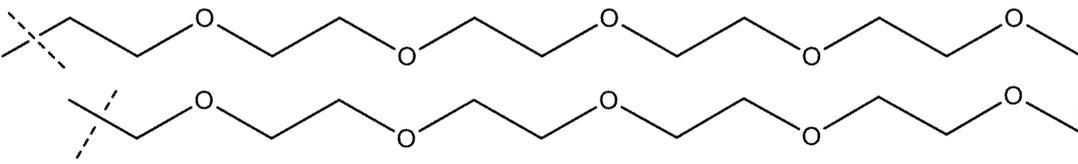
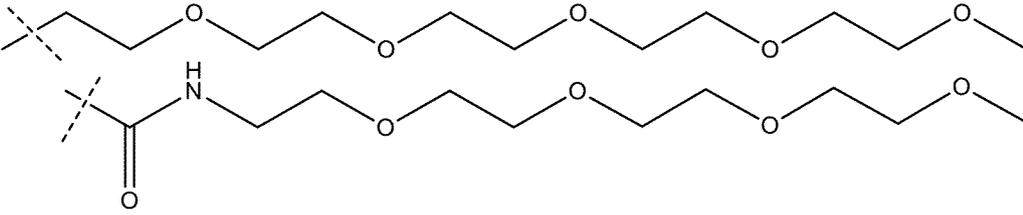
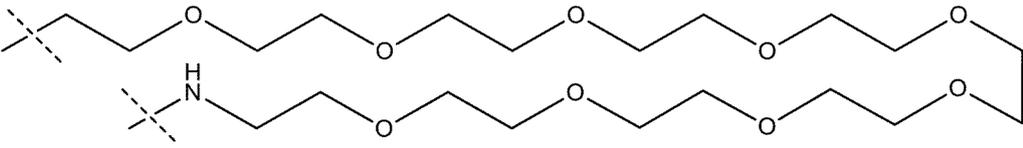
10

20

30

40

【化 5 6 - 6】



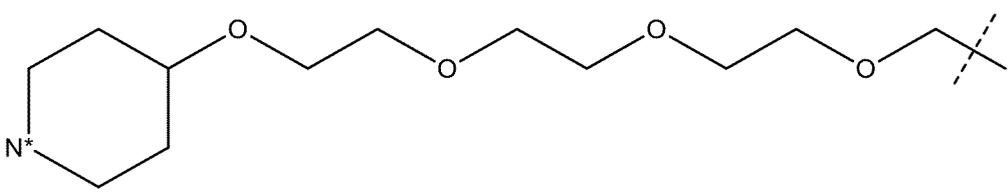
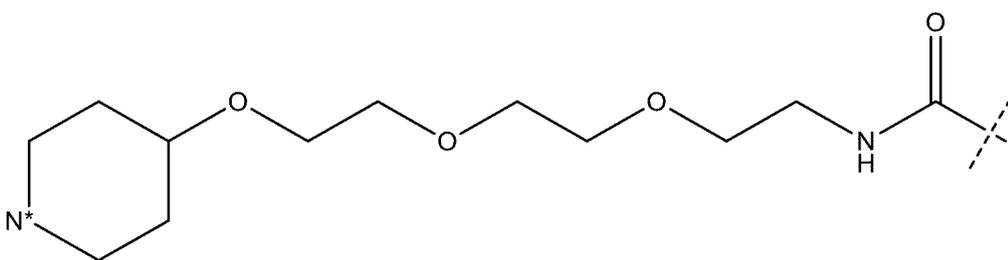
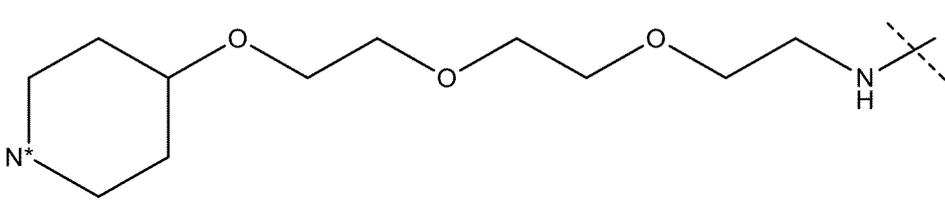
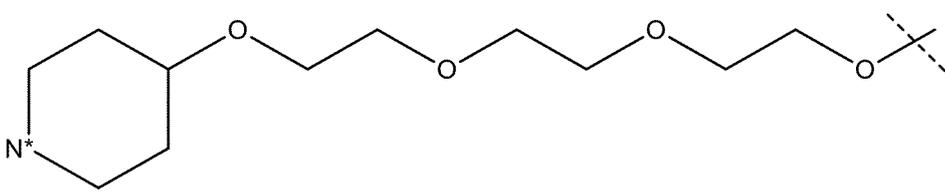
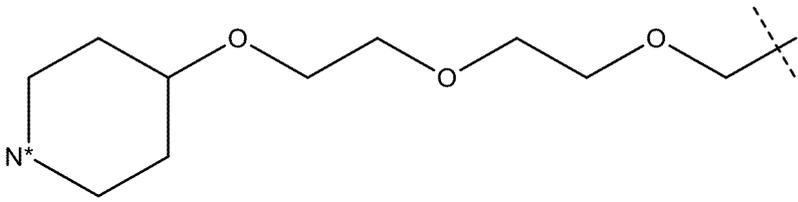
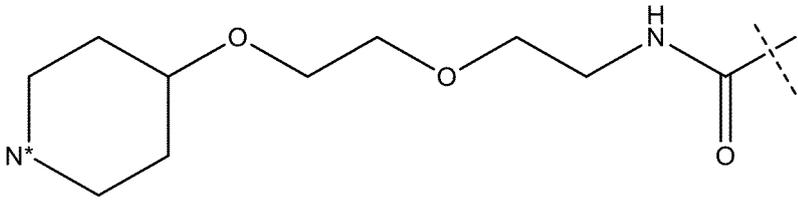
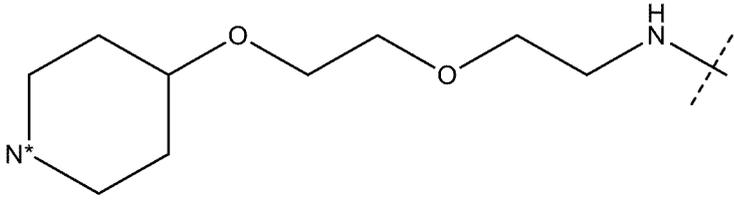
10

20

30

40

【化 5 6 - 7】



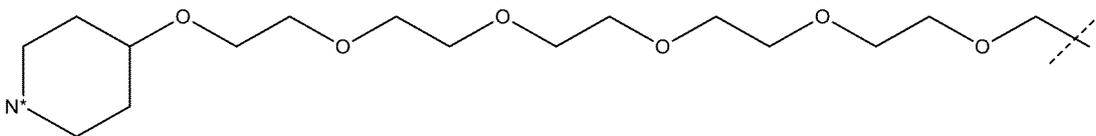
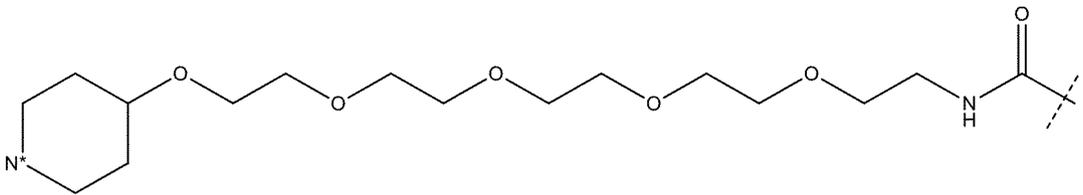
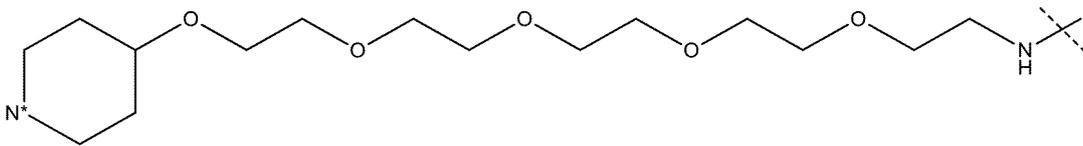
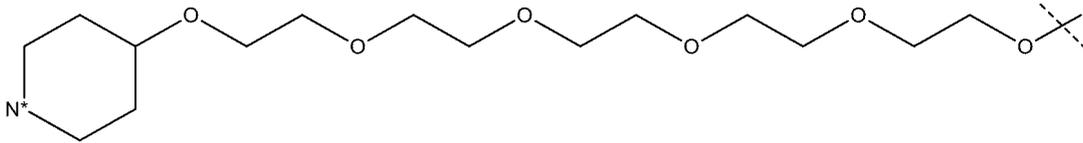
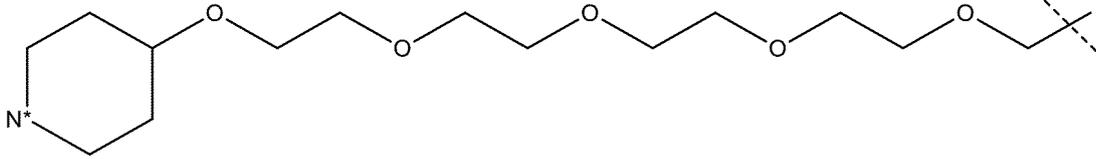
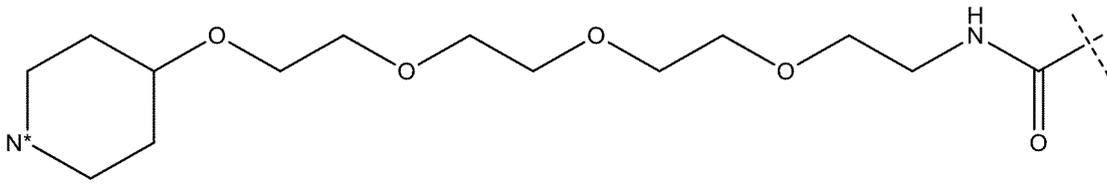
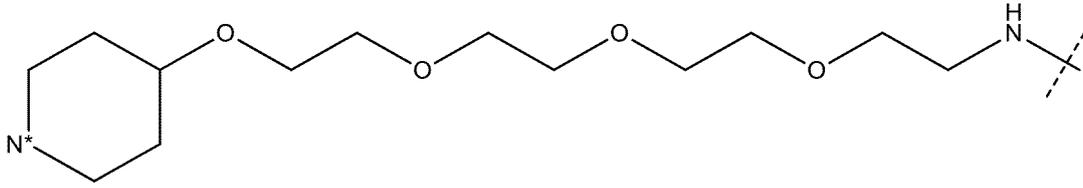
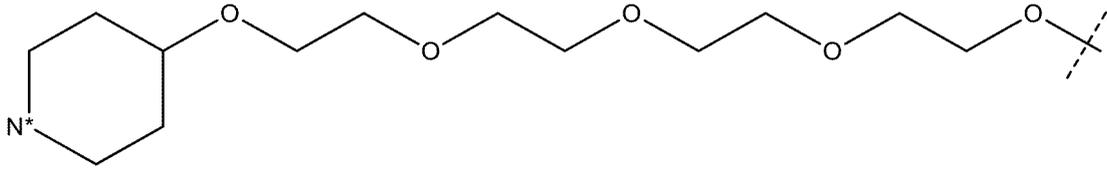
10

20

30

40

【化 5 6 - 8】



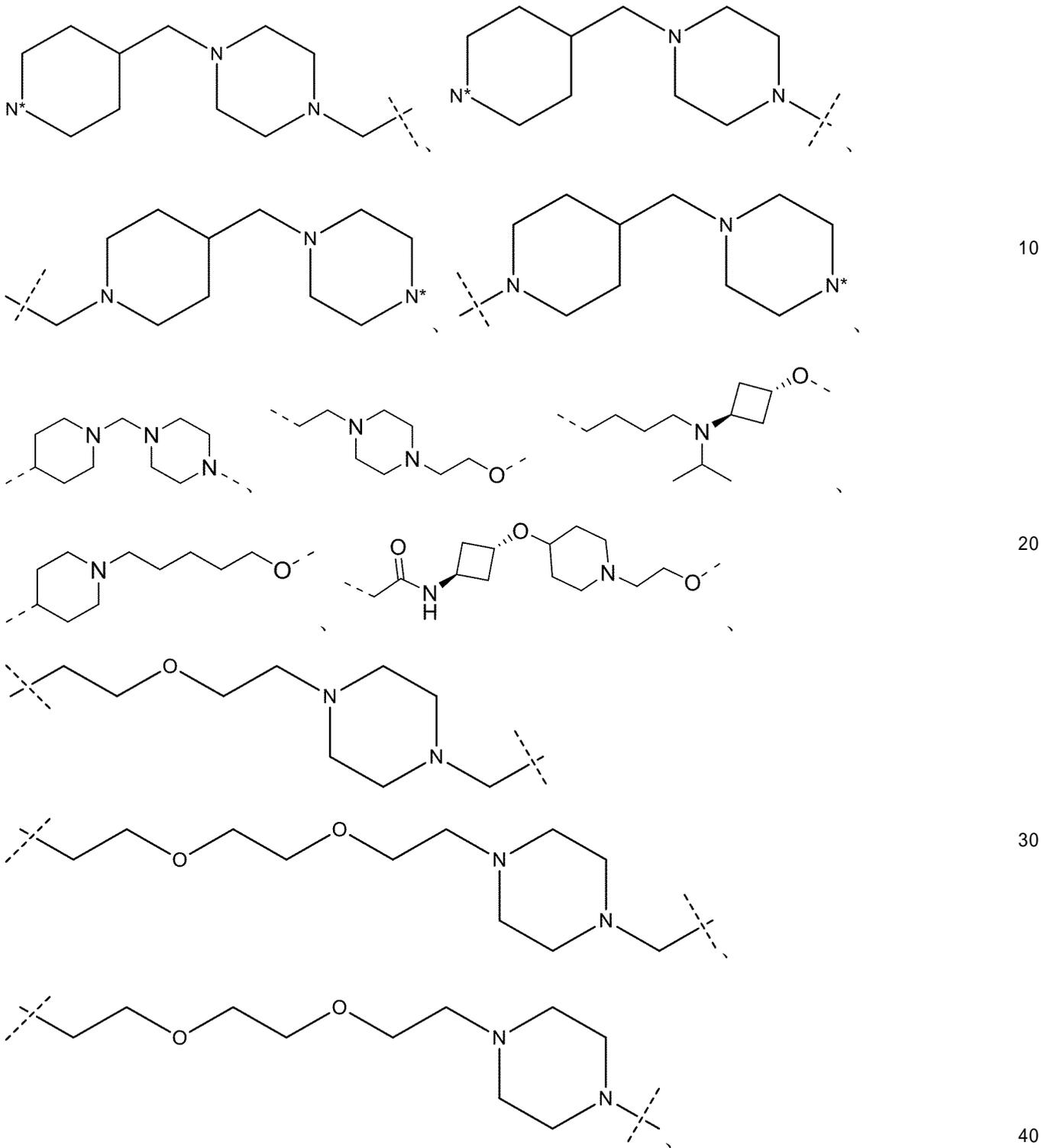
10

20

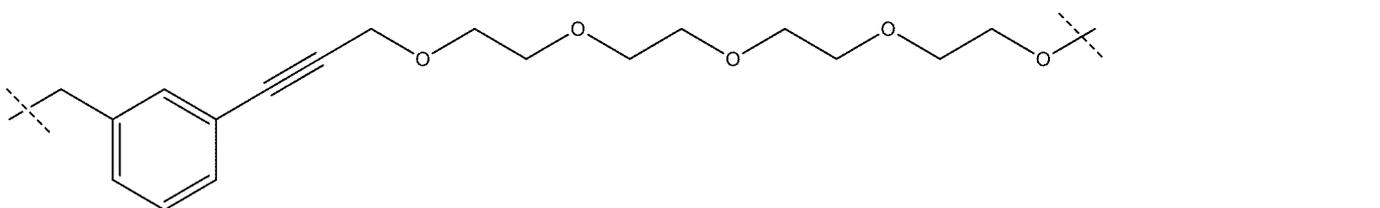
30

40

【化56-9】



【化56-10】



される、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 24】

前記リンカー (L) が、1 ~ 10 個のエチレングリコール単位を含むアリールまたはフェニルで任意に置換されたポリエチレンオキシ基である、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 25】

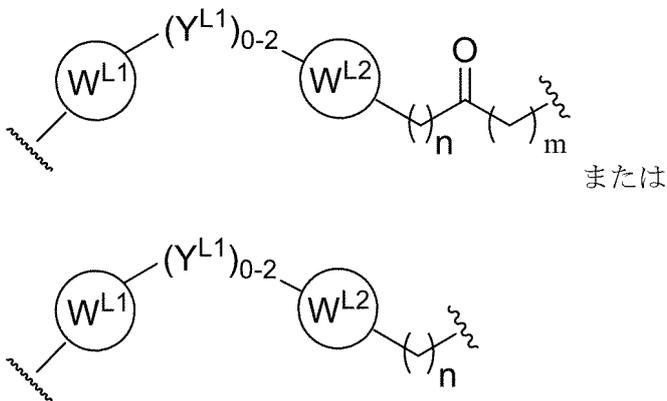
前記リンカーが、任意に置換された  $C_1 - C_{50}$  アルキルであり、各炭素が、(1) 完全な価数になるのに適した数の水素、置換、またはその両方を有する N、S、P もしくは Si 原子から選択されるヘテロ原子、(2) 任意に置換されたシクロアルキルもしくは二環シクロアルキル、(3) 任意に置換されたヘテロシクロアルキルもしくは二環ヘテロシクロアルキル、(4) 任意に置換されたアリール二環アリール、または (5) 任意に置換されたヘテロアリールもしくは二環ヘテロアリールで任意に置換されており、但し、ヘテロ原子 - ヘテロ原子結合が存在しない (例えば、ヘテロ原子が共有結合しておらず、または隣接して位置していない)、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の二官能性化合物。

10

【請求項 26】

前記リンカー (L) が、以下の化学構造：

【化 57】



20

を含み、

式中、

$W^{L1}$  および  $W^{L2}$  は、各々独立して、存在しないか、 $R^Q$  で任意に置換された、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員環であり、各  $R^Q$  は、独立して、H、ハロ、OH、CN、 $CF_3$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルキル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルコキシであるか、または 2 個の  $R^Q$  基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員環系を形成し、

$Y^{L1}$  が、各々独立して、結合、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルキル、および任意に 1 個以上の C 原子が O と置き換わっているもの、または任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルコキシであり、

n が、0 ~ 10 であり、

【化 58】



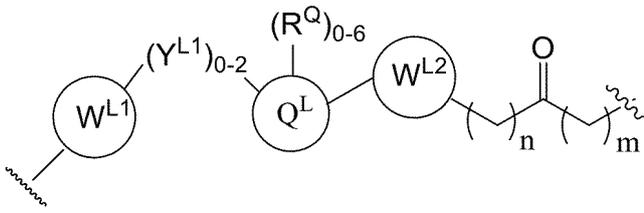
が、前記 PTM または ULM 部分への接続点を示す、請求項 1 ~ 19 のいずれかに記載の二官能性化合物。

【請求項 27】

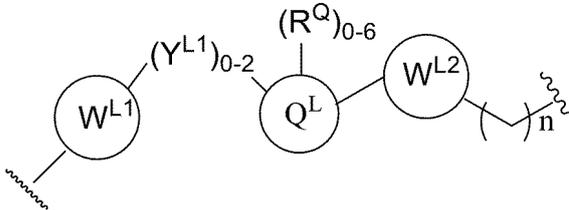
前記リンカー (L) が、以下の化学構造：

40

## 【化59】



または



10

を含み、  
式中、

$W^{L1}$  および  $W^{L2}$  は、各々独立して、存在しないか、アリール、ヘテロアリール、環状、ヘテロ環、 $C_{1-6}$  アルキルおよび任意に1個以上のC原子がOまたはNと置き換わっているもの、 $C_{1-6}$  アルケンおよび任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、 $C_{1-6}$  アルキンおよび任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、二環、ビアリール、ビヘテロアリール、またはビヘテロ環であり、各々が  $R^Q$  で任意に置換されており、各  $R^Q$  が、独立して、H、ハロ、OH、CN、 $CF_3$ 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C-CH_3$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルコキシ、任意に置換された  $OC_{1-3}$  アルキル（例えば、1個以上の-Fによって任意に置換される）、OH、 $NH_2$ 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNであるか、または2個の  $R^Q$  基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~4個のヘテロ原子を有する4~8員環系を形成し、

20

30

$Y^{L1}$  が、各々独立して、結合、 $NR^{YL1}$ 、O、S、 $NR^{YL2}$ 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 $SO_2$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキルおよび任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルコキシ（直鎖、分枝鎖、任意に置換されたもの）、0~4個のヘテロ原子を有する3~6員環の脂環式環または芳香族環であり、

$Q^L$  が、任意に架橋され、任意に0~6個の  $R^Q$  で置換された、0~4個のヘテロ原子を有する3~6員環の脂環式環または芳香環であり、各  $R^Q$  が、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル（直鎖、分枝鎖、1個以上のハロ、 $C_{1-6}$  アルコキシルによって任意に置換されたもの）であるか、または2個の  $R^Q$  基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~2個のヘテロ原子を有する3~8員環系を形成し、

40

$R^{YL1}$ 、 $R^{YL2}$  が、各々独立して、H、OH、1個以上のハロまたは  $C_{1-6}$  アルコキシルで任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキルであるか、または  $R^1$ 、 $R^2$  が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員環系を形成し、

$n$  が、0~10であり、

## 【化60】



が、前記PTMまたはULM部分への接続点を示す、請求項1~19のいずれかに記載の

50

二官能性化合物。

【請求項 28】

(a) 前記 P T M は、表 4、6、8、10 もしくは 12 の化合物、または表 1 の P T M から選択されるか、

(b) 前記 U L M が、表 4、6、8、10 および 12 の化合物、または表 3 の U L M から選択されるか、

(c) 前記リンカー (L) の単位 A<sup>L</sup> は、表 4、6、8、10 の化合物および / または表 2 の L から選択されるか、または

(d) それらの組み合わせ、のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 ~ 20 のいずれかに記載の二官能性化合物。

10

【請求項 29】

前記化合物が、例示的な化合物 1 ~ 249、254 ~ 454 および 458 ~ 573 となる群から選択される、請求項 1 に記載の二官能性化合物。

【請求項 30】

有効量の請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の二官能性化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、組成物。

【請求項 31】

前記組成物が、さらなる生体活性薬剤または請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の別の二官能性化合物のうちの少なくとも 1 つをさらに含む、請求項 30 に記載の組成物。

20

【請求項 32】

前記さらなる生体活性薬剤が、抗癌剤 (例えば、表皮成長因子受容体阻害剤) である、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

対象における疾患または障害を治療するための、薬学的に許容される担体と、有効量の請求項 1 ~ 29 のいずれかに記載の少なくとも 1 つの化合物と、を含む組成物であって、方法が、前記組成物を、疾患または障害を治療することが必要な対象に投与することを含み、前記化合物が、前記疾患または障害の少なくとも 1 つの症状を治療または改善するのに有効である、組成物。

【請求項 34】

前記疾患または障害が、K R a s の蓄積、凝集、過剰活性化、またはそれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つに関連する、請求項 33 に記載の組成物。

30

【請求項 35】

前記疾患または障害が、K R a s の前記蓄積、凝集および / または過剰活性化に関連する癌である、請求項 33 または 34 に記載の組成物。

【請求項 36】

前記疾患または障害が、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病および乳癌である、請求項 34 または 35 に記載の組成物。

【請求項 37】

前記疾患または障害が、膵臓癌、結腸癌、肺癌、非小細胞肺癌である、請求項 34 ~ 36 のいずれかに記載の組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本開示は、2018年4月4日に出願された MODULATORS OF PROTEOLYSIS AND ASSOCIATED METHODS OF USE という名称の米国仮出願第 62 / 652 , 676 号に対する優先権を主張し、その内容は、あらゆる目的のために参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

50

## 参照による組み込み

2016年8月5日に出願され、出願公開番号第2017/0065719号として公開された米国特許出願番号第15/230,354号、および2016年7月11日に出願され、米国特許出願公開番号第2017/0008904号として公開された米国特許出願第15/206,497号、および2016年7月13日に出願され、米国特許出願公開番号第2017/0037004号として公開された米国特許出願第15/209,648号、および2017年10月11日に出願され、米国特許出願公開番号第2018/0099940号として公開された米国特許出願番号第15/730,728号、および2015年4月14日に出願され、米国特許出願公開番号第2015/0291562として公開された米国特許出願番号第14/686,640号、および2015年7月6日に出願され、米国特許出願公開番号第2016/0058872号として公開された米国特許出願番号第14/792,414号、および2014年7月11日に出願され、米国特許出願公開番号第2014/0356322号として公開された米国特許出願番号第14/371,956号、および2016年3月18日に出願され、米国特許出願公開番号第2016/0272639号として公開された米国特許出願番号第15/074,820号、および2018年1月31日に出願され、米国特許出願公開番号第2018/0215731 A1号として公開された米国仮特許出願番号第15/885,671号、および2016年3月18日に出願され、国際特許公開番号第WO2016/149668号として公開された国際特許出願第PCT/US2016/023258号は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。さらに、引用される全ての参考文献の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

20

## 【0002】

本説明は、標的タンパク質結合部分とE3ユビキチンリガーゼ結合部分とを含む二官能性化合物、および関連する使用方法を提供する。二官能性化合物は、標的化ユビキチン化の調節因子として、特に、本開示による二官能性化合物によって分解および/または他の様式で阻害される、変異体または機能獲得型KRAsなどのKirsten ras肉腫タンパク質(KRASまたはKRAS)に関して有用である。

## 【背景技術】

## 【0003】

ほとんどの小分子薬物は、厳密かつ明確に定義されたポケットで酵素または受容体に結合する。一方、タンパク質-タンパク質相互作用は、それらの大きな接触面および関係する浅い溝または平坦な界面のために、小分子を使用して標的化することが悪名高いほどに困難である。E3ユビキチンリガーゼ(そのうち数百個がヒトにおいて既知である)は、ユビキチン化に対する基質特異性を付与し、ひいては、ある特定のタンパク質基質に対するそれらの特異性のために、一般的なプロテアソーム阻害剤よりも魅力的な治療標的である。E3リガーゼのリガンドの開発は、それらがタンパク質-タンパク質相互作用を妨害しなければならないという事実の部分的に起因して、困難であることが証明されている。しかしながら、最近の開発は、これらのリガーゼに結合する特異的リガンドを提供している。例えば、第1の小分子E3リガーゼ阻害剤であるナトリンの発見以来、追加の化合物がE3リガーゼを標的化することが報告されているが、この分野は未開発のままである。例えば、第1の小分子E3リガーゼマウス二重微小染色体2相同体(MDM2)阻害剤であるナトリンの発見以来、追加の化合物が標的MDM2(すなわち、ヒト二重微小染色体2またはHDM2)E3リガーゼ(J. Di, et al. Current Cancer Drug Targets (2011), 11(8), 987-994)を標的化することが報告されている。

30

40

## 【0004】

エキサイティングな治療可能性を有するあるE3リガーゼは、これもまたエロンギンBおよびC、Cul2、ならびにRbx1からなるE3リガーゼ複合体VCBの基質認識サブユニットである、フォンヒッペル・リングウ(VHL)腫瘍抑制因子である。VHLの一次基質は、低酸素レベルに応じて血管内皮細胞増殖因子VEGFおよび赤血球誘発サイ

50

トカインエリスロポエチンなどの遺伝子を上方制御する転写因子である、低酸素誘導因子 1 (HIF-1) である。E3 リガーゼの基質認識サブユニットへのフォンヒッペル・リンダウ (VHL) の第 1 の小分子リガンドを生成し、結晶構造を得て、化合物が VHL の主要基質である転写因子 HIF-1 の結合モードを模倣することを確認した。

#### 【0005】

セレブロンは、ヒトにおいて、CRBN 遺伝子によってコードされるタンパク質である。CRBN オルソログは、植物からヒトまで高度に保存されており、その生理学的重要性を強調している。セレブロンは、損傷した DNA 結合タンパク質 1 (DDB1)、カリン-4A (CUL4A)、およびカリン 1 の調節因子 (ROC1) と共に E3 ユビキチンリガーゼ複合体を形成する。この複合体は、多数の他のタンパク質をユビキチン化させる。完全に解明されている機構ではないが、ある機構を介して、標的タンパク質のセレブロンユビキチン化は、線維芽細胞成長因子 8 (FGF8) および線維芽細胞成長因子 10 (FGF10) のレベルを増加させる。FGF8 は同様に、肢および耳胞の形成などの多数の発生過程を制御する。正味の結果は、このユビキチンリガーゼ複合体が、胚における四肢の成長にとって重要であることである。セレブロン不存在下では、DDB1 は、DNA 損傷結合タンパク質として機能する DDB2 と共に複合体を形成する。

10

#### 【0006】

アポトーシスタンパク質の阻害剤 (IAP) は、アポトーシス、すなわち細胞死の抑制に関与するタンパク質ファミリーである。ヒト IAP ファミリーは、8 個のメンバーを含み、多くの他の生物は、IAP ホモログを含有する。IAP は、基質を認識し、それらのユビキチン化を促進する、E3 リガーゼ特異的ドメインおよびバキュロウイルス IAP 反復 (BIR) ドメインを含有する。IAP は、ユビキチン化を促進し、カスパーゼに直接結合し、阻害することができる。カスパーゼは、アポトーシスを実装するプロテアーゼ (例えば、カスパーゼ-3、カスパーゼ-7 およびカスパーゼ-9 (caspase-9)) である。したがって、カスパーゼの結合を通して、IAP は、細胞死を阻害する。しかしながら、アポトーシス促進性の刺激は、ミトコンドリアタンパク質 DIABLO (カスパーゼの第 2 のミトコンドリア由来活性化剤、または SMAC としても知られる) および HTRA2 (Omi としても知られる) の放出を引き起こし得る。DIABLO および HTRA2 の結合は、IAP 活性を遮断するようである。

20

#### 【0007】

SMAC は、XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Brucee およびサイピンを含む本質的に全ての既知の IAP と相互作用する。成熟 SMAC の最初の 4 つのアミノ酸 (AVPI) は、IAP の一部に結合し、これは、IAP の抗アポトーシス効果を遮断するために不可欠であると考えられる。

30

#### 【0008】

米国特許出願公開第 2015/0291562 号および同第 2014/0356322 号 (参照により本明細書に組み込まれる) に記載されるものなどの二官能性化合物は、分解のために E3 ユビキチンリガーゼに内因性タンパク質を動員するように機能する。具体的には、これらの刊行物は、二官能性化合物によって次いで分解および/またはあるいは阻害される、様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の標的化されたユビキチン化の調節因子として有用性を見出す、二官能性またはタンパク質分解標的化キメラ (PROTAC) 化合物を記載する。

40

#### 【0009】

Kirsten ラット肉腫 (KRAS) 遺伝子は、小さな GTPase シグナル伝達タンパク質である Ras をコードする癌遺伝子である。Ras タンパク質は、形質膜と会合し、細胞内応答に対する細胞外シグナルの形質導入におけるスイッチとして機能し、それによって、例えば、細胞分裂を制御する。KRAS 遺伝子の多数の活性化または機能獲得突然変異が知られており、実際、KRAS は、癌において最も頻繁に突然変異する遺伝子である。機能獲得 KRAS 変異は、例えば、膵臓癌 (80% を超える)、結腸癌 (約 40~50%)、肺癌 (約 30~50%)、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子

50

宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病および乳癌を含む、全てのヒト癌の約30%に見出される。これらの活性化変異は、KRASが活性状態と非活性状態とを切り替える能力を損なわせる。様々な癌の開始、維持、進行および転移において、変異体KRASの重要な役割が確立されており、変異は、例えば、表皮成長因子受容体を標的とする療法を含む化学療法および生物学的療法に対する予後不良および耐性の増加と相関関係にあることが多い。しかしながら、癌におけるその重要な役割および高い罹患率にもかかわらず、この癌遺伝子を直接標的とする有効な療法が存在せず、それが「創薬困難である」とみなされることにつながる。

【0010】

したがって、KRAS、例えば、機能獲得KRAS変異体（すなわち、機能獲得変異を有するKRAS）の過剰発現、凝集、および/または過剰活性化（例えば、活性KRASの凝集）に関連する疾患の有効な治療が当該技術分野で依然として必要である。しかしながら、非特異的な効果と、変異体RASを標的とし、これを制御することができないことが、依然として効果的な治療の発展の障害である。したがって、KRASを標的とし、VHL、セレブロン、MDM2およびIAPの基質特異性を活用または増強する低分子治療剤は、非常に有用であろう。

【発明の概要】

【0011】

本開示は、内因性タンパク質を分解のためにE3ユビキチンリガーゼに動員するように機能する二官能性化合物、およびその使用方法を説明する。具体的には、本開示は、本明細書に記載される二官能性化合物によって次いで分解および/またはあるいは阻害される、様々なポリペプチドおよび他のタンパク質の標的化されたユビキチン化の調節因子として有用性を見出す、二官能性またはタンパク質分解標的化キメラ（PROTAC）化合物を提供する。本明細書に提供される化合物の利点は、実質的に任意のタンパク質クラスまたはファミリーからの標的ポリペプチドの分解/阻害と一致して、広範な薬理活性が可能であることである。加えて、本説明は、例えば、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病、及び乳癌などの癌などの疾患状態の治療または改善のために有効量の本明細書に記載される化合物を使用する方法を提供する。

【0012】

したがって、一態様では、本開示は、E3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、E3ユビキチンリガーゼのリガンドまたは「ULM」基）と、標的タンパク質（すなわち、タンパク質/ポリペプチド標的化リガンドまたは「PTM」基）に結合する部分とを含む、二官能性またはPROTAC化合物を提供し、これにより、標的タンパク質/ポリペプチド（例えば、カーステンラット肉腫タンパク質（KRASもしくはKRAS）および/またはKRAS<sup>G12C</sup>などの変異型KRAS）がユビキチンリガーゼに近接して配置され、そのタンパク質の分解（および阻害）をもたらす。好ましい実施形態では、ULM（ユビキチン化リガーゼ調節因子）は、フォンヒッペル・リンダウE3ユビキチンリガーゼ（VHL）結合部分（VLM）、またはセレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（CLM）、またはマウス二重微小染色体2相同体（MDM2）E3ユビキチンリガーゼ（VHL）結合部分（MLM）、またはIAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分（すなわち、「ILM」）であり得る例えば、二官能性化合物の構造は、以下のように示すことができる。

【0013】

【化1】



【0014】

本明細書に例示されるPTMおよびULM部分（例えば、VLM、CLM、MLM、ま

10

20

30

40

50

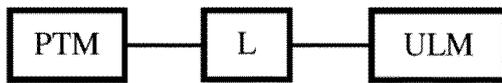
たは I L M ) のそれぞれの位置、ならびにそれらの数は、例としてのみ提供され、化合物をいかなる方法でも制限することを意図するものではない。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される二官能性化合物は、それぞれの官能性部分の数および位置が所望のとおり変化することができるように合成することができる。

【 0 0 1 5 】

特定の実施形態では、二官能性化合物は、化学リンカー ( 「 L 」 ) をさらに含む。この例では、二官能性化合物の構造は、以下のように示すことができ、

【 0 0 1 6 】

【 化 2 】



10

【 0 0 1 7 】

式中、 P T M は、タンパク質 / ポリペプチド標的化部分であり、 L は、リンカー、例えば、 P T M を U L M に接続する結合または化学基であり、 U L M は、 I A P E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 ( I L M )、またはフォンヒッペル・リングウ E 3 ユビキチンリガーゼ ( V H L ) 結合部分 ( V L M )、またはセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 ( C L M )、またはマウス二重微小 2 ホモログ ( M D M 2 ) E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分 ( M L M ) である。

【 0 0 1 8 】

20

例えば、二官能性化合物の構造は、以下のように示すことができ、

【 0 0 1 9 】

【 化 3 】



【 0 0 2 0 】

式中、 P T M は、タンパク質 / ポリペプチド標的化部分であり、「 L 」は、 P T M と、 V L M、 C L M、 M L M、 I L M、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも 1 つとを接続するリンカー (例えば、結合または化学連結基) であり、 V L M は、 V H L E 3 リガーゼに結合するフォンヒッペル・リングウ E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、 C L M は、セレブロンに結合するセレブロン E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、 M L M は、 M D M 2 に結合する M D M 2 E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分であり、 I L M は、 I A P に結合する I A P 結合部分である。

30

【 0 0 2 1 】

特定の好ましい実施形態では、 I L M は、 A V P I テトラペプチドフラグメントである。したがって、特定のさらなる実施形態では、二官能性化合物の I L M は、それぞれ、アミノ酸アラニン ( A )、バリン ( V )、プロリン ( P ) およびイソロイシン ( I ) またはそれらの非天然模倣物を含む。さらなる実施形態では、 A V P I テトラペプチドフラグメントのアミノ酸は、アミド結合 (すなわち、 - C ( O ) N H - または - N H C ( O ) - )

40

【 0 0 2 2 】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、複数の独立して選択される U L M、複数の P T M、複数の化学リンカー、またはこれらの組み合わせを含む。

【 0 0 2 3 】

特定の実施形態では、 I L M は、本明細書に記載されるものなどの化学部分を含む。

追加の実施形態では、 V L M は、ヒドロキシプロリンまたはその誘導体であり得る。さらに、他の企図される V L M は、上記に考察されるように、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 0 2 2 5 2 3 号に含まれる。

【 0 0 2 4 】

50

一実施形態では、CLMは、イミド、チオイミド、アミドまたはチオアミドに由来する化学基を含む。特定の実施形態では、化学基は、フタルイミド基、またはその類似体もしくは誘導体である。特定の実施形態では、CLMは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの等配電子体、またはそれらの誘導体である。他の想定されるCLMは、その全体が本明細書に組み込まれる米国特許出願公開番号第2015/0291562号に記載される。

【0025】

特定の実施形態では、MLMは、ヌトリンまたはその誘導体であってもよい。さらに、他の想定されるMLMは、上述のその全体が本明細書に組み込まれる、2016年7月11日に出願され、米国特許出願公開第2017/0008904号として公開される、米国特許出願第15/206,497号に含まれる。特定のさらなる実施形態では、二官能性化合物のMLMは、置換イミダゾリン、置換スピロ-インドリノン、置換ピロリジン、置換ペペリジノン、置換モルホリノン、置換ピロロピリミジン、置換イミダゾロピリジン、置換チアゾロイミダゾリン、置換ピロロピロリジノンおよび置換イソキノリノンなどの化学部分を含む。

10

【0026】

さらなる実施形態では、MLMは、シス配置またはトランス配置として位置決めされた隣接ビス-アリアル置換を有する、上述のコア構造を含む。

【0027】

ある特定の実施形態では、「L」は、結合である。追加の実施形態では、リンカー「L」は、1~20の範囲の線形非水素原子数を有するコネクタである。コネクタ「L」は、エーテル、アミド、アルカン、アルケン、アルキン、ケトン、ヒドロキシル、カルボン酸、チオエーテル、スルホキシド、およびスルホンなどの官能基を含有することができるが、これらに限定されない。リンカーは、芳香族、複素芳香族、環式、二環式、および三環式部分を含有することができる。Cl、F、Br、およびIなどのハロゲンでの置換は、リンカーに含めることができる。フッ素置換の場合、単一または複数のフッ素を含むことができる。

20

【0028】

ある特定の実施形態では、VLMは、トランス-3-ヒドロキシプロリンの誘導体であり、トランス-3-ヒドロキシプロリン中の窒素およびカルボン酸の両方が、アミドとして官能化される。

30

【0029】

特定の実施形態では、CLMは、ペペリジン-2,6-ジオンの誘導体であり、ペペリジン-2,6-ジオンは、3位で置換されてもよく、3-置換は、C-N結合またはC-C結合としての結合を有する二環式ヘテロ芳香族であってもよい。CLMの例は、限定されないが、ポマリドミド、レナリドミドおよびサリドマイド、ならびにそれらの誘導体であってもよい。

【0030】

追加の態様では、本説明は、有効量の明細書に記載される化合物またはその塩形態、および薬学的に許容される担体を含む、治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物におけるタンパク質分解および/または阻害を調節し、分解/阻害されたタンパク質によって調節される疾患状態または状態を治療または改善するために使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される治療組成物を使用して、疾患、例えば、癌(膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、または非小細胞肺癌など)の治療または改善のために、目的のタンパク質の分解をもたらす。さらに別の態様では、本開示は、細胞内の標的タンパク質をユビキチン化/分解する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、本明細書に別途記載されるように、好ましくはリンカー部分を介して結合されるILMおよびPTM、PTMおよびVLM、またはPTMおよびCLM、PTMおよびMLMを含む、本明細書に記載される二官能性化合物を投与することを含み、VLM/ILM/CLM/MLMは、分解のためにPTMに結合する

40

50

タンパク質を標的化するために、リンカーを介してPTMに結合される。同様に、PTMは、分解のためにタンパク質またはポリペプチドを標的化するために、リンカーを介してVLMまたはCLMまたはMLMまたはILMに結合され得る。標的タンパク質の分解は、標的タンパク質がE3ユビキチンリガーゼに近接して配置される場合に生じ、したがって、標的タンパク質の効果の分解/阻害およびタンパク質レベルの制御をもたらす。本開示によって提供されるタンパク質レベルの制御は、患者の細胞内のタンパク質のレベルを低下させることによって、標的タンパク質によって調節される、疾患状態または状態の治療を提供する。

【0031】

さらに別の態様では、本説明は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物における疾患、障害、またはそれらの症状を治療または改善するための方法を提供し、方法は、有効量、例えば、治療有効量の、本明細書に記載される化合物またはその塩形態、および薬学的に許容される担体を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、組成物は、対象における疾患、障害、またはそれらの症状を治療または改善するのに有効である。

10

【0032】

別の態様では、本説明は、本開示に従う化合物を使用して、生体系における目的のタンパク質の分解の効果を特定するための方法を提供する。

【0033】

前述の一般的な有用性領域は、例としてのみ与えられ、本開示および添付の特許請求の範囲の範囲を限定することを意図するものではない。本開示の組成物、方法、およびプロセスに関連する追加の目的および利点は、本発明の特許請求の範囲、説明、および実施例に照らして、当業者によって理解されるであろう。例えば、本開示の様々な態様および実施形態は、多数の組み合わせで利用され得、これらのすべては、本説明によって明示的に企図される。これらの追加の態様および実施形態は、本開示の範囲内に明示的に含まれる。本開示の背景を例示するために、および特定の場合に、実施に関してさらなる詳細を提供するために本明細書に使用される刊行物および他の材料が、参照により組み込まれる。

20

【0034】

本明細書に組み込まれ、本明細書の一部を形成する添付の図面は、本開示のいくつかの実施形態を例示し、本説明とともに、本開示の原理を説明する役割を果たす。図面は、本開示の一実施形態を例示する目的のみのためであり、本開示を限定するものと解釈されるべきではない。本開示のさらなる目的、特徴、および利点は、本開示の例示的な実施形態を示す添付の図面と併せて以下の発明を実施するための形態から明らかになるであろう。

30

【図面の簡単な説明】

【0035】

【図1A】PROTAC機能のための一般原理の図である。(A)例示的なPROTACは、タンパク質標的化部分(PTM;濃い色合いの長方形)、ユビキチンリガーゼ結合部分(ULM;薄い色合いの三角形)、および任意に、PTMをULMにカップリングまたはテザリングするリンカー部分(L;黒線)を含む。(B)本明細書に記載されるPROTACの機能的使用を例示する。簡潔には、ULMは、特定のE3ユビキチンリガーゼを認識し、それに結合し、PTMは、それをE3ユビキチンリガーゼに近接させる標的タンパク質に結合し、それを動員する。典型的には、E3ユビキチンリガーゼは、E2ユビキチン共役タンパク質と複合体化され、単独で、またはE2タンパク質を介してのいずれかで、イソペプチド結合を介した標的タンパク質上のリジンへのユビキチン(濃い円)の結合を触媒する。次いで、ポリユビキチン化タンパク質(最右)は、細胞のプロテオソーム機構による分解のために標的化される。

40

【図1B】PROTAC機能のための一般原理の図である。(A)例示的なPROTACは、タンパク質標的化部分(PTM;濃い色合いの長方形)、ユビキチンリガーゼ結合部分(ULM;薄い色合いの三角形)、および任意に、PTMをULMにカップリングまたはテザリングするリンカー部分(L;黒線)を含む。(B)本明細書に記載されるPRO

50

T A Cの機能的使用を例示する。簡潔には、U L Mは、特定のE 3ユビキチンリガーゼを認識し、それに結合し、P T Mは、それをE 3ユビキチンリガーゼに近接させる標的タンパク質に結合し、それを動員する。典型的には、E 3ユビキチンリガーゼは、E 2ユビキチン共役タンパク質と複合体化され、単独で、またはE 2タンパク質を介してのいずれかで、イソペプチド結合を介した標的タンパク質上のリジンへのユビキチン(濃い円)の結合を触媒する。次いで、ポリユビキチン化タンパク質(最右)は、細胞のプロテオソーム機構による分解のために標的化される。

【図2A】図2Aは、強力な分解剤である例示的な化合物399を示すウェスタンブロットである。図2Bは、ほとんど強力ではない分解剤である例示的な化合物432を示すウェスタンブロットである。両化合物は、ゲルシフトによってわかるように、K R a s<sup>G 1 2 C</sup>を共有結合的に修飾する。

10

【図2B】図2Aは、強力な分解剤である例示的な化合物399を示すウェスタンブロットである。図2Bは、ほとんど強力ではない分解剤である例示的な化合物432を示すウェスタンブロットである。両化合物は、ゲルシフトによってわかるように、K R a s<sup>G 1 2 C</sup>を共有結合的に修飾する。

【発明を実施するための形態】

【0036】

以下は、当業者が本開示を実施するのを助けるために提供される、発明を実施するための形態である。当業者であれば、本開示の趣旨または範囲から逸脱することなく、本明細書に記載される実施形態において修正および変形を行い得る。本明細書に言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりそれらの全体が明示的に組み込まれる。

20

【0037】

E 3ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質とを結合する二官能性またはキメラ構築物によって、一度E 3ユビキチンリガーゼタンパク質と標的タンパク質とが近接して配置されると、E 3ユビキチンリガーゼタンパク質(例えば、アポトーシス阻害タンパク質(I A P)、フォンヒッペル・リンダウE 3ユビキチンリガーゼ(V H L)、セレブロンE 3ユビキチンリガーゼ、またはマウス二重染色体2相同体(M D M 2)E 3ユビキチンリガーゼ)が標的タンパク質をユビキチン化するという驚くべき予期せぬ発見に関連する、組成物および方法が、現在記載される。したがって、本開示は、タンパク質標的結合部分(「P T M」)に結合されたE 3ユビキチンリガーゼ結合部分(「U L M」)を含むこのような化合物および組成物を提供し、これは、選択された標的タンパク質のユビキチン化をもたらし、プロテアソームによる標的タンパク質の分解につながる(図1参照)。本開示はまた、組成物のライブラリおよびその使用も提供する。

30

【0038】

ある特定の態様では、本開示は、I A P、V H L、M D M 2、またはセレブロンなどのユビキチンリガーゼに結合することができるリガンド、例えば、小分子リガンド(すなわち、2,000、1,000、500、または200ダルトン未満の分子量を有する)を含む化合物を提供する。化合物はまた、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されて、そのタンパク質の分解(および/または阻害)をもたらすように、標的タンパク質に結合することができる部分を含む。小分子は、上記に加えて、分子が非ペプチドであること、すなわち、一般的にペプチドとはみなされず、例えば、4、3、または2個未満のアミノ酸を含むことを意味し得る。本説明に従うと、P T M、U L M、またはP R O T A C分子は、小分子であり得る。

40

【0039】

別途定義されない限り、本明細書に使用されるすべての技術用語および科学用語は、本開示が属する当該技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本説明で使用される用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、本開示を限定することを意図するものではない。

【0040】

50

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の、文脈が別途明確に示さない限り、下限の10分の1の単位までの各介在する値（例えば、炭素原子の数を含有する群の場合、範囲内に収まる各炭素原子の数が提供される）、およびその所定の範囲の任意の他の所定のまたは介在する値が、本開示内に包含されることが理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立して、より小さな範囲に含まれ得、所定の範囲の任意に特異的に除外される限界値の対象となり、本開示内に包含される。所定の範囲が限界値のうち的一方または両方を含む場合、それらの含まれる限界値のうちいずれかまたは両方を除外する範囲もまた本開示に含まれる。

**【0041】**

以下の用語は、本開示を説明するために使用される。本明細書で用語が具体的に定義されていない場合、その用語は、本開示の説明においてそれが使用される文脈においてその用語を適用する当業者によって、当該技術分野において認識される意味を付与される。

10

**【0042】**

本明細書および添付の特許請求の範囲で使用される場合、冠詞「a」および「an」は、文脈が別途明確に指示しない限り、1つまたは2つ以上（すなわち、少なくとも1つ）の冠詞の文法的目的語を指すために本明細書で使用される。例として、「要素」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

**【0043】**

本明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「および/または」という語句は、そのように結合された要素、すなわち、場合によっては連結的に存在し、他の場合には分離的に存在する要素の「いずれかまたは両方」を意味すると理解されるべきである。「および/または」で列挙される複数の要素は、同じ様式、すなわち、そのように結合された要素の「1つ以上」で解釈されるべきである。「および/または」条項によって特異的に特定される要素以外の他の要素は、特異的に特定されるそれらの要素に関連するか、または関連しないかにかかわらず、任意に存在し得る。したがって、非限定的な例として、「Aおよび/またはB」への言及は、「含む」などのオープンエンド言語と併用される場合、一実施形態では、Aのみ（任意にB以外の要素を含む）、別の実施形態では、Bのみ（任意にA以外の要素を含む）、さらに別の実施形態では、AおよびBの両方（任意に他の要素を含む）などを指すことができる。

20

**【0044】**

本明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「または」は、上記に定義される「および/または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の品目を分離する場合、「または」または「および/または」は、包括的であると解釈されるべきであり、すなわち、要素の数またはリストのうち少なくとも1つを含むが、2つ以上も含み、および任意に、追加の列挙されていない品目も含む。例えば、「のうちの1つのみ」もしくは「のうちの正確に1つ」、または特許請求の範囲で使用される場合、「からなる」などの、反対に明確に示される用語のみが、要素の数またはリストの正確に1つの要素の包含を指すであろう。一般に、本明細書で使用される場合、「または」という用語は、「いずれか」、「のうちの1つ」、「のうちの1つのみ」、または「のうちの正確に1つ」などの排他的な用語が先行する場合、排他的な代替物（すなわち、「一方または他方であるが、両方ではない」）を示すものとしてのみ解釈されるものとする。

30

40

**【0045】**

特許請求の範囲において、ならびに上記の明細書において、「含む (comprising)」、「含む (including)」、「担持する」、「有する」、「含有する」、「関与する」、「保持する」、「からなる」などのすべての移行句は、開放形式であること、すなわち、「を含むが、これらに限定されない」を意味することを理解されたい。米国特許庁特許審査手順マニュアル (United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures) の 2111.03 項に記載されるように、「からなる」および「から本質的になる

50

」という移行句のみが、それぞれ閉鎖形式または半閉鎖形式の移行句でなければならない。

【0046】

本明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「少なくとも1つ」という語句は、1つ以上の要素のリストに関して、要素のリスト内の要素のうちいずれか1つ以上から選択されるが、必ずしも要素のリスト内に具体的に列挙されるあらゆる要素のうち少なくとも1つを含み、要素のリスト内の要素の任意の組み合わせを除外しない、少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきである。この定義はまた、「少なくとも1つ」という語句が指す要素のリスト内の特異的に特定される要素以外の要素が、特異的に特定されるそれらの要素に関連するか、または関連しないかにかかわらず、任意に存在し得ることも許容する。したがって、非限定的な例として、「AおよびBのうちの少なくとも1つ」（または同等に、「AまたはBのうちの少なくとも1つ」、または同等に、「Aおよび/またはBのうちの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、少なくとも1つの、任意に、2つ以上のAを含み、Bが存在しない（かつ、任意に、B以外の要素を含む）；別の実施形態では、少なくとも1つの、任意に、2つ以上のBを含み、Aが存在しない（かつ、任意に、A以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、少なくとも1つの、任意に、2つ以上のA、ならびに少なくとも1つの、任意に、2つ以上のBを含む（かつ、任意に、他の要素を含む）を指すことができる。

10

【0047】

2つ以上のステップまたは行為を含む本明細書に記載されるある特定の方法において、方法のステップまたは行為の順序は、文脈が別途指示しない限り、本方法のステップまたは行為が列挙される順序に必ずしも限定されないことも理解されたい。

20

【0048】

「同時投与」および「同時投与する」または「併用療法」という用語は、治療剤が患者にある程度、好ましくは有効量で同時に存在する限り、併用投与（2つ以上の治療剤を同時に投与すること）および時間差投与（1つ以上の治療剤を、追加の治療剤（複数可）の投与とは異なる時間で投与すること）の両方を指す。ある特定の好ましい態様では、本明細書に記載される化合物のうち1つ以上は、上皮増殖因子受容体を標的化する化学療法または生物学的療法などの、特に抗癌剤を含む少なくとも1つの追加の生体活性剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、バンデタニブ、ネシツママブ、オシメルチニブ、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つなどの、上皮増殖因子受容体阻害剤）と組み合わせて同時投与される。特に好ましい態様では、化合物の同時投与は、抗癌活性を含む相乗活性および/または療法をもたらす。

30

【0049】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、別途指示されない限り、本明細書で開示される任意の特定の化学化合物を指し、文脈において、その互変異性体、位置異性体、幾何異性体、および該当する場合、立体異性体（光学異性体（鏡像異性体）および他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む）、ならびに薬学的に許容される塩および誘導体（該当する場合、それらのプロドラッグおよび/または重水素化形態を含む）を含む。企図される重水素化小分子は、薬剤分子中に含有された1個以上の水素原子が重水素で置き換えられているものである。

40

【0050】

文脈におけるその使用において、化合物という用語は、一般に、単一の化合物を指すが、他の化合物、例えば、立体異性体、位置異性体、および/または光学異性体（ラセミ混合物を含む）、ならびに開示される化合物の特定の鏡像異性体または鏡像異性的に濃縮された混合物も含み得る。この用語はまた、活性部位への化合物の投与および送達を容易にするように修飾されている化合物のプロドラッグ形態に関しても言及する。本化合物を説明する際には、とりわけ、それらに関連する多数の置換基および変数が記載されることに留意されたい。本明細書に記載される分子は、本明細書で以下に概説されるような安定した化合物であることが当業者によって理解される。結合が示される場合、二重結合および

50

単結合の両方は、示される化合物および原子価相互作用の周知の規則の文脈内で表されるか、または理解される。

【0051】

「ユビキチンリガーゼ」という用語は、分解のために基質タンパク質を標的化する、ユビキチンの特定の基質タンパク質への移行を容易にするタンパク質ファミリーを指す。例えば、E3ユビキチンリガーゼタンパク質であるIAPは、単独で、またはE2ユビキチン共役酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こし、その後、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的化する。したがって、E3ユビキチンリガーゼは、単独で、またはE2ユビキチン共役酵素と複合して、ユビキチンの標的化タンパク質への移行を担う。一般に、ユビキチンリガーゼは、第2のユビキチンが第1のユビキチンに結合し、第3のユビキチンが第2のユビキチンに結合するように、ポリユビキチン化に関与する。ポリユビキチン化は、プロテアソームによる分解のためにタンパク質を標識する。しかしながら、単一のユビキチンのみがユビキチンリガーゼによって基質分子に添加される、モノユビキチン化に限定されるいくつかのユビキチン化事象が存在する。モノユビキチン化タンパク質は、分解のためにプロテアソームに標的化されないが、代わりに、例えば、ユビキチンに結合することができるドメインを有する他のタンパク質に結合することによって、それらの細胞位置または機能において改変され得る。さらなる複雑な問題は、ユビキチン上の異なるリジンが、E3によって標的化されて鎖を作製することができるということである。最も一般的なリジンは、ユビキチン鎖上のLys 48である。これは、プロテアソームによって認識されるポリユビキチンを作製するために使用されるリジンである。

10

20

【0052】

「患者」または「対象」という用語は、本明細書全体を通して、動物、好ましくは、ヒトまたは飼育動物を説明するために使用され、本開示に従う組成物を用いた予防的処置を含む治療が、それらに提供される。ヒト患者などの特定の動物に特異的なそれらの感染症、状態または疾患状態の治療に関して、患者という用語は、イヌもしくはネコ等の飼育動物、またはウマ、ウシ、ヒツジなどの農場動物を含む、その特定の動物を指す。一般に、本開示において、患者という用語は、この用語の使用の文脈から別段の記載または暗示がない限り、ヒト患者を指す。

30

【0053】

「有効」という用語は、その意図される使用の文脈内で使用される場合、意図される結果に影響を及ぼす、化合物、組成物、または成分の量を説明するために使用される。有効という用語は、本出願において別途記載または使用される、他のすべての有効量または有効濃度用語を包含する。

【0054】

化合物および組成物

一態様では、本説明は、IAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分（「ILM」）、セレブロンE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「CLM」）、フォンヒッペル・リンダウE3ユビキチンリガーゼ（VHL）結合部分（VLM）、および/またはマウス二重微小染色体2相同体（MDM2）E3ユビキチンリガーゼ結合部分（MLM）であるE3ユビキチンリガーゼ結合部分（「ULM」）を含む化合物を提供する。例示的な一実施形態では、ULMは、以下の構造に従う化学リンカー（L）を介して標的タンパク質結合部分（PTM）に結合され、

40

(A) PTM - L - ULM

式中、Lは、結合または化学リンカー基であり、ULMは、E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、PTMは、標的タンパク質結合部分である。本明細書に例示される化合物中の部分の数および/または相対位置は、例としてのみ提供される。当業者によって理解されるように、本明細書に記載される化合物は、それぞれの官能性部分の任意の所望の数および/または相対位置で合成することができる。

50

【0055】

内容が他の意味を示さない限り、U L M、I L M、V L M、M L MおよびC L Mという用語は、それらの包括的な意味で使用される。例えば、U L Mという用語は、I A Pに結合するもの（すなわち、I L M）、M D M 2に結合するもの（すなわち、M L M）、セレブロンに結合するもの（すなわち、C L M）およびV H Lに結合するもの（すなわち、V L M）を含む、全てのU L Mを含む。さらに、I L Mという用語は、全ての可能なI A P E 3ユビキチンリガーゼ結合部分を含み、M L Mという用語は、全ての可能なM D M 2 E 3ユビキチンリガーゼ結合部分を含み、V L Mという用語は、全ての可能なV H L結合部分を含み、C L Mという用語は、全てのセレブロン結合部分を含む。

【 0 0 5 6 】

別の態様では、本開示は、標的タンパク質の分解を誘導することによってタンパク質活性を調節するのに有用な二官能性または多官能性化合物（例えば、P R O T A C）を提供する。ある特定の実施形態では、化合物は、標的タンパク質（すなわち、タンパク質標的化部分または「P T M」）に結合する部分に、例えば、共有結合的に、直接的に、または間接的に結合されたI L MまたはV L MまたはC L MまたはM L Mを含む。ある特定の実施形態では、I L M / V L M / C L M / V L MおよびP T Mは、化学リンカー（L）を介して結合（j o i n e d）または結合（c o u p l e d）される。I L MはI A P E 3ユビキチンリガーゼに結合し、V L MはV H Lに結合し、C L MはセレブロンE 3ユビキチンリガーゼに結合し、M L MはM D M 2 E 3ユビキチンリガーゼに結合し、P T Mは標的タンパク質を認識し、それぞれの部分とそれらの標的との相互作用は、標的タンパク質をユビキチンリガーゼタンパク質に近接して配置することによって、標的タンパク質の分解を促進する。例示的な二官能性化合物は、以下のように表すことができる。

【 0 0 5 7 】

- ( B ) P T M - I L M
- ( C ) P T M - C L M
- ( D ) P T M - V L M
- ( E ) P T M - M L M

特定の実施形態では、二官能性化合物は、化学リンカー（「L」）をさらに含む。例えば、二官能性化合物は、以下のように示すことができ、

- ( F ) P T M - L - I L M
- ( G ) P T M - L - C L M
- ( H ) P T M - L - V L M
- ( I ) P T M - L - M L M

式中、P T Mは、タンパク質 / ポリペプチド標的化部分であり、Lは化学リンカーであり、I L Mは、I A P E 3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、C L Mは、セレブロンE 3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、V L Mは、V H L結合部分であり、M L Mは、M D M 2 E 3ユビキチンリガーゼ結合部分である。

【 0 0 5 8 】

特定の実施形態では、U L M（例えば、I L M、C L M、V L MまたはM L M）は、約200 μ M未満のI C<sub>50</sub>でE 3ユビキチンリガーゼ（例えば、I A P E 3ユビキチンリガーゼ、セレブロンE 3ユビキチンリガーゼ、V H L、またはM D M 2 E 3ユビキチンリガーゼ）に対する活性を示すか、またはそれに結合する。I C<sub>50</sub>は、当該技術分野において既知の任意の方法、例えば、蛍光偏光アッセイに従って決定することができる。

【 0 0 5 9 】

ある特定の追加の実施形態では、本明細書に記載される二官能性化合物は、約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 mM未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 μ M未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 n M未満、または約100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001 p M未満のI C<sub>50</sub>を有する活性を示す。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 6 0 】

特定の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、複数の P T M（同じまたは異なるタンパク質標的を標的とする）、複数の U L M、1つ以上の U L M（すなわち、複数の異なる E 3 ユビキチンリガーゼ、例えば、V H L、I A P、セレブロン、および/または M D M 2 に特異的に結合する部分）、またはこれらの組み合わせを含む。本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、P T M および U L M（例えば、I L M、V L M、C L M、および/または M L M）は、直接的に、または1つ以上の化学リンカーを介して結合されていてもよく、またはこれらの組み合わせであってもよい。化合物が複数の U L M を有するさらなる実施形態では、U L M は、同じ E 3 ユビキチンリガーゼのためのものであってもよく、またはそれぞれの U L M は、異なる E 3 ユビキチンリガーゼに特異的に結合し得る。化合物が複数の P T M を有する、なおさらなる実施形態では、P T M は、同じ標的タンパク質に結合し得るか、またはそれぞれの P T M は、異なる標的タンパク質に特異的に結合し得る。

10

## 【 0 0 6 1 】

化合物が複数の U L M を含むある特定の実施形態では、U L M は、同一である。追加の実施形態では、化合物は、複数の U L M（例えば、U L M、U L M' など）、U L M に直接、もしくは化学リンカー（L）を介して結合された少なくとも1つの P T M、またはそれらの両方を含む。ある特定の追加の実施形態では、複数の U L M を含む化合物は、複数の P T M をさらに含む。さらに追加の実施形態では、P T M は、同じであるか、または任意に異なる。P T M が異なるさらにさらなる実施形態では、それぞれの P T M は、同じタンパク質標的に結合し得るか、または異なるタンパク質標的に特異的に結合し得る。

20

## 【 0 0 6 2 】

特定の実施形態では、化合物は、複数の U L M 及び/または複数の U L M を含んでもよい。さらなる実施形態では、少なくとも2つの異なる U L M、複数の U L M、及び/または複数の U L M を含む化合物は、U L M もしくは U L M' に直接、または化学リンカーを介して、またはその両方を介して結合された少なくとも1つの P T M をさらに含む。本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、少なくとも2つの異なる U L M を含む化合物は、複数の P T M をさらに含むことができる。さらに追加の実施形態では、P T M は、同じであるか、または任意に異なる。さらにさらなる実施形態では、P T M が異なる場合、それぞれの P T M は、同じタンパク質標的に結合し得るか、または異なるタンパク質標的に特異的に結合し得る。さらなる実施形態では、P T M それ自体は、I L M、V L M、C L M、M L M、I L M'、V L M'、C L M'、および/もしくは M L M' などの U L M（または U L M'）である。

30

## 【 0 0 6 3 】

追加の実施形態では、本説明は、本明細書に記載される化合物を、それらの薬学的に許容される塩形態、例えば、酸および塩基塩形態を含めて、それらの鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、および多形を含めて、提供する。

## 【 0 0 6 4 】

例示的な I L M

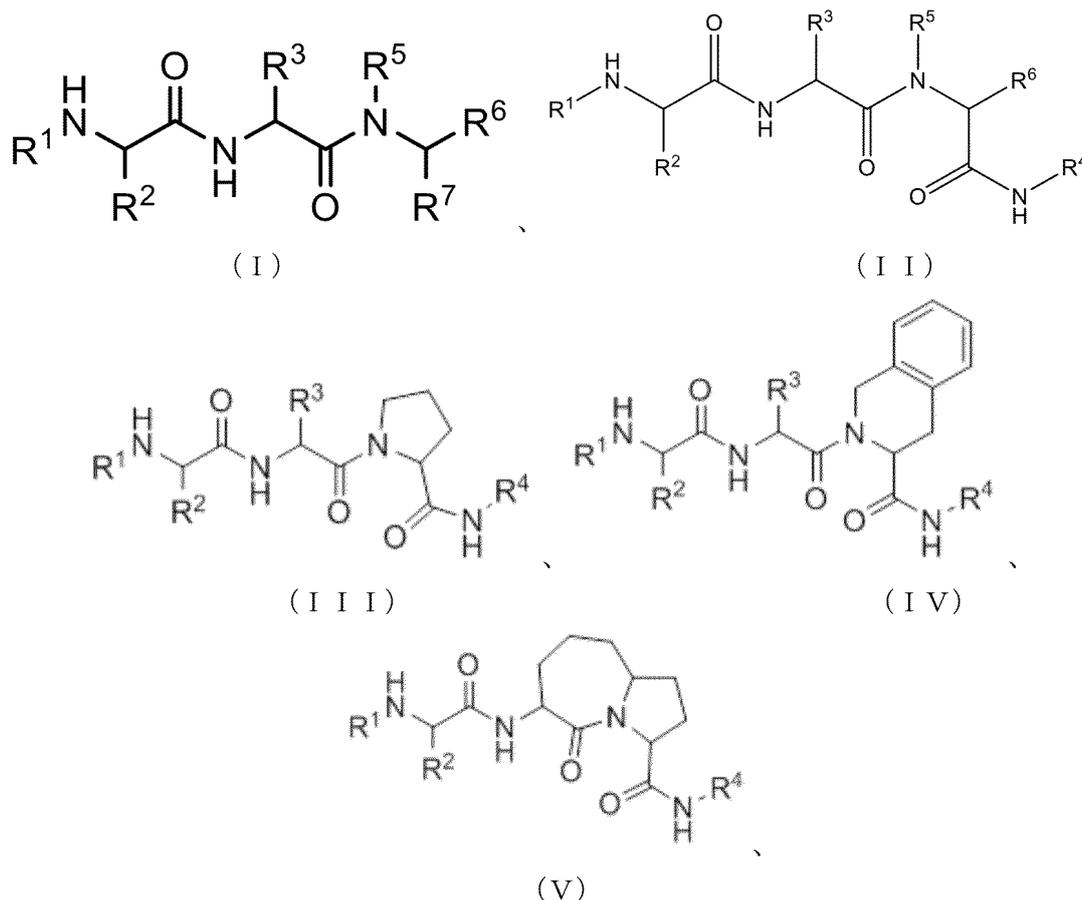
A V P I テトラペプチドフラグメント

40

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、I L M は、アラニン - バリン - プロリン - イソロイシン (A V P I) テトラペプチドフラグメントまたはその非天然模倣物を含んでいてもよい。特定の実施形態では、I L M は、式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) :

## 【 0 0 6 5 】

## 【化4】



10

20

## 【0066】

によって表される化学構造からなる群から選択され、式中、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^1$  が、H またはアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^2$  が、H またはアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^3$  が、H、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択され、またはより好ましくは、式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が一緒になってピロリジン環またはピペリジン環を形成し、さらに任意に 1 ~ 2 個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環に縮合し、それらの各々を、別のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環にさらに縮合してもよく、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^5$  が一緒になって、任意に 1 ~ 2 個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環にさらに縮合する 5 ~ 8 員環を形成してもよく、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $\text{R}^7$  が、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリール - C(O) -  $\text{R}^4$ 、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール - C(O) -  $\text{R}^4$ 、ヘテロアリール -  $\text{R}^4$ 、ヘテロアリール - ナフタレン、ヘテロアリールアルキルまたは - C(O)NH -  $\text{R}^4$  から選択され、各々 1 つが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、(ヘテロ)シクロアルキル、アリール、(ヘテロ)アリール、- C(O)NH -  $\text{R}^4$  または - C(O) -  $\text{R}^4$  から選択され

40

50

る 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換され、

R<sup>4</sup> が、上述の 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換された、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールまたは二環アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールまたは二環ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルから選択される。

【0067】

上に示すように、式 (VI) の P<sub>1</sub>、P<sub>2</sub>、P<sub>3</sub> および P<sub>4</sub> は、AVPI テトラペプチドフラグメントまたはその非天然模倣物の A、V、P および I とそれぞれ関連する。同様に、式 (I) および (III) ~ (V) のそれぞれは、AVPI テトラペプチドフラグメントまたはその非天然模倣物の A、V、P および I と関連する部分を有する。

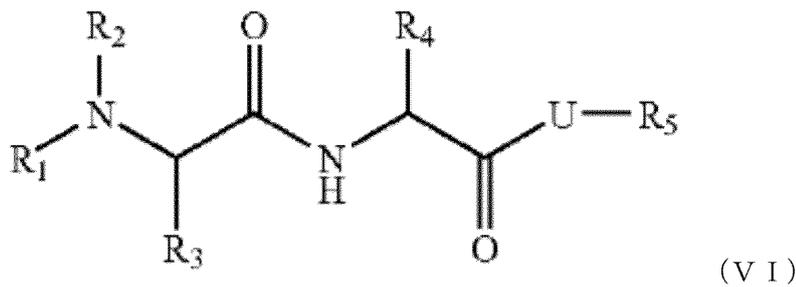
10

【0068】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、国際公開第 2008/014236 号に記載される IAP アンタゴニストの誘導体、またはその非天然模倣物である、式 (VI) の構造を有することができ、

【0069】

【化 5】



20

【0070】

式中、

式 (VI) の R<sub>1</sub> が、独立して、置換されていないか、または置換されている、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、または C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキルから選択され、

式 (VI) の R<sub>2</sub> が、独立して、置換されていないか、または置換されている、H、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、または C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキルから選択され、

30

式 (VI) の R<sub>3</sub> が、独立して、H、-CF<sub>3</sub>、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキニル、-CH<sub>2</sub>-Z から選択されるか、または任意の R<sub>2</sub> および R<sub>3</sub> が一緒になってヘテロ環を形成し、

式 (VI) の各 Z が、独立して、H、-OH、F、Cl、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-CH<sub>2</sub>Cl、-CH<sub>2</sub>F または -CH<sub>2</sub>OH から選択され、

式 (VI) の R<sub>4</sub> は、独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub> 直鎖または分枝鎖アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-アルケニル、C<sub>1</sub>-C<sub>16</sub>-アルキニル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-Z<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-アリール、および -(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-het から選択され、アルキル、シクロアルキルおよびフェニルは、置換されていないか、または置換されており、

40

式 (VI) の R<sub>5</sub> は、独立して、H、C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキル、アリール、フェニル、C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキル-アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルキル-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>-CH[(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub>-フェニル]<sub>2</sub>、インダニル、-C(O)-C<sub>1</sub>-<sub>10</sub>-アルキル、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>1-6</sub>-C<sub>3</sub>-<sub>7</sub>-シクロアルキル、-C(O)-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(O)-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-C(O)-フェニル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>0-6</sub>-het から選択されるか、または R<sub>5</sub> は、アミノ

50

酸の残基から選択され、アルキル、シクロアルキル、フェニルおよびアリーの置換基は、置換されていないか、または置換されており、

式(VI)の $Z_1$ は、独立して、 $-N(R_{10})-C(O)-C_{1-10}$ -アルキル、 $-N(R_{10})-C(O)-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-N(R_{10})-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -フェニル、 $-N(R_{10})-C(O)(CH_2)_1-6$ -het、 $-C(O)-N(R_{11})(R_{12})$ 、 $-C(O)-O-C_{1-10}$ -アルキル、 $-C(O)-O-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -フェニル、 $-C(O)-O-(CH_2)_{1-6}$ -het、 $-O-C(O)-C_{1-10}$ -アルキル、 $-O-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-O-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -フェニル、 $-O-C(O)-(CH_2)_{1-6}$ -hetから選択され、アルキル、シクロアルキルおよびフェニルは、置換されていないか、または置換されており、

式(VI)のhetは、独立して、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含有する5~7員環のヘテロ環、またはN、OおよびSから選択される1、2または3個のヘテロ原子を含有する少なくとも1つの5~7員環のヘテロ環を含む8~12員環の縮合環系から選択され、ヘテロ環または縮合環系は、置換されていないか、または炭素原子または窒素原子上で置換されており、

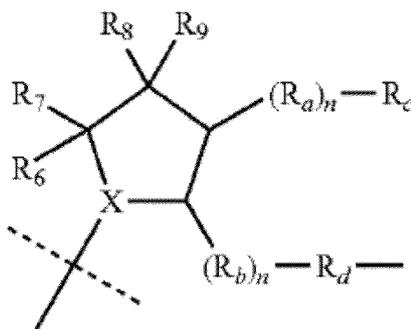
式(VI)の $R_{10}$ が、H、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2OH$ または $-CH_2Cl$ から選択され、

式(VI)の $R_{11}$ および $R_{12}$ は、独立して、H、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル(cycloalkyl)、 $(CH_2)_{0-6}$ -フェニルから選択され、式中、アルキル、シクロアルキルおよびフェニルは、置換されていないか、または置換されており、または $R_{11}$ および $R_{12}$ は、窒素と一緒になってhetを形成し、

式(VI)のUは、独立して、式(VIII)に示すように、

【0071】

【化6】



【0072】

またはその薬学的に許容される塩もしくは水和物であり、式中、

式(VII)の各nが、独立して、0~5から選択され、

式(VII)のXが、 $-CH$ およびNの群から選択され、

式(VII)の $R_a$ および $R_b$ が、独立して、O、SもしくはN原子または $C_{0-8}$ -アルキルの群から選択され、アルキル鎖中の炭素原子の1つ以上が、O、SまたはNから選択されるヘテロ原子によって任意に置き換えられ、各アルキルが、独立して、置換されていないか、または置換されているかのいずれかであり、

式(VII)の $R_d$ が、 $Re-Q-(R_f)_p(R_g)_q$ および $Ar_1-D-Ar_2$ の群から選択され、

式(VII)の $R_c$ が、基Hから選択されるか、または任意の $R_c$ および $R_d$ が一緒になってシクロアルキルまたはhetを形成し、 $R_c$ および $R_d$ がシクロアルキルまたはhetを形成する場合、 $R_5$ が、形成した環にC原子またはN原子で接続し、

式(VII)のpおよびqが、独立して、0または1から選択され、

式(VII)の $R_e$ が、 $C_{1-8}$ -アルキルおよびアルキリデンの群から選択され、各 $R_e$ が、置換されていないか、または置換されているかのいずれかであり、

$Q$ が、N、O、S、 $S(O)$ および $S(O)_2$ の群から選択され、

式(VII)の $Ar_1$ および $Ar_2$ が、独立して、置換または非置換のアリールおよびhetの群から選択され、

式(VII)の $R_f$ および $R_g$ は、独立して、H、 $-C_{1-10}$ -アルキル、 $C_{1-10}$ -アルキルアリール、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-10}$ -アルキル、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-O-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、フェニル、アリール、フェニル-フェニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -het、 $-O-(CH_2)_{1-6}$ -het、 $-OR_{13}$ 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-S-R_{13}$ 、 $-S(O)-R_{13}$ 、 $-S(O)_2-R_{13}$ 、 $-S(O)_2-NR_{13}R_{14}$ 、 $-NR_{13}-S(O)_2-R_{14}$ 、 $-S-C_{t-10}$ -アルキル、アリール- $C_{1-4}$ -アルキルまたはhet- $C_{1-4}$ -アルキル(式中、アルキル、シクロアルキル、hetおよびアリールが、置換されていないか、または置換されている)、 $-SO_2-C_{1-2}$ -アルキル、 $-SO_2-C_{1-2}$ -アルキルフェニル、 $-O-C_{1-4}$ -アルキルから選択されるか、または任意の $R_g$ および $R_f$ が一緒になって、hetまたはアリールから選択される環を形成し、

式(VII)の $D$ は、 $-CO-$ 、 $-C(O)-C_{1-7}$ -アルキレンもしくはアリーレン、 $-CF_2-$ 、 $-O-$ 、 $-S(O)_r$ (式中、 $r$ は0~2である)、1,3-ジオキサラン、または $C_{1-7}$ -アルキル-OHの群から選択され、ここで、アルキル、アルキレン、またはアリーレンは、置換されていないか、または1つ以上のハロゲン、OH、 $-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキルまたは $-CF_3$ で置換されているか、または各 $D$ は、独立して、 $N(R_h)$ から選択され、

$R_h$ が、H、非置換もしくは置換 $C_{1-7}$ -アルキル、アリール、非置換もしくは置換 $-O-(C_{1-7}$ -シクロアルキル)、 $-C(O)-C_{1-10}$ -アルキル、 $-C(O)-C_{0-10}$ -アルキル-アリール、 $-C-O-C_{0-10}$ -アルキル、 $-C-O-C_{0-10}$ -アルキル-アリール、 $-SO_2-C_{1-10}$ -アルキル、または $-SO_2-(C_{0-10}$ -アルキルアリール)の群から選択され、

式(VII)の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ は、独立して、H、 $-C_{1-10}$ -アルキル、 $-C_{1-10}$ -アルコキシ、アリール- $C_{1-10}$ -アルコキシ、 $-OH$ 、 $-O-C_{1-10}$ -アルキル、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-O-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、フェニル、 $-(CH_2)_{1-6}$ -het、 $-O-(CH_2)_{1-6}$ -het、 $-OR_{13}$ 、 $-C(O)-R_{13}$ 、 $-C(O)-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-N(R_{13})(R_{14})$ 、 $-S-R_{13}$ 、 $-S(O)-R_{13}$ 、 $-S(O)_2-R_{13}$ 、 $-S(O)_2-NR_{13}R_{14}$ または $-NR_{13}-S(O)_2-R_{14}$ の群から選択され、式中、各アルキル、シクロアルキル、およびアリールは、置換されていないか、または置換されており、任意の $R_6$ 、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ が任意に一緒になって環系を形成し、

式(VII)の $R_{13}$ および $R_{14}$ は、独立して、H、 $C_{1-10}$ -アルキル、 $-(CH_2)_{0-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-(CH_2)_{0-6}-(CH)_{0-1}$ -アリール、 $-C(O)-C_{1-10}$ -アルキル、 $-C(O)-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-C(O)-O-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、 $-C(O)-(CH_2)_{0-6}-O$ -フルオレニル、 $-C(O)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、 $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、 $-C(O)-(CH_2)_{0-6}$ -het、 $-C(S)-C_{1-10}$ -アルキル、 $-C(S)-(CH_2)_{1-6}-C_{3-7}$ -シクロアルキル、 $-C(S)-O-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、 $-C(S)-(CH_2)_{0-6}-O$ -フルオレニル、 $-C(S)-NH-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、 $-C(S)-(CH_2)_{0-6}$ -アリール、または $-C(S)-(CH_2)_{1-6}$ -hetの群から選択され、式中、各アルキル、シクロアルキル、およびアリールは、置換されていないか、または置換されており、または、任意の $R_{13}$ および $R_{14}$ が、窒素原子と共にhetを形成し、

10

20

30

40

50

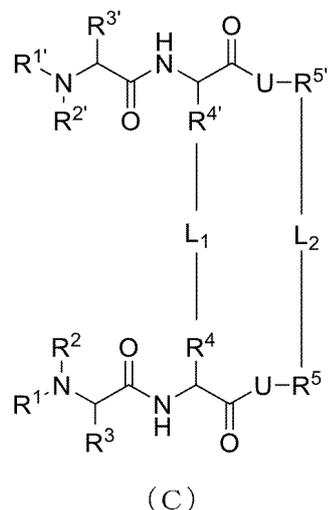
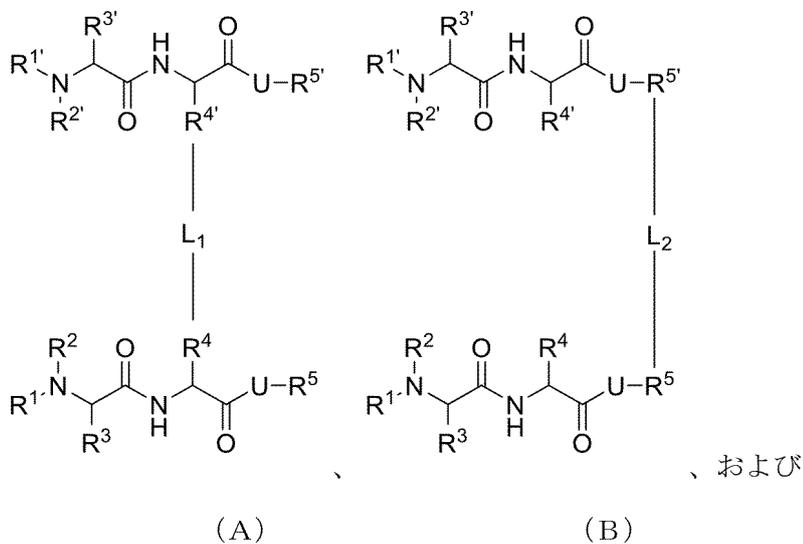
式(VII)の $R_{13}$ および $R_{14}$ のアルキル置換基は、置換されていないか、または置換されており、置換される場合、 $C_{1-10}$ -アルキル、ハロゲン、OH、 $-O-C_{1-6}$ -アルキル、 $-S-C_{1-6}$ -アルキルおよび $-CF_3$ から選択される1つ以上の置換基によって置換され、 $R_{13}$ および $R_{14}$ の置換フェニルまたはアリールは、ハロゲン、ヒドロキシル、 $C_{1-4}$ -アルキル、 $C_{1-4}$ -アルコキシ、ニトロ、 $-CN$ 、 $-O-C(O)-C_{1-4}$ -アルキルおよび $-C(O)-O-C_{1-4}$ -アリールから選択される1つ以上の置換基によって置換される。

【0073】

特定の実施形態では、本化合物は、少なくとも1つのさらなる独立して選択されるリンカー基を介して、式(VI)のILMに結合した独立して選択される第2のILM、またはその非天然模倣物をさらに含む。ある実施形態では、第2のILMは、式(VI)の誘導体、またはその非天然模倣物である。特定の実施形態では、少なくとも1つのさらなる独立して選択されるリンカー基は、ILMおよび第2のILMを化学的に連結する2つのさらなる独立して選択されるリンカー基を含む。一実施形態では、式(VI)のILMのための少なくとも1つのさらなるリンカー基、またはその非天然模倣物は、 $R_4$ および $R_5$ から選択される基を化学的に連結する。例えば、式(VI)のILMおよび式(VI)の第2のILM、またはこれらの非天然模倣物は、以下に示すように連結することができる。

【0074】

【化7】



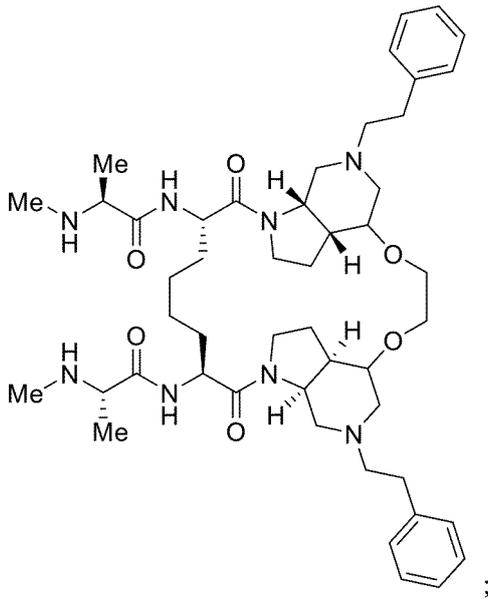
【0075】

特定の実施形態では、ILM、少なくとも1つのさらなる独立して選択されるリンカー

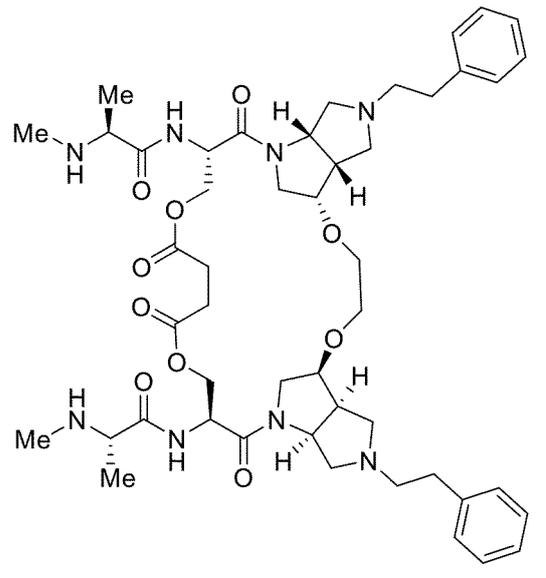
基 L および第 2 の I L M は、以下：

【 0 0 7 6 】

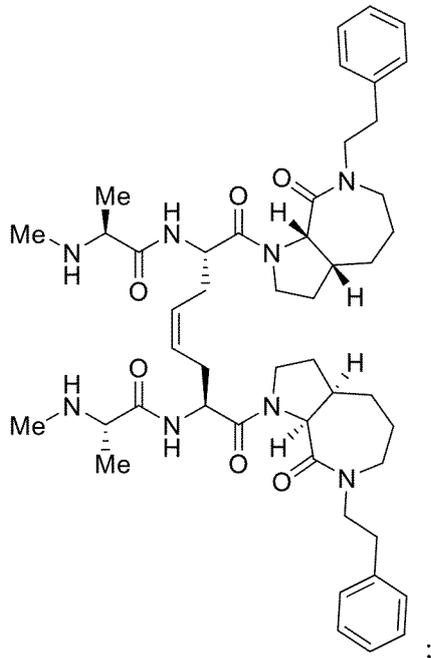
【 化 8 - 1 】



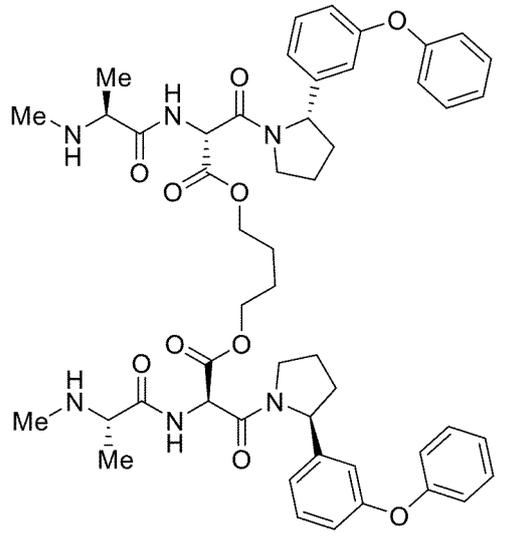
(A)



(B)



(C)



(D)

10

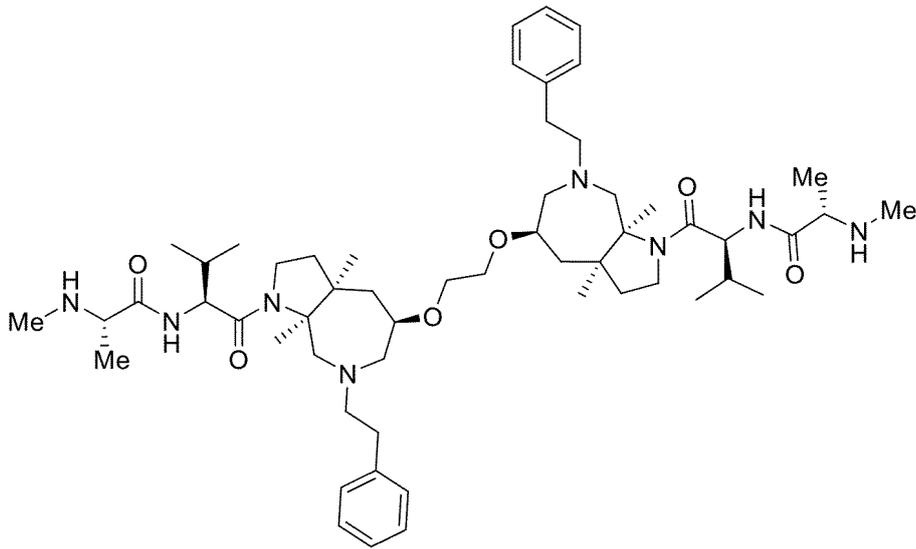
20

30

40

【 0 0 7 7 】

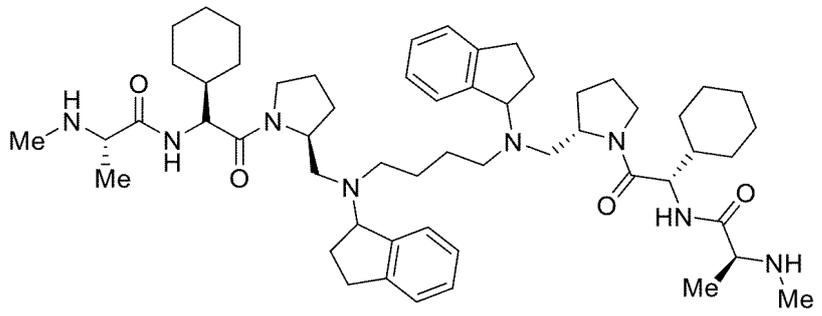
## 【化 8 - 2】



10

、および

(E)



20

(F)

## 【0078】

からなる群から選択される構造を有し、国際公開第2008/014236号に記載されているIAPアンタゴニストの誘導体である。

30

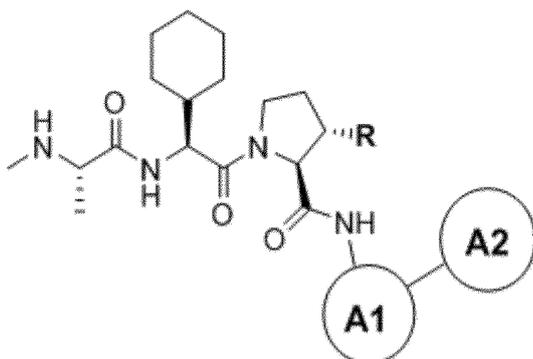
## 【0079】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(VIII)の構造(Ndubaku, C.ら、Antagonism of c-IAP and XIAP proteins is required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists、ACS Chem. Biol., 557-566、4(7)(2009)に記載されるIAPリガンドに基づく)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0080】

## 【化9】

40



(VIII)

50

## 【0081】

式中、式(VIII)のA1およびA2の各々が、独立して、任意に置換された単環、縮合、アリールおよびヘテロアリール(heteroaryls)から選択され、

式(VIII)のRが、HまたはMeから選択される。

## 【0082】

特定の実施形態では、リンカー基Lは、式(VIII)のA1に接続している。別の実施形態では、リンカー基Lは、式(VIII)のA2に接続している。

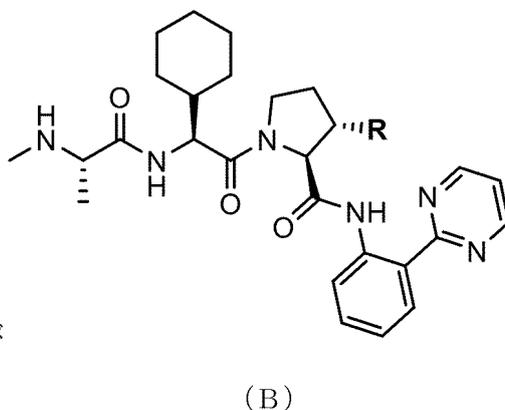
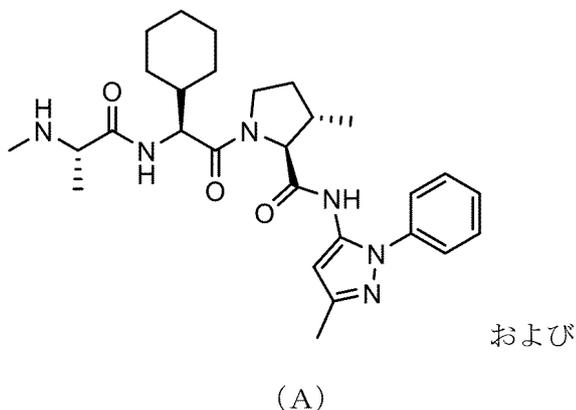
## 【0083】

特定の実施形態では、ILMは、

## 【0084】

10

## 【化10】



20

## 【0085】

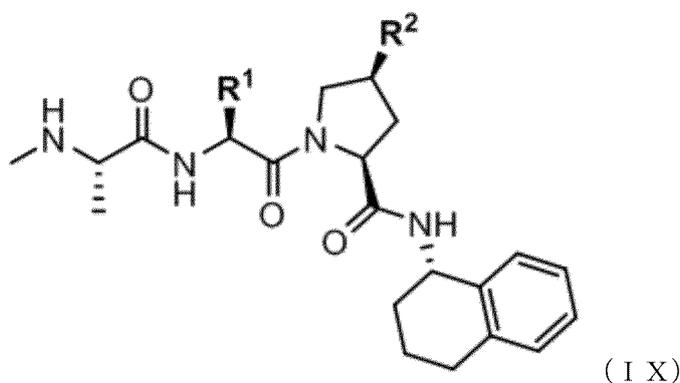
からなる群から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(IX)の構造(これは、Mannhold, R.ら、IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Drug Discov. Today, 15(5-6), 210-9(2010)において相互参照される化学種に由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0086】

30

## 【化11】



40

## 【0087】

式中、R<sup>1</sup>は、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、最も好ましくは、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルから選択され、式(IX)のR<sup>2</sup>は、-OPhまたはHから選択される。

## 【0088】

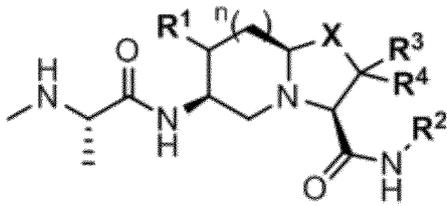
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(X)の構造(これは、Mannhold, R.ら、IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy, Drug Discov. Today, 15(5-6), 210-9(2010)において相互参照される化学

50

種に由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0089】

【化12】



$n = 1, 2, 3$

(X)

10

【0090】

式中、

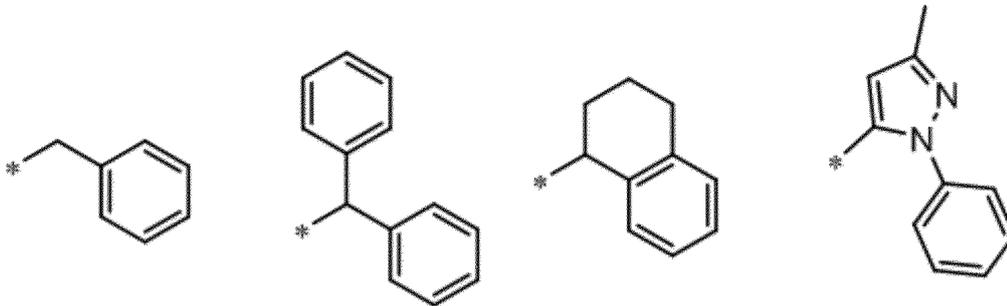
式(X)の $R^1$ が、H、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CH_2CH_2NH_2$ から選択され、

式(X)のXは、Sまたは $CH_2$ から選択され、

式(X)の $R^2$ は、

【0091】

【化13】



20

【0092】

から選択され、

式(X)の $R^3$ および $R^4$ が、独立して、HまたはMeから選択される。

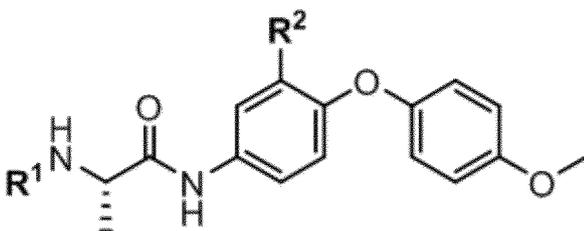
30

【0093】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XI)の構造(これは、Mannhold, R.ら、IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy、Drug Discov. Today、15(5-6)、210-9(2010)において相互参照される化学種に由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0094】

【化14】



(XI)

40

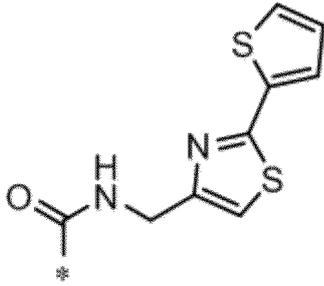
【0095】

式中、式(XI)の $R^1$ が、HまたはMeから選択され、式(XI)の $R^2$ が、Hまたは

【0096】

50

【化15】



【0097】

10

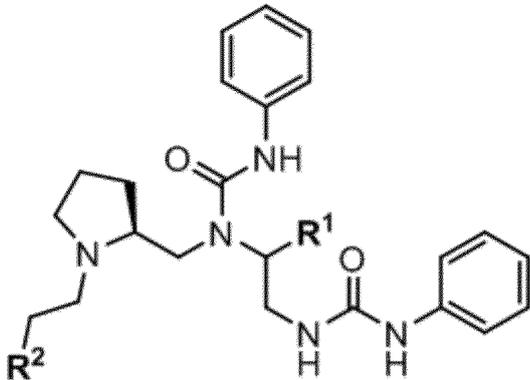
から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XII)の構造(これは、Mannhold, R.ら、IAP antagonists: promising candidates for cancer therapy、Drug Discov. Today、15(5-6)、210-9(2010)において相互参照される化学種に由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0098】

【化16】

20



(XII)

【0099】

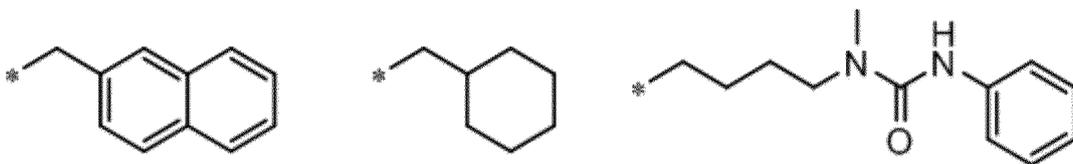
30

式中、

式(XII)のR<sup>1</sup>が、

【0100】

【化17】



【0101】

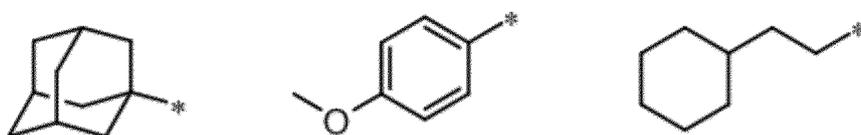
40

から選択され、

式(XII)のR<sup>2</sup>が、

【0102】

【化18】



【0103】

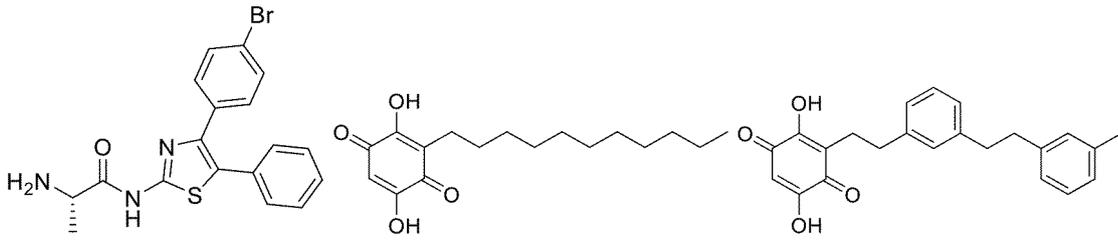
から選択される。

50

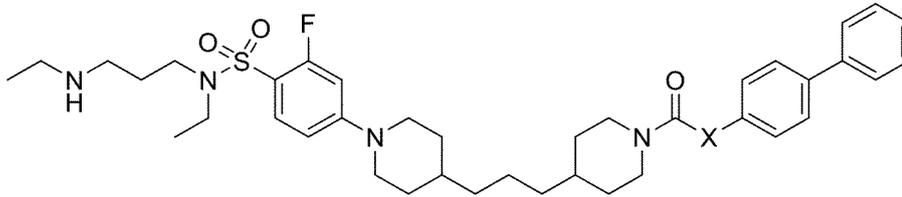
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、I A P E 3 ユビキチンリガーゼ結合部分は、

【 0 1 0 4 】

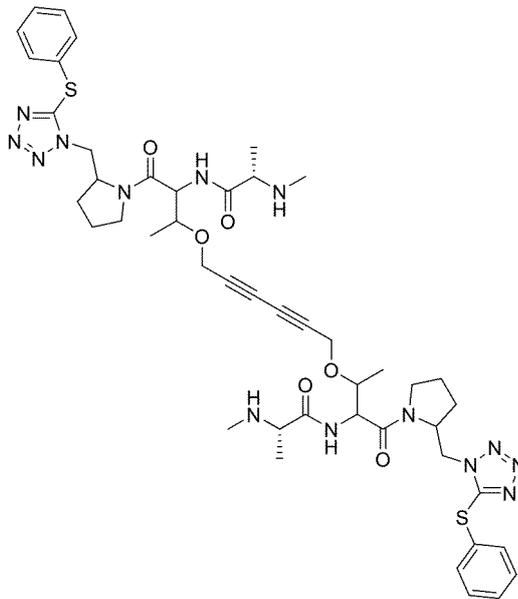
【 化 1 9 - 1 】



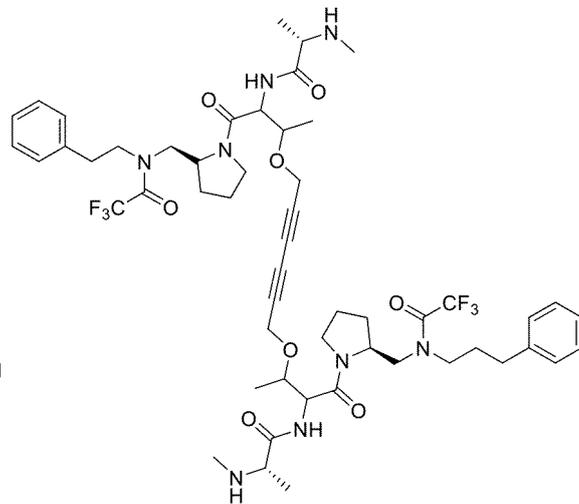
10



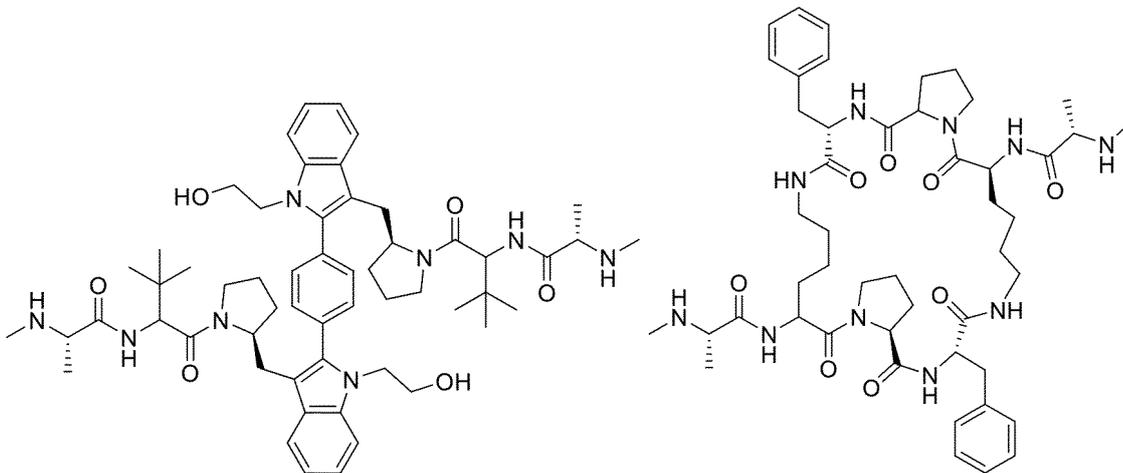
X = NH、結合



20



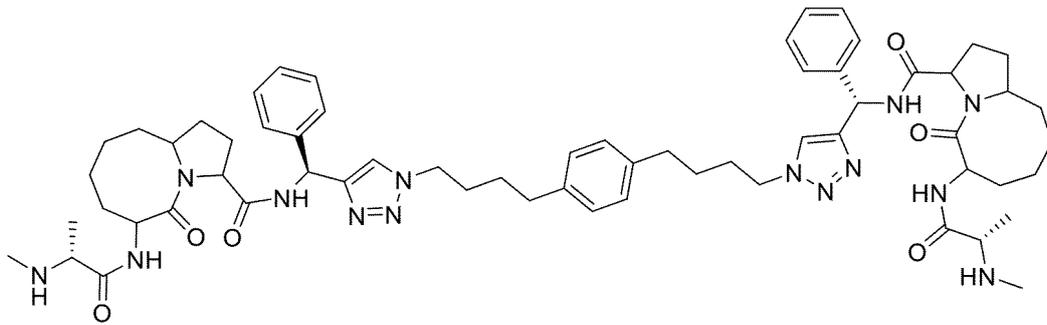
30



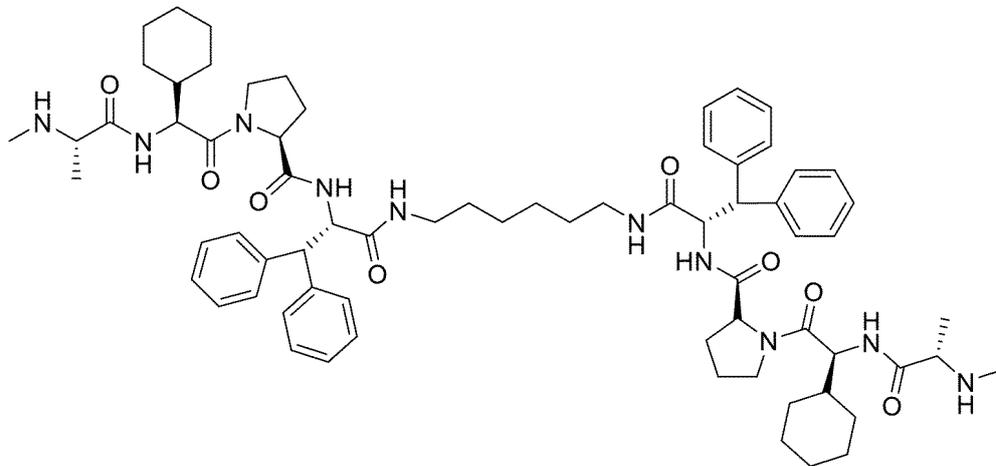
40

【 0 1 0 5 】

## 【化19-2】

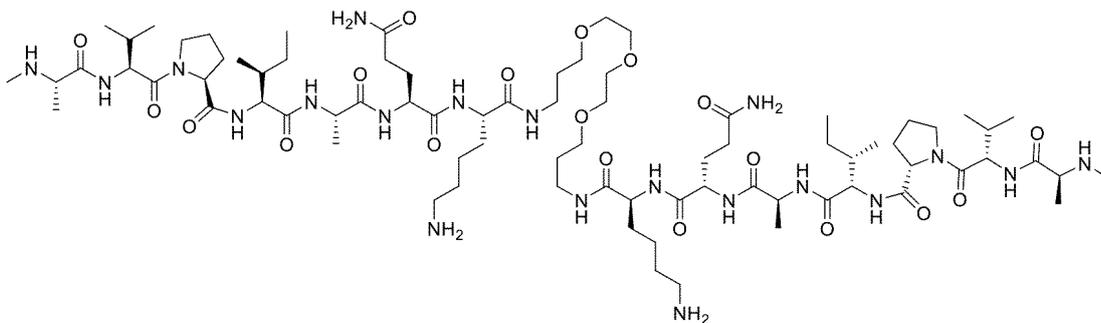


10



20

および



30

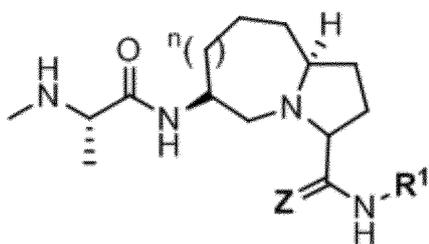
## 【0106】

からなる群から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XIII)の構造(これは、Flygare, J. A.ら、Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, Expert Opin. Ther. Pat., 20(2), 251-67(2010)にまとめられるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0107】

## 【化20】



$n = 0, 2$ , または好ましくは、 $1$

(XIII)

40

50

【 0 1 0 8 】

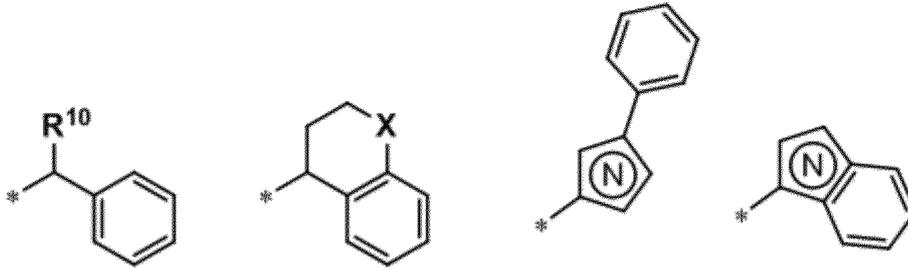
式中、

式 ( X I I I ) の Z が、存在しないか、または O であり、

式 ( X I I I ) の R<sup>1</sup> が、

【 0 1 0 9 】

【 化 2 1 】



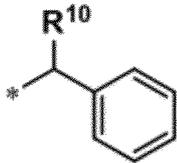
10

【 0 1 1 0 】

から選択され、

【 0 1 1 1 】

【 化 2 2 】



20

【 0 1 1 2 】

の R<sup>10</sup> が、H、アルキルまたはアリールから選択され、X が、CH<sub>2</sub> および O から選択され、

【 0 1 1 3 】

【 化 2 3 】



30

【 0 1 1 4 】

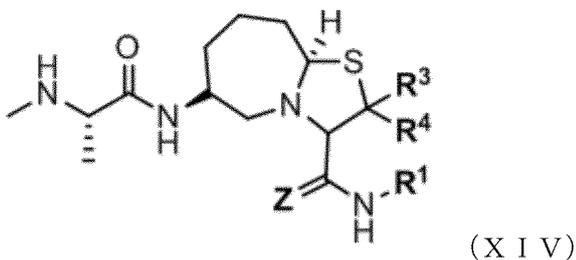
が、窒素含有ヘテロアリールである。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式 ( X I V ) の構造 (これは、Flygare, J. A. ら、Small-molecule pan-IAP antagonists: a patent review, Expert Opin. Ther. Pat., 20(2), 251-67 (2010) にまとめられるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【 0 1 1 5 】

【 化 2 4 】

40



【 0 1 1 6 】

式中、

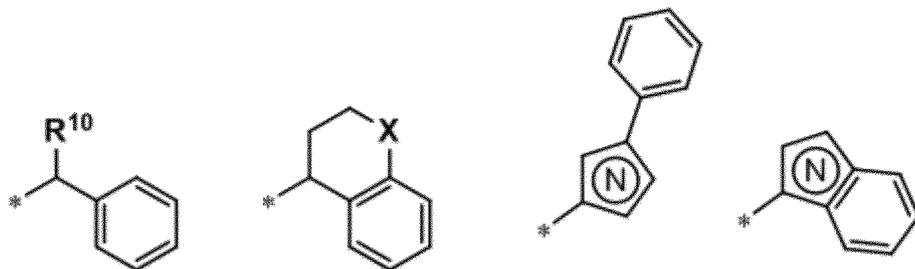
式 ( X I V ) の Z が、存在しないか、または O であり、

50

式 (XIV) の  $R^3$  および  $R^4$  が、独立して、H または Me から選択され、  
式 (XIV) の  $R^1$  が、

【0117】

【化25】



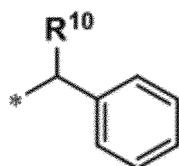
10

【0118】

から選択され、

【0119】

【化26】



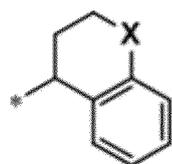
20

【0120】

の  $R^{10}$  が、H、アルキルまたはアリールから選択され、

【0121】

【化27】



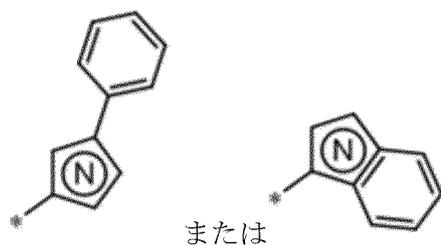
30

【0122】

の X が、 $CH_2$  および O から選択され、

【0123】

【化28】



40

【0124】

の

【0125】

【化29】



【0126】

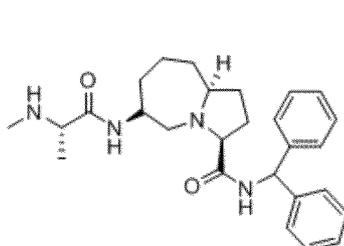
が、窒素含有ヘテロアールである。

50

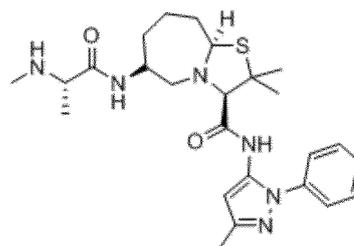
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、

【0127】

【化30】



および



10

【0128】

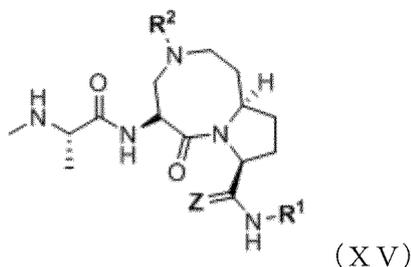
からなる群から選択され、これらは、米国特許公開第2008/0269140号および米国特許第7,244,851号に開示されるリガンドの誘導体である。

【0129】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XV)の構造(これは、国際公開第2008/128171号に記載されるIAPリガンドであった)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0130】

【化31】



20

【0131】

式中、

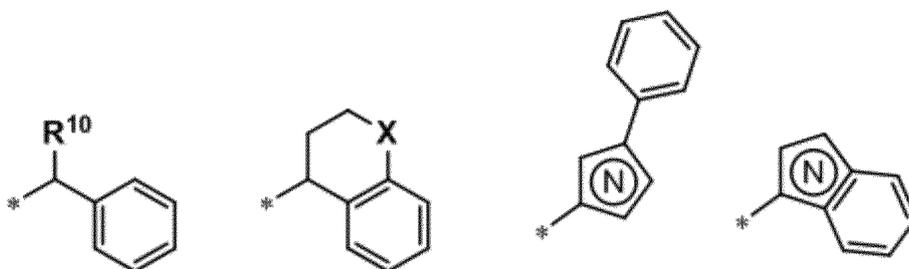
式(XV)のZが、存在しないか、またはOであり、

式(XV)のR<sup>1</sup>が、

30

【0132】

【化32】



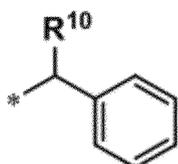
40

【0133】

から選択され、

【0134】

【化33】



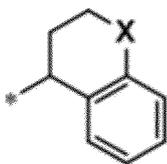
50

【 0 1 3 5 】

の  $R^{10}$  が、H、アルキルまたはアリールから選択され、

【 0 1 3 6 】

【 化 3 4 】

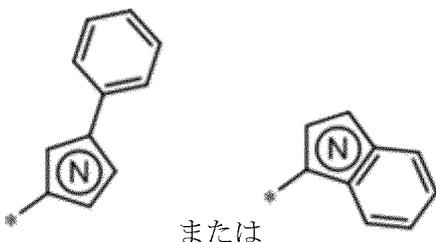


【 0 1 3 7 】

の X が、 $CH_2$  および O から選択され、

【 0 1 3 8 】

【 化 3 5 】



10

20

【 0 1 3 9 】

の

【 0 1 4 0 】

【 化 3 6 】



【 0 1 4 1 】

が、窒素含有ヘテロアリールであり、

式 (XV) の  $R^2$  が、H、アルキルまたはアシルから選択される。

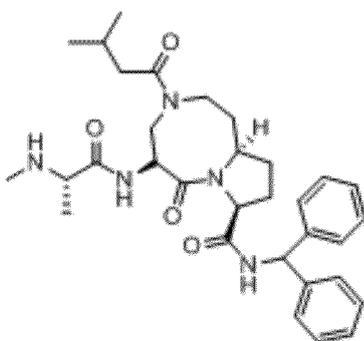
30

【 0 1 4 2 】

特定の実施形態では、ILMは、以下の構造を有する。

【 0 1 4 3 】

【 化 3 7 】



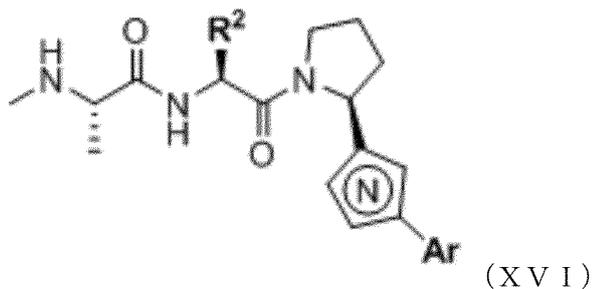
40

【 0 1 4 4 】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式 (XVI) の構造 (これは、国際公開第 2006/069063 号に記載される IAP リガンドに基づいている) 、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【 0 1 4 5 】

【化38】



【0146】

10

式中、

式(XVI)の $R^2$ が、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、より好ましくは、イソプロピル、tert-ブチル、シクロヘキシルおよびテトラヒドロピラニルから、最も好ましくはシクロヘキシルから選択され、

式(XVI)の

【0147】

【化39】



20

【0148】

は、5員環または6員環の窒素含有ヘテロアリール、より好ましくは、5員環窒素含有ヘテロアリール、最も好ましくはチアゾールであり、

式(XVI)のArは、アリールまたはヘテロアリールである。

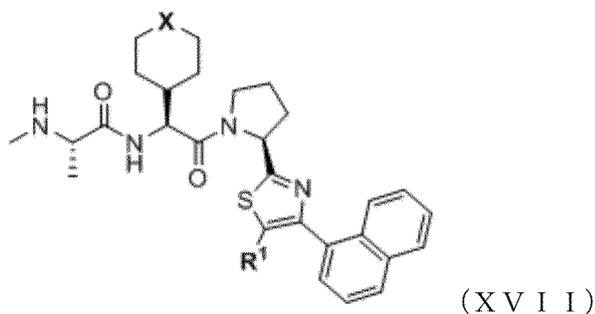
【0149】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XVII)の構造(これは、Cohen, F.ら、Antagonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres、Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7)、2229-33(2010)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

30

【0150】

【化40】



40

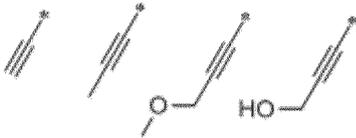
【0151】

式中、

式(XVII)の $R^1$ が、ハロゲン(例えば、フッ素)、シアノ、

【0152】

## 【化41】



## 【0153】

の群から選択され、

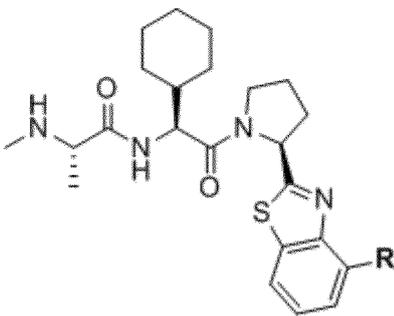
式(XVII)のXが、OまたはCH<sub>2</sub>の群から選択される。

## 【0154】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XVIIII)の構造 (これは、Cohen, F.ら、Antagonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres、Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7)、2229-33(2010)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0155】

## 【化42】



(XVIII)

## 【0156】

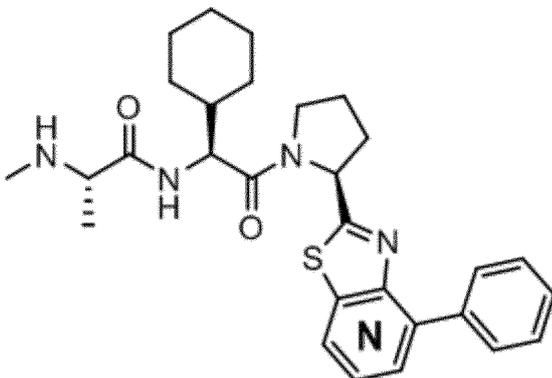
式中、式(XVIIII)のRが、(可変の置換位置における)アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキルまたはハロゲンから選択される。

## 【0157】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XIX)の構造 (これは、Cohen, F.ら、Antagonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres、Bioorg. Med. Chem. Lett., 20(7)、2229-33(2010)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0158】

## 【化43】



(XIX)

10

20

30

40

50

【0159】

式中、

【0160】

【化44】



【0161】

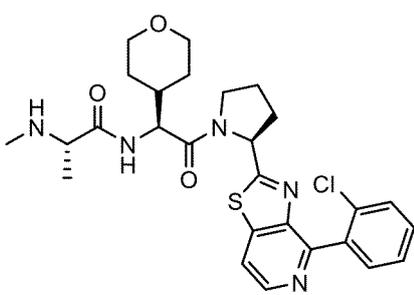
が、6員環窒素ヘテロアリールである。

特定の実施形態では、組成物のILMは、

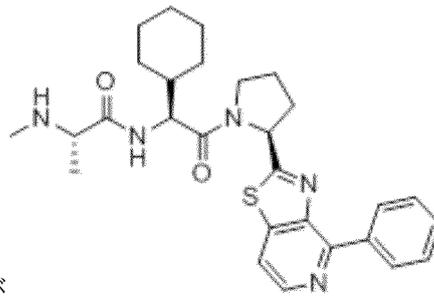
10

【0162】

【化45】



および



20

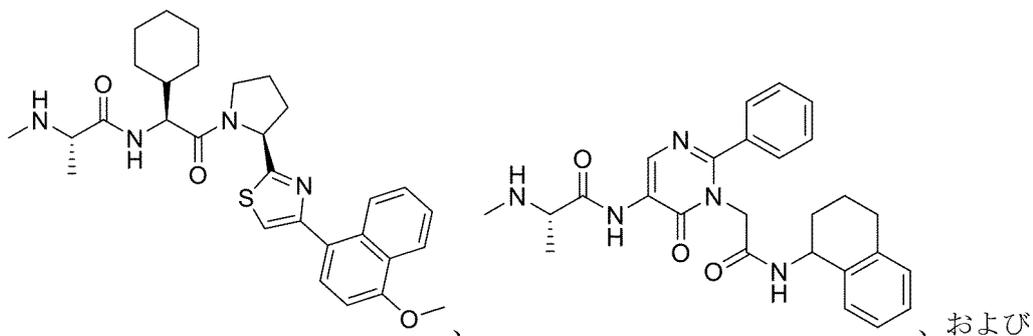
【0163】

からなる群から選択される。

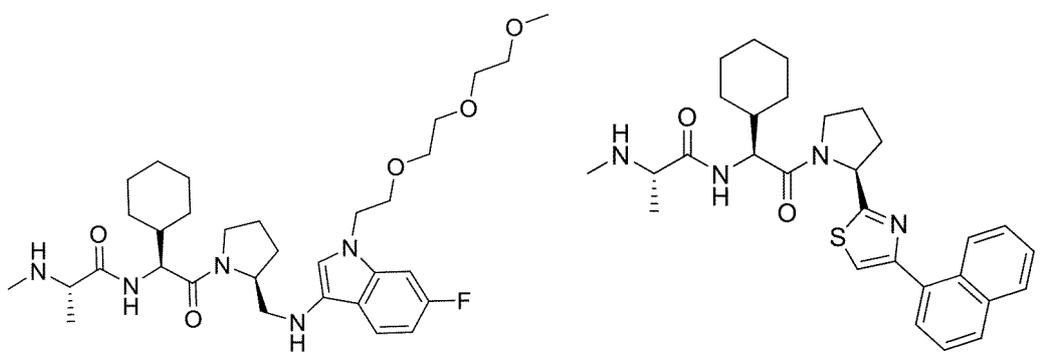
特定の実施形態では、組成物のILMは、

【0164】

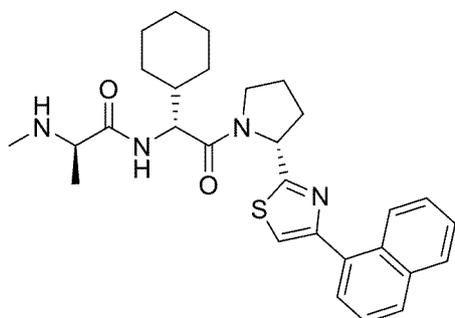
## 【化46】



10



20



30

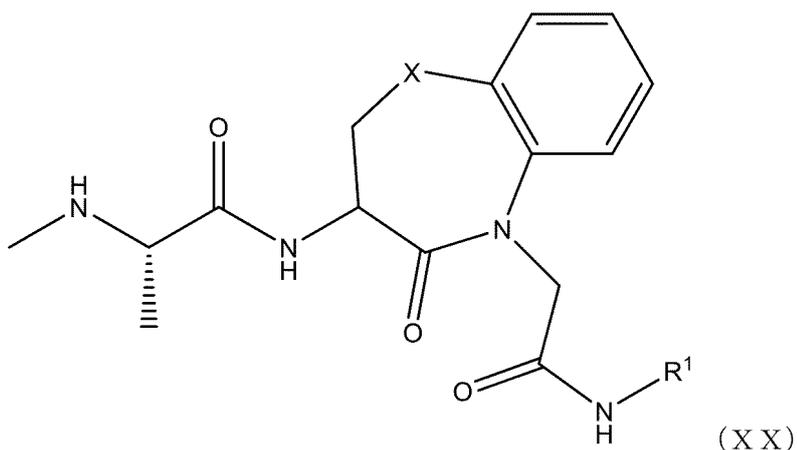
## 【0165】

からなる群から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XX)の構造(これは、国際公開第2007/101347号に記載されるIAPリガンドに基づいている)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0166】

## 【化47】



40

## 【0167】

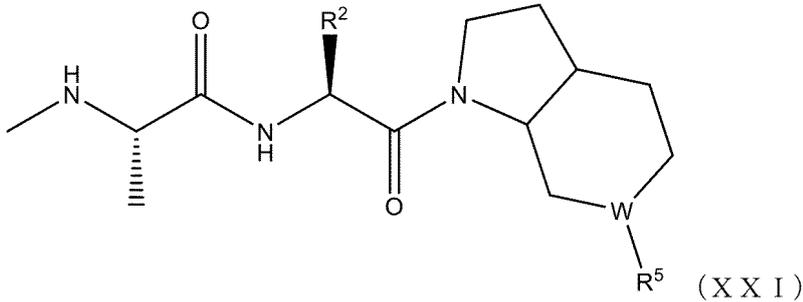
式中、式(XX)のXは、CH<sub>2</sub>、O、NHまたはSから選択される。

50

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXI)の構造(これは、米国特許第7,345,081号および米国特許第7,419,975号に記載されるIAPリガンドに基づいている)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0168】

【化48】



10

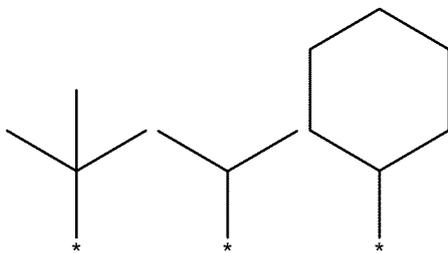
【0169】

式中、

式(XXI)のR<sup>2</sup>が、

【0170】

【化49】



20

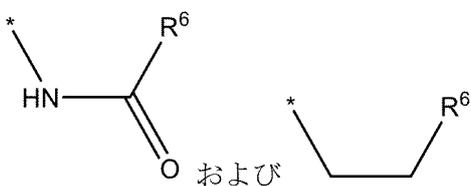
【0171】

から選択され、

式(XXI)のR<sup>5</sup>が、

【0172】

【化50】



30

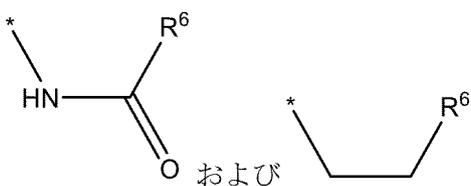
【0173】

から選択され、

式(XXI)のWが、CHまたはNから選択され、

【0174】

【化51】



40

【0175】

のR<sup>6</sup>が、独立して、単環式または二環式の縮合したアリールまたはヘテロアリールである。

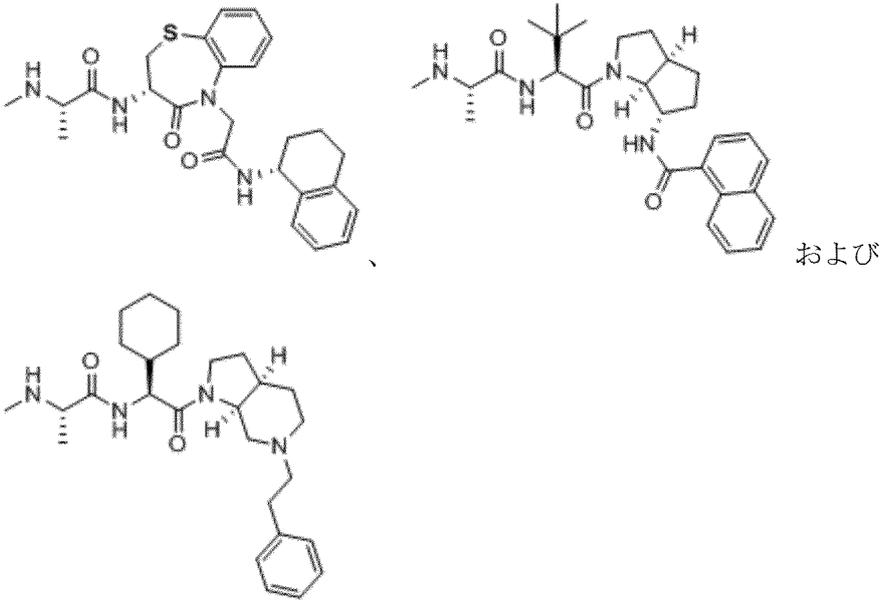
【0176】

50

特定の実施形態では、化合物の I L M は、

【 0 1 7 7 】

【 化 5 2 】



10

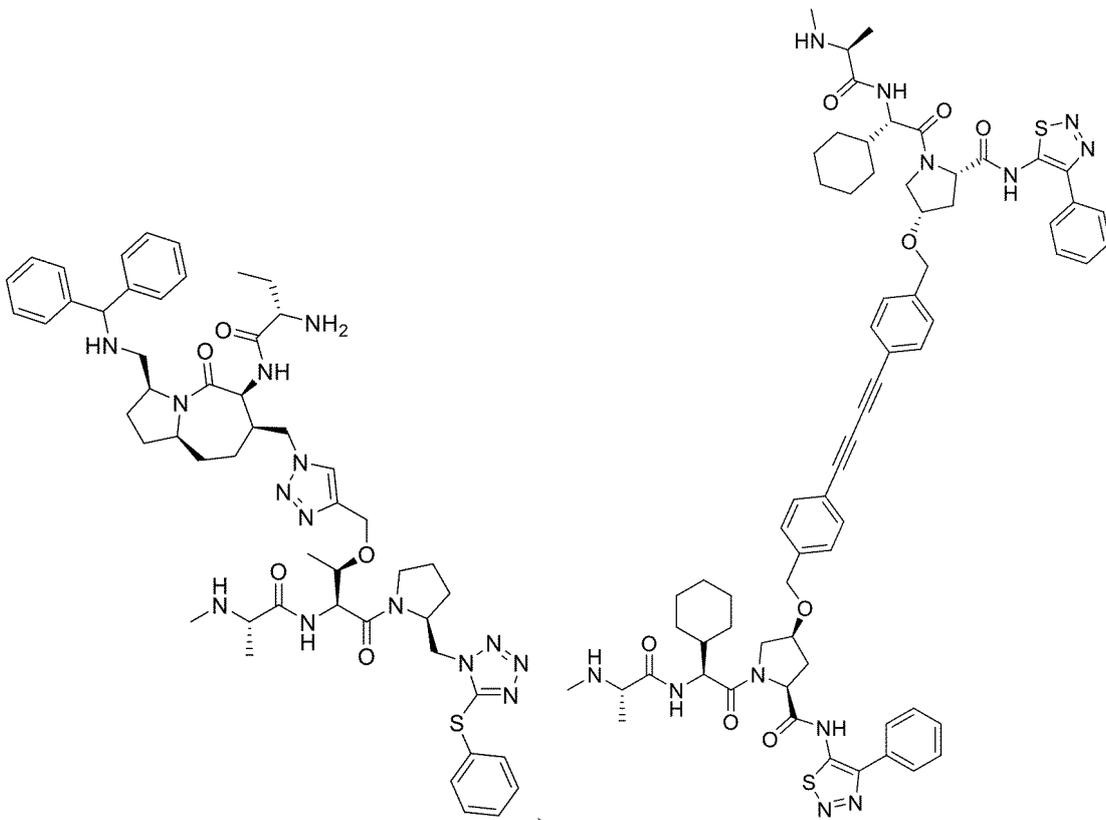
【 0 1 7 8 】

からなる群から選択される。

特定の実施形態では、化合物の I L M は、

【 0 1 7 9 】

【 化 5 3 - 1 】

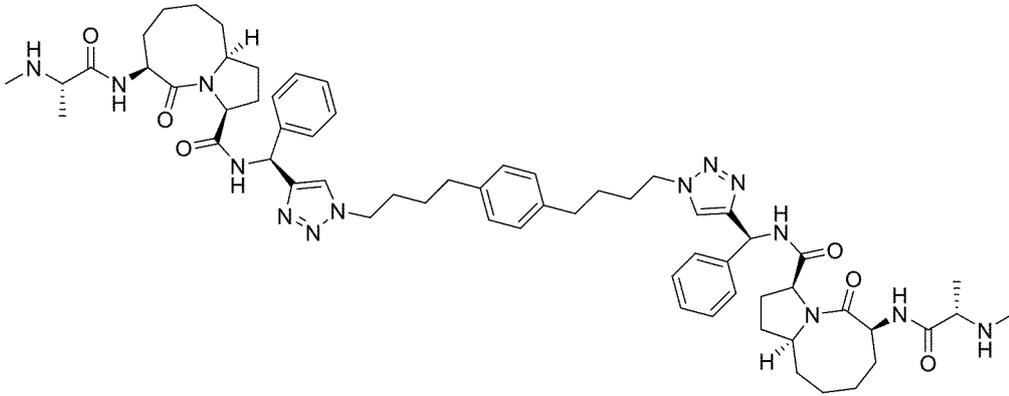
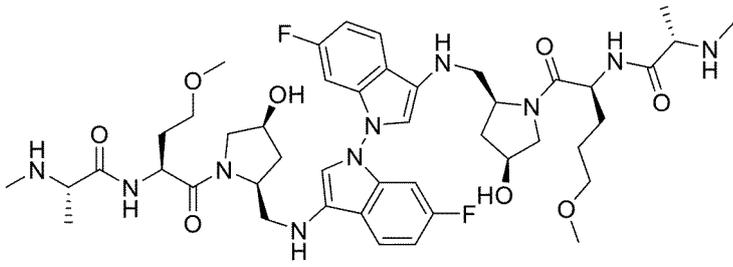


30

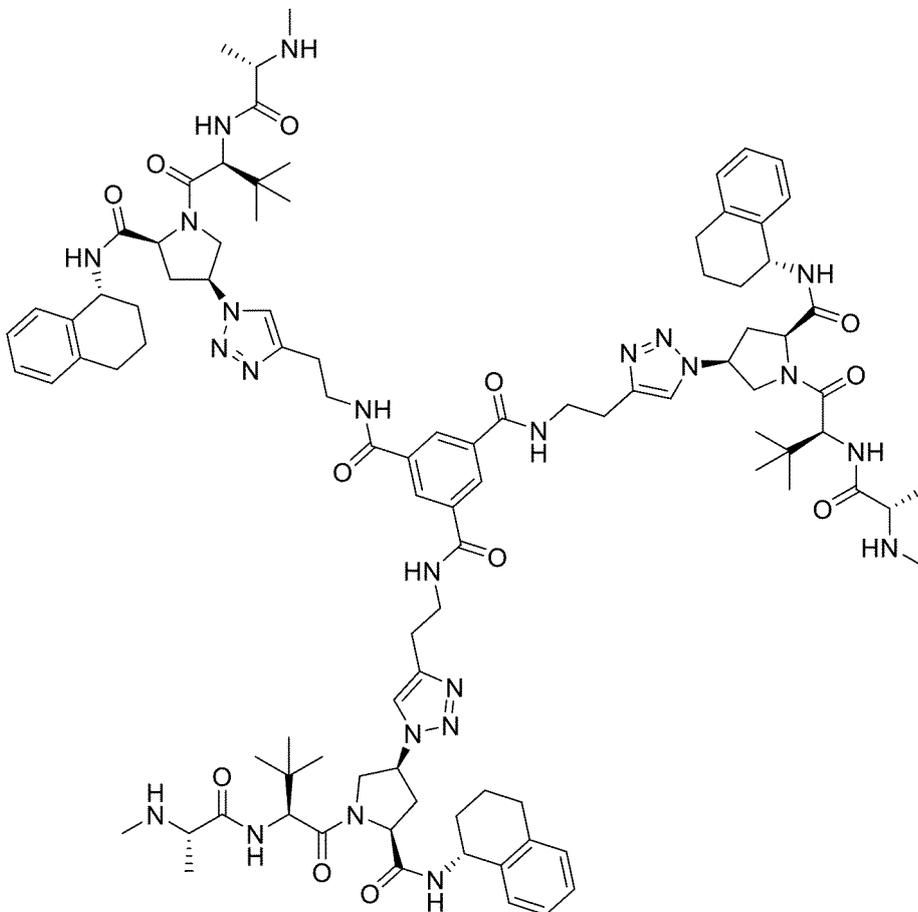
40

【 0 1 8 0 】

## 【化53-2】



、および



## 【0181】

および/またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体からなる群から選択され、

これらは、国際公開第2009/060292号、米国特許第7,517,906号、国際公開第2008/134679号、国際公開第2007/130626号、および国際公開第2008/128121号に記載されている。

10

20

30

40

50

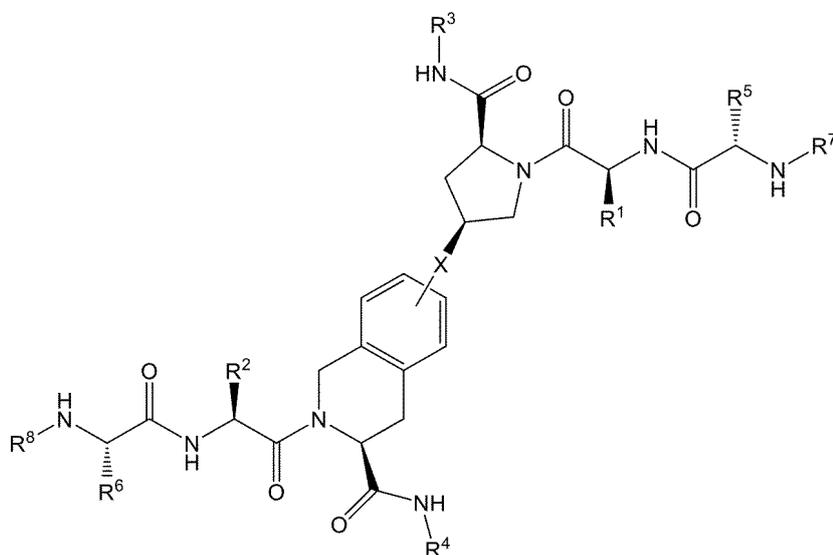
## 【0182】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXII)または(XXIII)の構造(これは、国際公開第2015/006524号およびPerez HL、Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity. J. Med. Chem. 58(3)、1556-62(2015)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0183】

## 【化54-1】

10



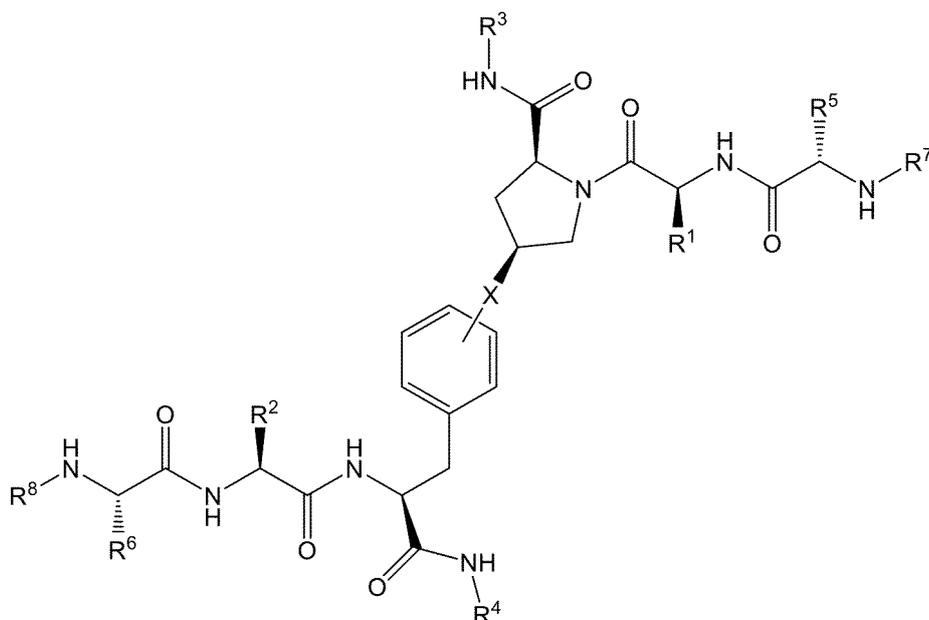
20

(XXII)、または

## 【0184】

## 【化54-2】

30



40

(XXIII)

## 【0185】

式中、

式(XXII)または(XXIII)のR<sup>1</sup>が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり、

50

式 (X X I I) または (X X I I I) の  $R^2$  が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールであり、

あるいは、式 (X X I I) または (X X I I I) の  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、任意に置換されたチオアルキルであり、ここで、チオアルキルの S 原子に結合した置換基が、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-(CH_2)_v COR^{20}$ 、 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  または  $-CH_2R^{23}$  であり、

式中、

v が、1 ~ 3 の整数であり、

$-(CH_2)_v COR^{20}$  および  $-CH_2R^{23}$  の  $R^{20}$  および  $R^{22}$  が、独立して、OH、 $NR^{24}R^{25}$  または  $OR^{26}$  から選択され、

$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  の  $R^{21}$  が、 $NR^{24}R^{25}$  基から選択され、

$-CH_2R^{23}$  の  $R^{23}$  が、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、任意の置換基がアルキルおよびハロゲンを含み、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{24}$  が、水素または任意に置換されたアルキルから選択され、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{25}$  が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$ 、またはスペルミンもしくはスペルミジンなどのポリアミン鎖から選択され、

$OR^{26}$  の  $R^{26}$  が、任意に置換されたアルキルから選択され、任意の置換基が、OH、ハロゲンまたは  $NH_2$  であり、

m は、1 ~ 8 の整数であり、

式 (X X I I) または (X X I I I) の  $R^3$  および  $R^4$  が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリールアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、式中、置換基が、アルキル、ハロゲンまたは OH であり、

式 (X X I I) または (X X I I I) の  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

X は、結合もしくは化学リンカー基から選択される。

【0186】

特定の実施形態では、X は、結合であるか、または以下：

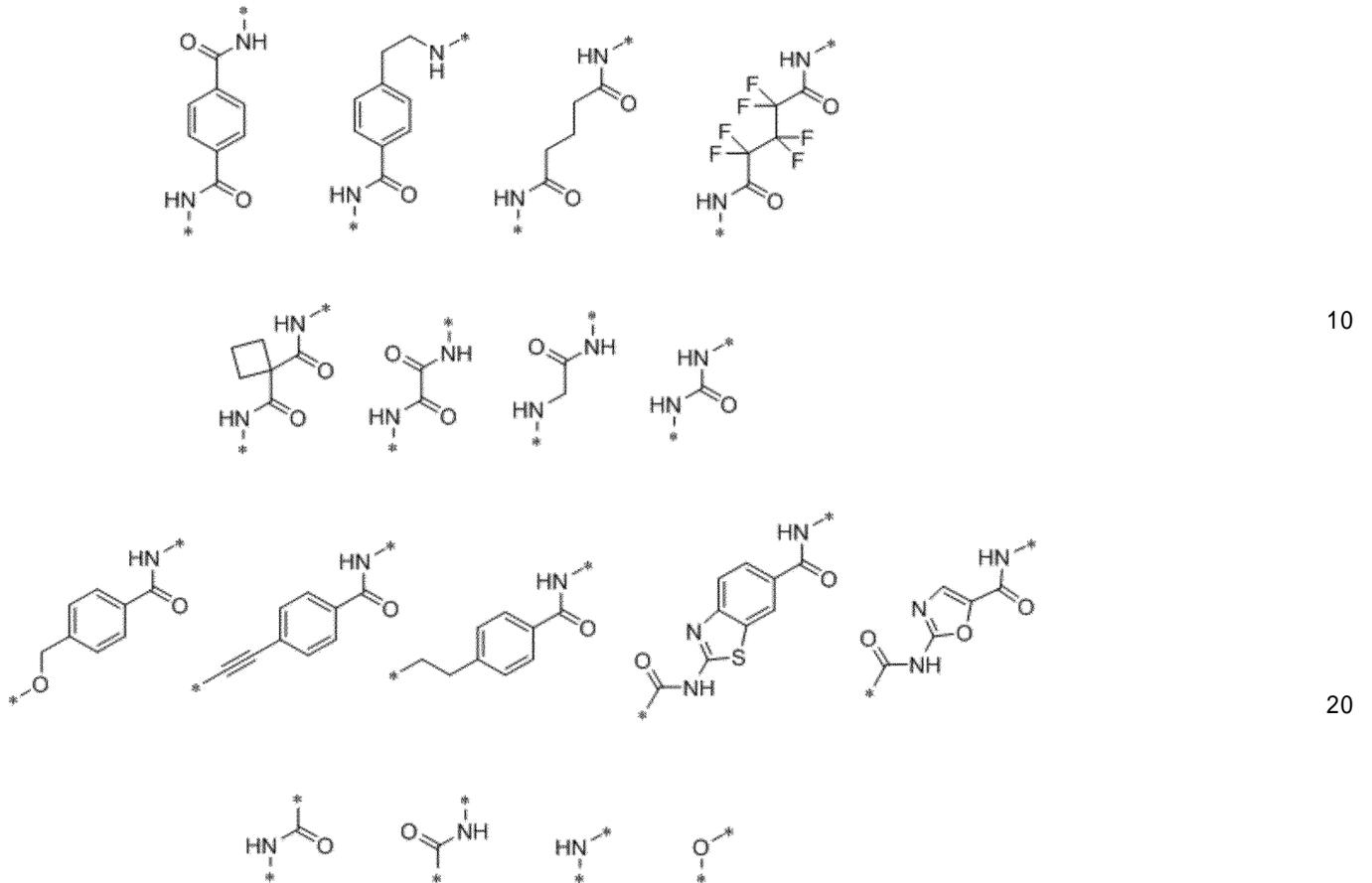
【0187】

10

20

30

## 【化 5 5】



10

20

## 【0188】

からなる群から選択され、式中、「\*」が、PTM、LまたはULM、例えば、ILMの接続点である。

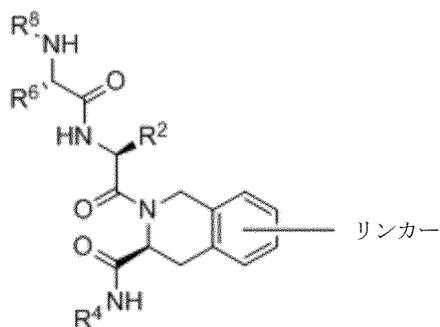
## 【0189】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXIV)または(XXVI)の構造(これは、国際公開第2015/006524号およびPerez HL、Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with sustained antitumor activity. J. Med. Chem. 58(3)、1556-62(2015)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物、および/またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、以下に示されるような、リンカー基Lに対する化学リンカー

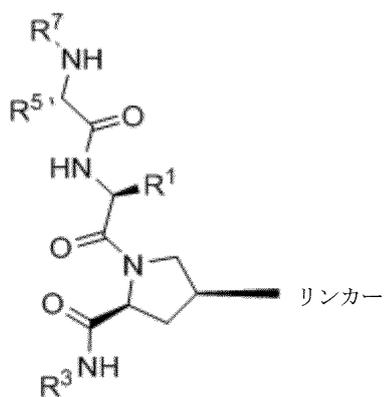
30

## 【0190】

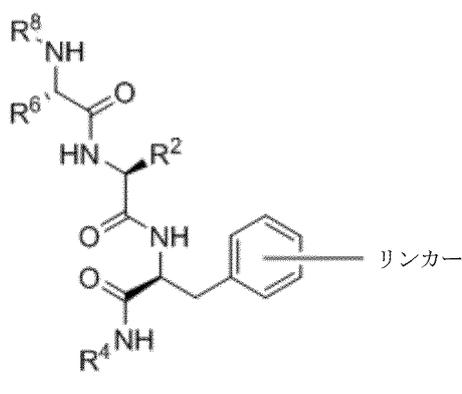
## 【化 5 6】



10



20



30

## 【0191】

式中、

式 (XXIV)、(XXV) または (XXVI) の  $R^1$  が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

式 (XXIV)、(XXV) または (XXVI) の  $R^2$  が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

または、これに代えて、

式 (XXIV)、(XXV) または (XXVI) の  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、任意で置換されたチオアルキルから選択され、ここで、チオアルキルの S 原子に結合した置換基が、任意で置換されたアルキル、任意で置換された分枝鎖アルキル、任意で置換されたヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 、 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  または  $-CH_2R^{23}$  であり、

式中、

50

v が、1 ~ 3 の整数であり、  
 -  $(\text{CH}_2)_v \text{COR}^{20}$  および  $-\text{CH}_2 \text{R}^{23}$  の  $\text{R}^{20}$  および  $\text{R}^{22}$  が、独立して、  
 OH、 $\text{NR}^{24} \text{R}^{25}$  または  $\text{OR}^{26}$  から選択され、  
 -  $\text{CH}_2 \text{CHR}^{21} \text{COR}^2$  の  $\text{R}^{21}$  が、 $\text{NR}^{24} \text{R}^{25}$  から選択され、  
 -  $\text{CH}_2 \text{R}^{23}$  の  $\text{R}^{23}$  が、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、任意の置換基がアルキルおよびハロゲンを含み、  
 $\text{NR}^{24} \text{R}^{25}$  の  $\text{R}^{24}$  が、水素または任意に置換されたアルキルから選択され、  
 $\text{NR}^{24} \text{R}^{25}$  の  $\text{R}^{25}$  が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、  
 -  $\text{CH}_2 (\text{OCH}_2 \text{CH}_2 \text{O})_m \text{CH}_3$ 、またはスペルミンもしくはスペルミジンなどの  
 ポリアミン鎖から選択され、

$\text{OR}^{26}$  の  $\text{R}^{26}$  が、任意に置換されたアルキルから選択され、任意の置換基が、  
 OH、ハロゲンまたは  $\text{NH}_2$  であり、

m は、1 ~ 8 の整数であり、

式 (XXIV)、(XXV) または (XXVI) の  $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリールアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり、式中、置換基が、  
 アルキル、ハロゲンまたは OH であり、

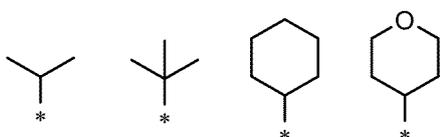
式 (XXIV)、(XXV) または (XXVI) の  $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^6$ 、 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルである。

【0192】

特定の実施形態では、式 (XXII) ~ (XXVI) の ILM は、  
 $\text{R}^7$  および  $\text{R}^8$  が、H または Me から選択され、  
 $\text{R}^5$  および  $\text{R}^6$  が、

【0193】

【化57】

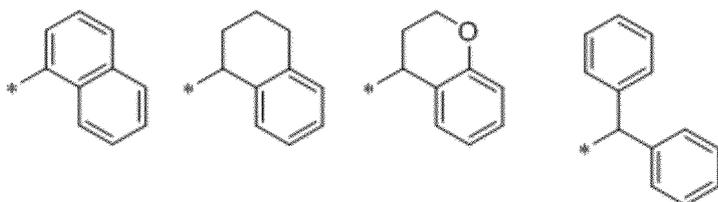


【0194】

を含む群から選択され、  
 $\text{R}^3$  および  $\text{R}^4$  が、

【0195】

【化58】



【0196】

を含む群から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILM は、式 (XXVII) または (XXVIII) の構造 (これは、国際公開第 2014/055461 号および Kim, K S、Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonis

10

20

30

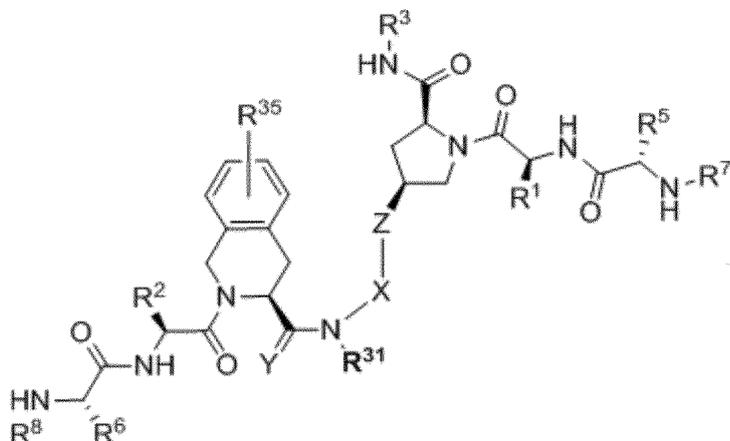
40

50

ts. Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9(2014)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物、および/またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、

【0197】

【化59-1】

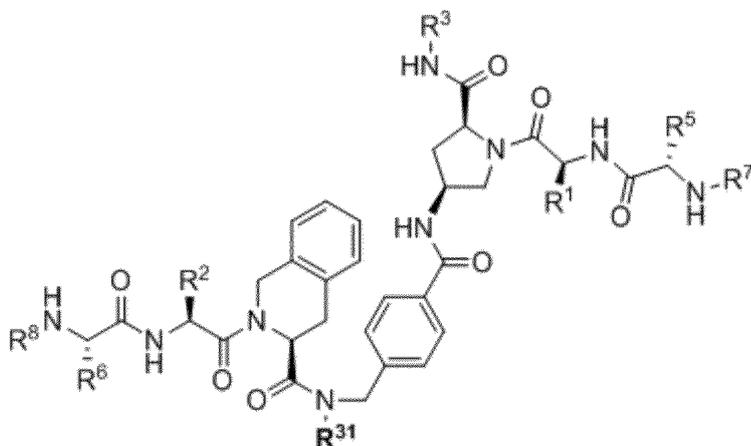


10

(XXVII)、および

【0198】

【化59-2】



30

(XXVIII)

【0199】

式中、

$R^{3-5}$  が、アルキル、ハロゲン、アルコキシ、シアノおよびハロアルコキシから選択される1~2個の置換基であり、

式(XXVII)および(XXVIII)の $R^1$  が、H、または任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

式(XXVII)および(XXVIII)の $R^2$  が、H、または任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

または、これに代えて、

式(XXVII)および(XXVIII)の $R^1$  および $R^2$  は、独立して、任意に置換されたチオアルキル -  $CR^{60}R^{61}SR^{70}$  から選択され、式中、 $R^{60}$  および $R^{61}$  は、Hまたはメチルから選択され、 $R^{70}$  は、任意に置換されたアルキル、任意に置換さ

50

れた分枝鎖アルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 、 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ または $-CH_2R^{23}$ から選択され、

式中、

$v$ が、1～3の整数であり、

$-(CH_2)_vCOR^{20}$ および $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ の $R^{20}$ および $R^{22}$ が、独立して、 $OH$ 、 $NR^{24}R^{25}$ または $OR^{26}$ から選択され、

$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$ の $R^{21}$ が、 $NR^{24}R^{25}$ から選択され、

$-CH_2R^{23}$ の $R^{23}$ が、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、任意の置換基がアルキルおよびハロゲンを含み、

$NR^{24}R^{25}$ の $R^{24}$ が、水素または任意に置換されたアルキルから選択され、

$NR^{24}R^{25}$ の $R^{25}$ が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$ 、またはポリアミン鎖 $-[CH_2CH_2(CH_2)_nNH]_pCH_2CH_2(CH_2)_q$

【0200】

【化60】

Ⓜ

【0201】

$NH_2$ 、例えば、スペルミンまたはスペルミジンから選択され、

式中、 $x = 0 \sim 2$ 、 $y = 1 \sim 3$ 、

【0202】

【化61】

Ⓜ

【0203】

$n = 0 \sim 2$ であり、

$OR^{26}$ の $R^{26}$ が、任意に置換されたアルキルから選択され、任意の置換基が、 $OH$ 、ハロゲンまたは $NH_2$ であり、

$m$ は、1～8の整数であり、

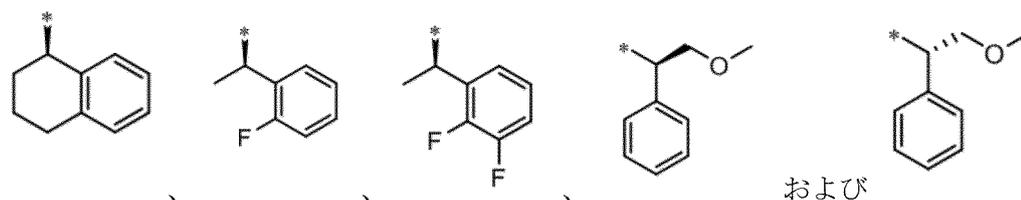
式 $(XXVII)$ および $(XXVIII)$ の $R^3$ および $R^4$ が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたアリールアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアリールアルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、式中、置換基が、アルキル、ハロゲンまたは $OH$ であり、

式 $(XXVII)$ および $(XXVIII)$ の $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ および $R^8$ が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

式 $(XXVII)$ および $(XXVIII)$ の $R^{31}$ は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、または任意にさらに置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、好ましくは、

【0204】

【化62】



【0205】

からなる群から選択され、

10

20

30

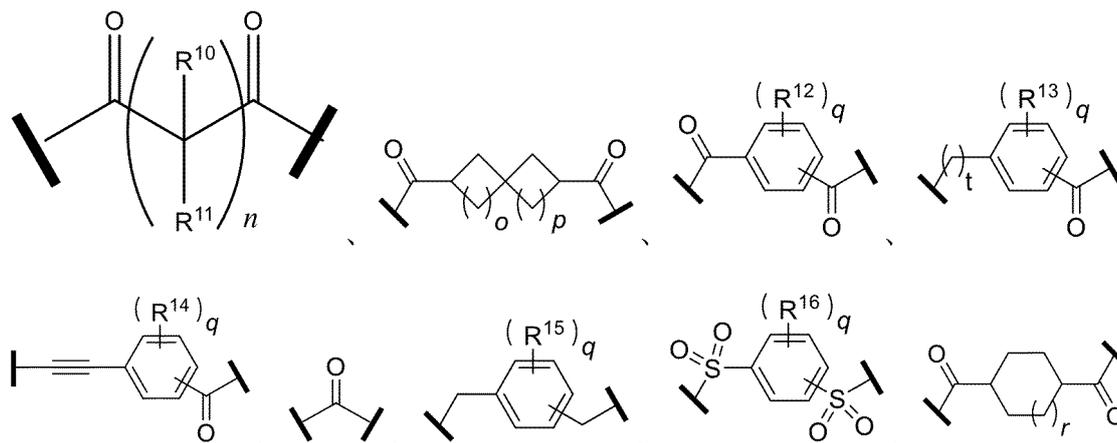
40

50

式 (XXVII) および (XXVIII) の X が、 $-(CR^{81}R^{82})_m-$ 、任意に置換されたヘテロアリールまたはヘテロシクリル、

【0206】

【化63】



10

【0207】

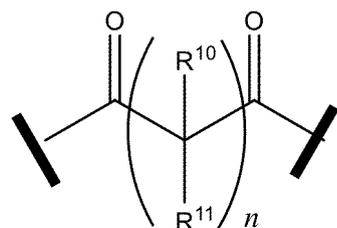
から選択され、

式 (XXVII) の Z が、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-NR$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$  から選択されるか、または存在しなくてもよく、

$-(CR^{81}R^{82})_m-$  の  $R^{81}$  および  $R^{82}$  が、独立して、水素、ハロゲン、アルキルまたはシクロアルキルから選択されるか、または  $R^{81}$  および  $R^{82}$  が一緒になって、炭素環式環を形成することができ、

【0208】

【化64】



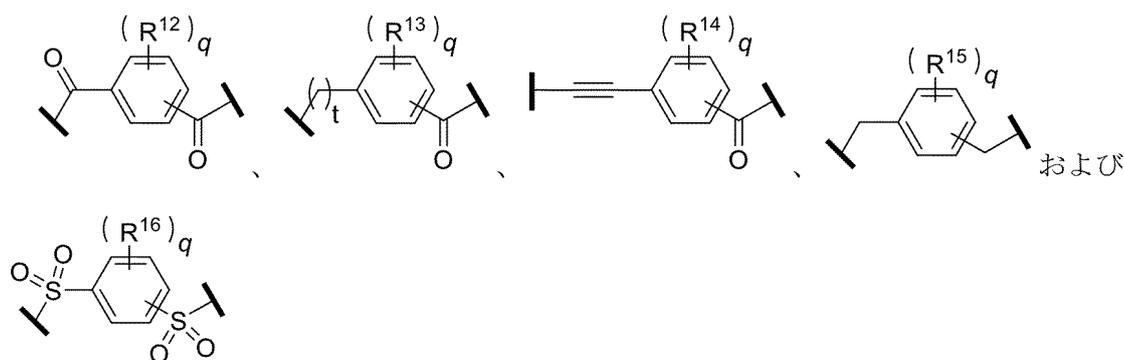
30

【0209】

の  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、独立して、水素、ハロゲン、またはアルキルから選択され、

【0210】

【化65】



40

【0211】

の  $R^{12}$ 、 $R^{13}$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{15}$  および  $R^{16}$  が、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキル、または  $OR^{17}$  から選択され、

$R^{17}$  が、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキル

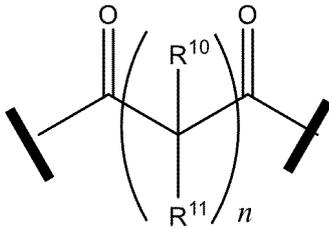
50

から選択され、

- (CR<sup>2 1</sup>R<sup>2 2</sup>)<sub>m</sub> - および

【0212】

【化66】



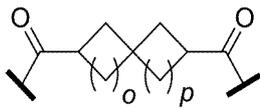
10

【0213】

のmおよびnが、独立して、0、1、2、3、または4であり、

【0214】

【化67】

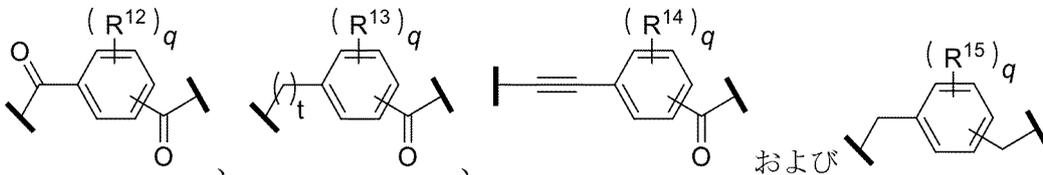


【0215】

のoおよびpが、独立して、0、1、2、または3であり、

【0216】

【化68】

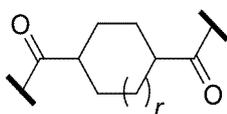


【0217】

のqおよびtが、独立して、0、1、2、3、または4であり、

【0218】

【化69】



【0219】

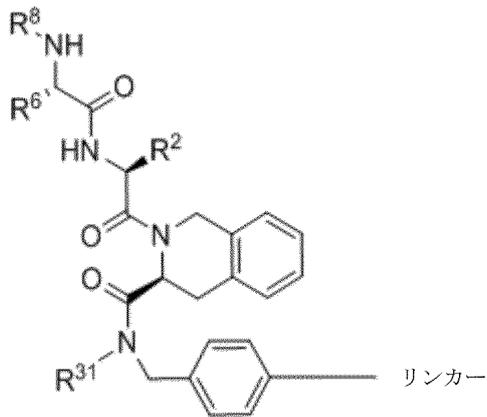
のrが、0または1である。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXIX)、(XXX)、(XXXI)または(XXXII)の構造(これは、国際公開第2014/055461号およびKim, KS, Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists, Bioorg. Med. Chem. Lett. 24(21), 5022-9(2014)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物、および/またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、以下に示されるような、リンカー基Lに対する化学リンカー

40

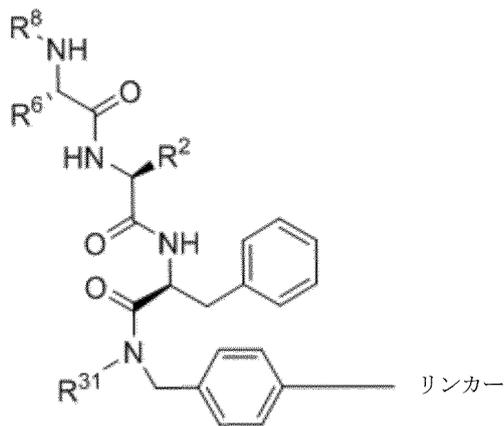
【0220】

【化 7 0】



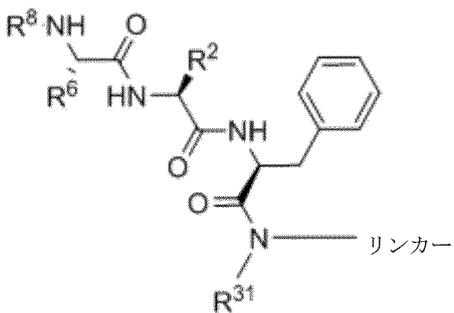
(XXIX) ;

10



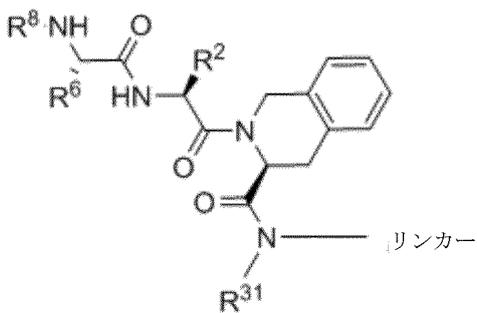
(XXX) ;

20



(XXXI) 、および

30



(XXXII)

40

【 0 2 2 1】

式中、

式 (XXIX) から (XXXII) の  $R^2$  が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

50

または、これに代えて、

式 (X X V I I) および (X X V I I I) の  $R^1$  および  $R^2$  は、独立して、H、任意に置換されたチオアルキル -  $CR^{60}R^{61}SR^{70}$  から選択され、式中、 $R^{60}$  および  $R^{61}$  は、H またはメチルから選択され、 $R^{70}$  は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 、 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  または  $-CH_2R^{23}$  であり、

式中、

$v$  が、1 ~ 3 の整数であり、

$-(CH_2)_vCOR^{20}$  および  $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  の  $R^{20}$  および  $R^{22}$  が、独立して、OH、 $NR^{24}R^{25}$  または  $OR^{26}$  から選択され、

$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  の  $R^{21}$  が、 $NR^{24}R^{25}$  から選択され、

$-CH_2R^{23}$  の  $R^{23}$  が、任意に置換されたアリールまたは任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、任意の置換基がアルキルおよびハロゲンを含み、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{24}$  が、水素または任意に置換されたアルキルから選択され、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{25}$  が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$ 、またはポリアミン鎖  $-[CH_2CH_2(CH_2)_2NH]_nCH_2CH_2(CH_2)_2$

【0222】

【化71】

㉔

【0223】

$rNH_2$ 、例えば、スペルミンまたはスペルミジンから選択され、

式中、 $r = 0 \sim 2$ 、 $n = 1 \sim 3$ 、

【0224】

【化72】

㉕

【0225】

$m = 0 \sim 2$  であり、

$OR^{26}$  の  $R^{26}$  が、任意に置換されたアルキルから選択され、任意の置換基が、OH、ハロゲンまたは  $NH_2$  であり、

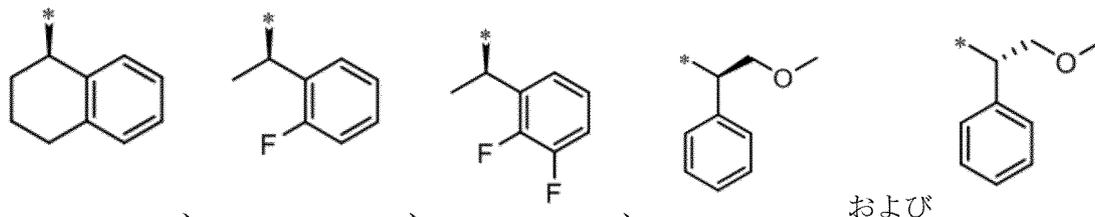
$m$  は、1 ~ 8 の整数であり、

式 (X X I X) から (X X X I I) の  $R^6$  および  $R^8$  が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

式 (X X I X) から (X X X I I) の  $R^{31}$  は、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、または任意にさらに置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、好ましくは、

【0226】

【化73】



【0227】

からなる群から選択される。

特定の実施形態では、化合物の I L M は、

【0228】

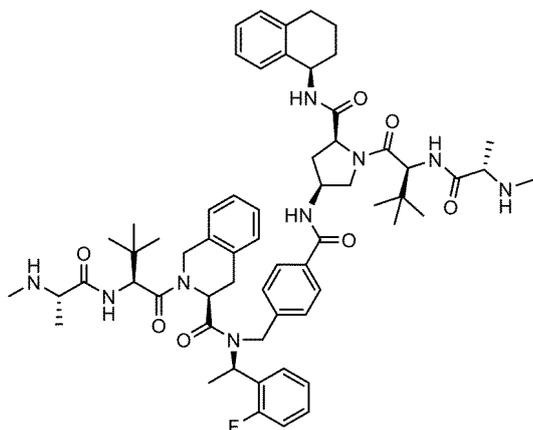
10

20

30

40

## 【化 7 4】



10

## 【 0 2 2 9】

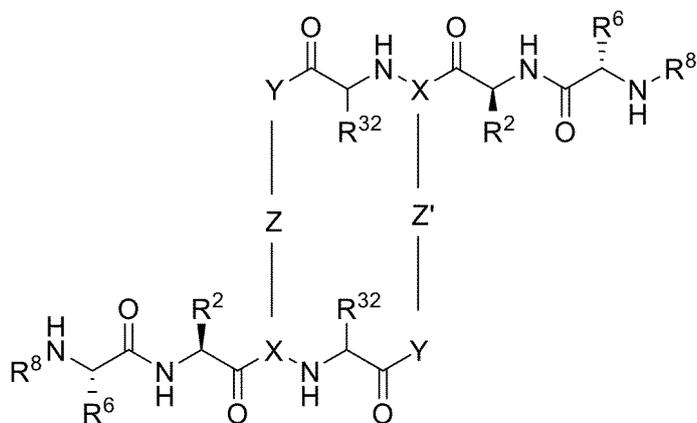
である。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXXIII)の構造(これは、国際公開第2014/074658号および国際公開第2013/071035号に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【 0 2 3 0】

20

## 【化 7 5】



(XXXIII)

30

## 【 0 2 3 1】

式中、

式(XXXIII)の $R^2$ が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

式(XXXIII)の $R^6$ および $R^8$ が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

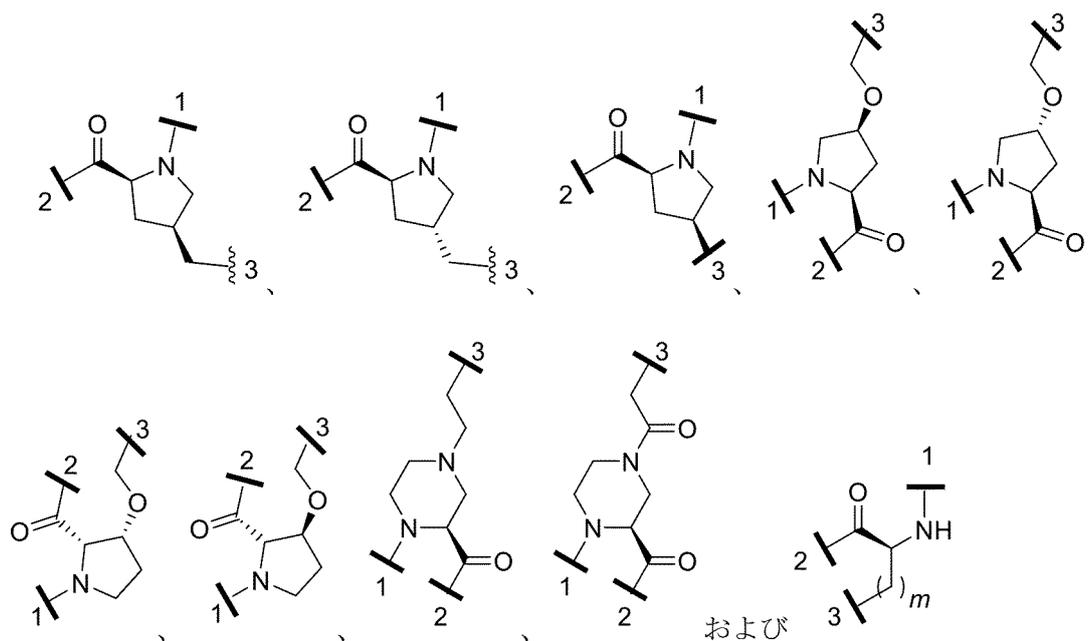
式(XXXIII)の $R^{32}$ が、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキレン)- $R^{33}$ から選択され、式中、 $R^{33}$ が、水素、アリール、ヘテロアリール、または任意にさらに置換されたシクロアルキルから選択され、

式(XXXIII)のXが、

## 【 0 2 3 2】

40

【化76】



10

【0233】

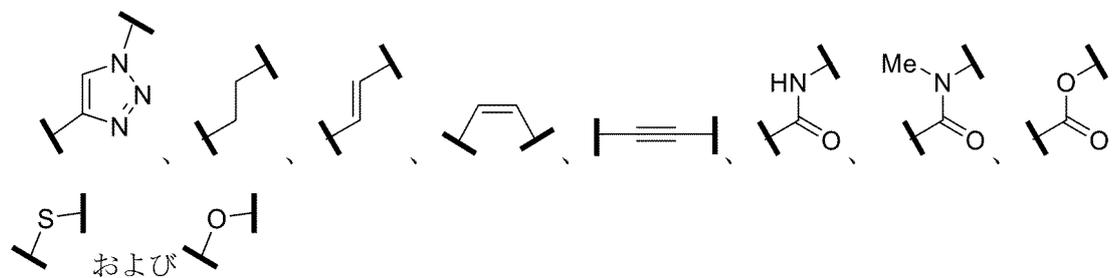
から選択され、

式 (XXXIII) の Z および Z' が、独立して、

20

【0234】

【化77】



30

【0235】

から選択され、式中、各

【0236】

【化78】



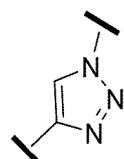
【0237】

が、化合物に対する接続点を表し、Z および Z' が、任意の所与の化合物において両方とも

40

【0238】

【化79】



【0239】

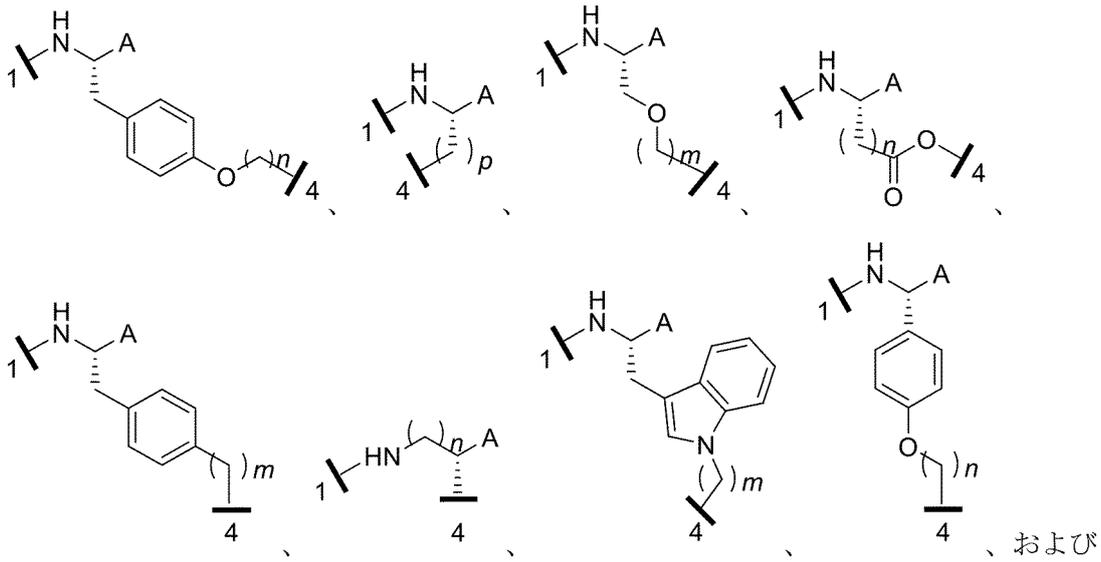
であることはできず、

式 (XXXIII) の Y が、

50

【0240】

【化80】



10

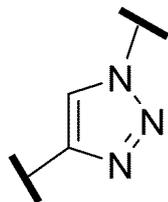
20

【0241】

から選択され、式(XXXIII)のZおよびZ'が同じであり、Zが

【0242】

【化81】



30

【0243】

であり、各

【0244】

【化82】



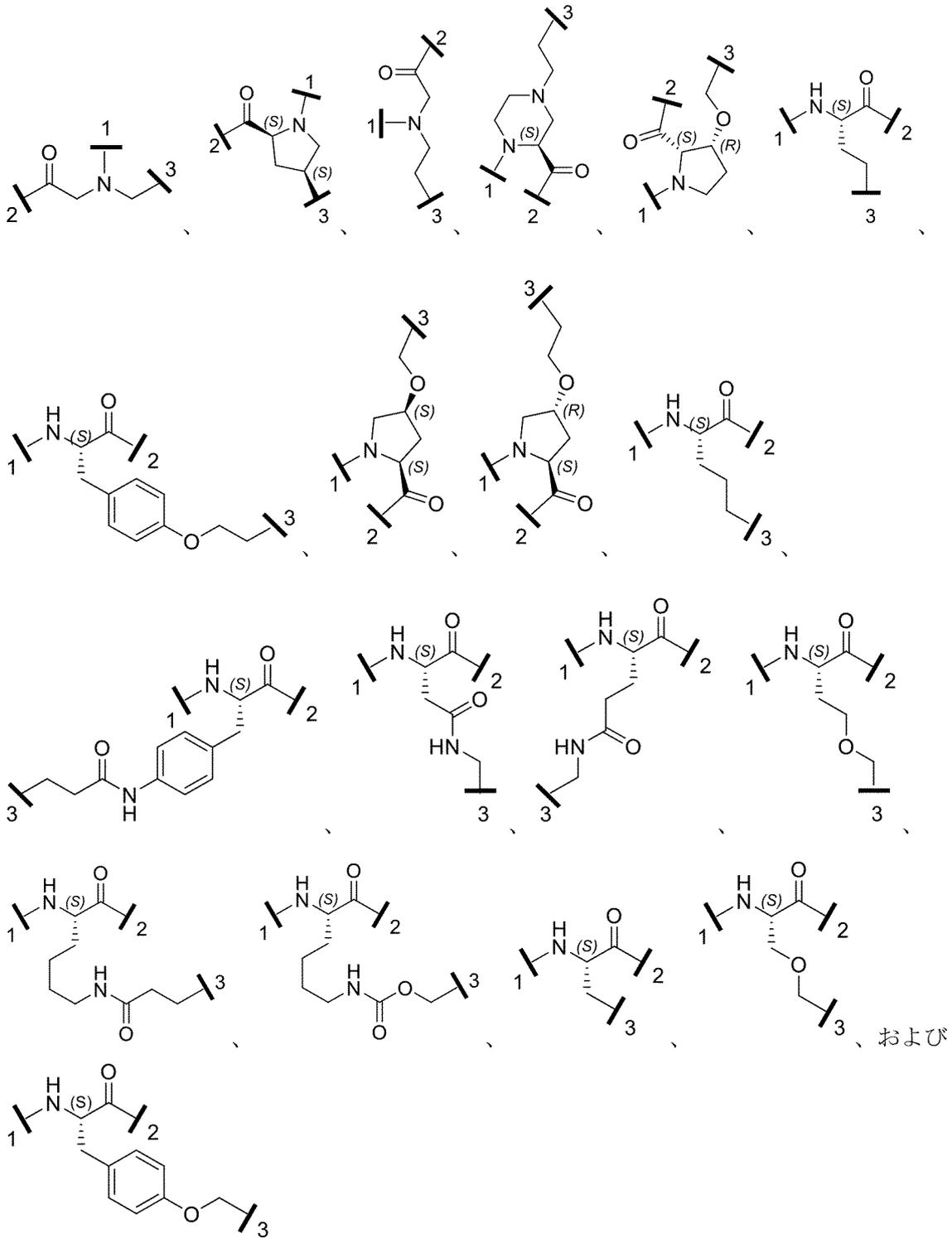
40

【0245】

が、化合物に対する接続点を表し、Xが、

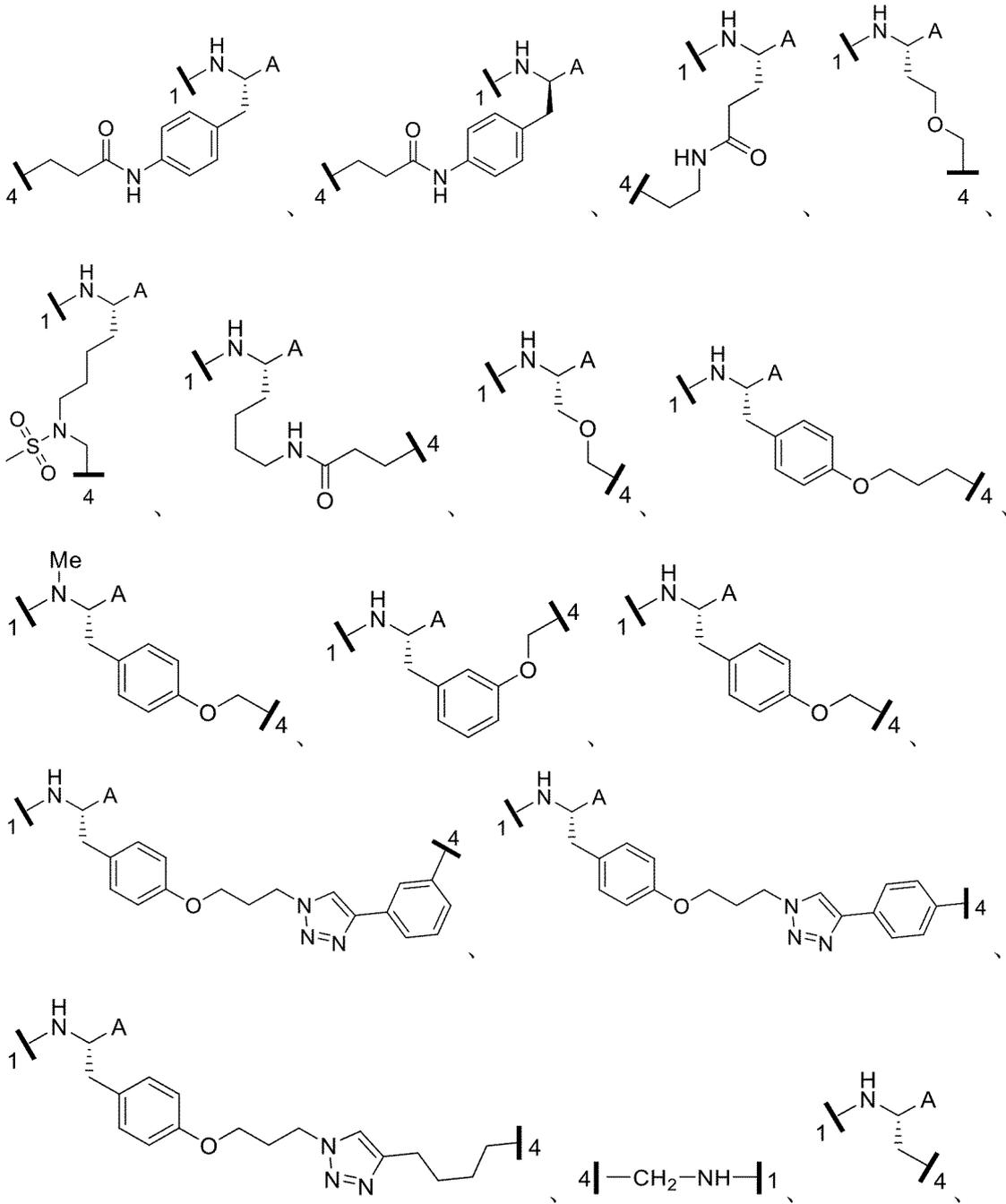
【0246】

【化 8 3】



【 0 2 4 7 】  
 から選択され、  
 式 ( X X X I I I ) の Y が、独立して、  
 【 0 2 4 8 】

【化 8 4 - 1】

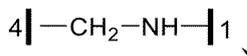


10

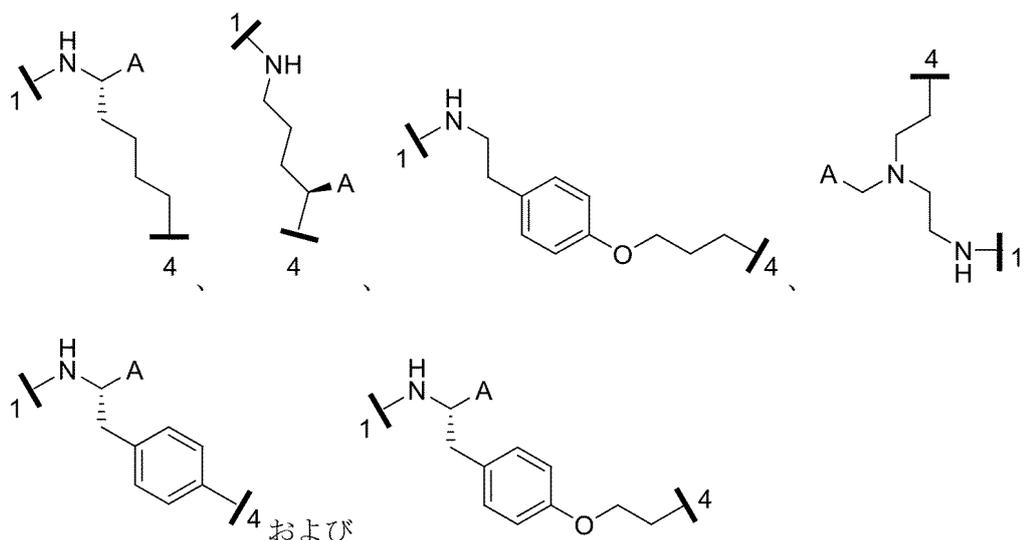
20

30

【 0 2 4 9 】



【化 8 4 - 2】



10

【0250】

から選択され、

式中、

【0251】

20

【化 8 5】



【0252】

が、化合物の - C = O 部分に対する接続点を表し、

【0253】

【化 8 6】



【0254】

30

が、化合物の - NH 部分に対する接続点を表し、

【0255】

【化 8 7】



【0256】

が、Z に対する第 1 の接続点を表し、

【0257】

【化 8 8】



40

【0258】

が、Z に対する第 2 の接続点を表し、

m が、0 ~ 3 の整数であり、

n が、1 ~ 3 の整数であり、

p が、0 ~ 4 の整数であり、

A が、- C ( O ) R<sup>3</sup> であり、R<sup>3</sup> が、- C ( O ) R<sup>3</sup> から選択され、OH、NH<sub>2</sub>、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、NHORR<sup>11</sup> または N ( R<sup>12</sup> ) ( R<sup>13</sup> ) であり、NH<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup> および NHOR<sup>11</sup> の R<sup>10</sup> および F<sup>11</sup> が、独立して、水素、任意

50

に置換された - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルまたはヘテロシクロアルキルから選択され、

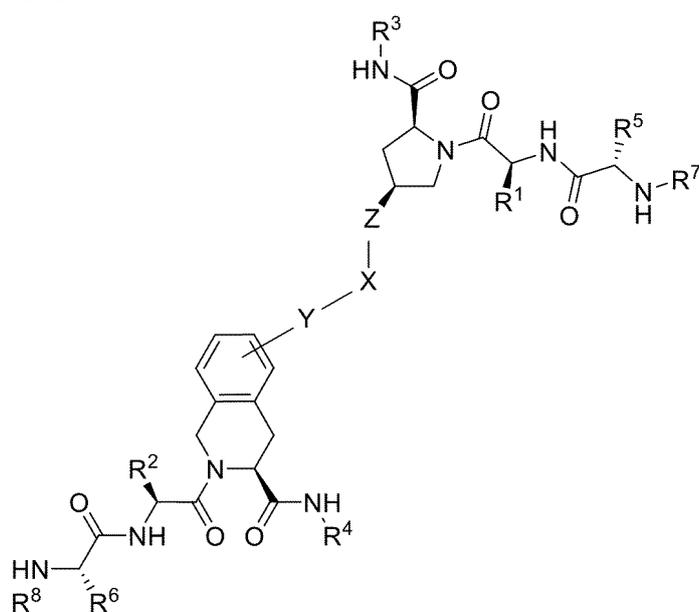
N ( R<sup>1 2</sup> ) ( R<sup>1 3</sup> ) の R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> は、独立して、水素、 - C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、 - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ) アルキレン ) - NH - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル ) および - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキレン ) - O - ( C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ヒドロキシアルキル ) から選択されるか、または R<sup>1 2</sup> および R<sup>1 3</sup> が、それらが共通に結合する窒素原子と一緒に、N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意に含む飽和ヘテロシクリルを形成し、飽和ヘテロ環は、メチルで任意に置換される。

【 0 2 5 9 】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILM は、式 ( XXXIV ) または ( XXXV ) の構造 ( これは、国際公開第 2014 / 047024 号に記載される IAP リガンドに由来する )、またはその非天然模倣物、および / またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、

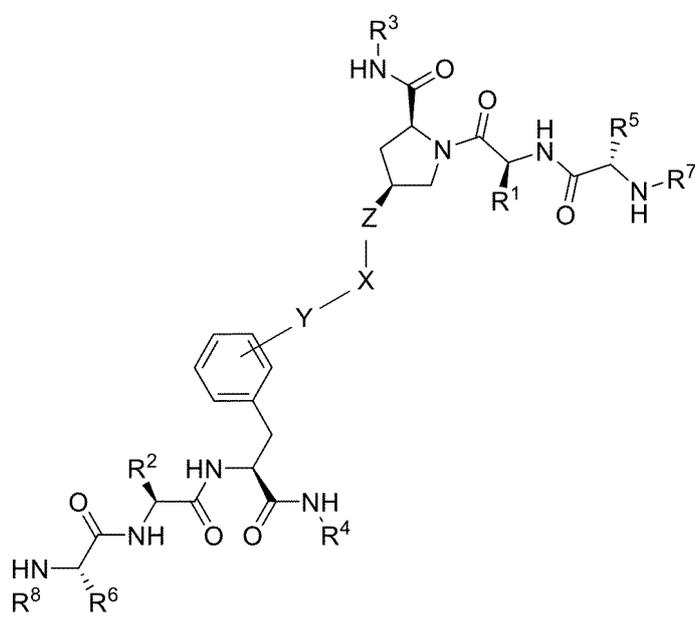
【 0 2 6 0 】

【 化 8 9 - 1 】



【 0 2 6 1 】

【 化 8 9 - 2 】



【 0 2 6 2 】

10

20

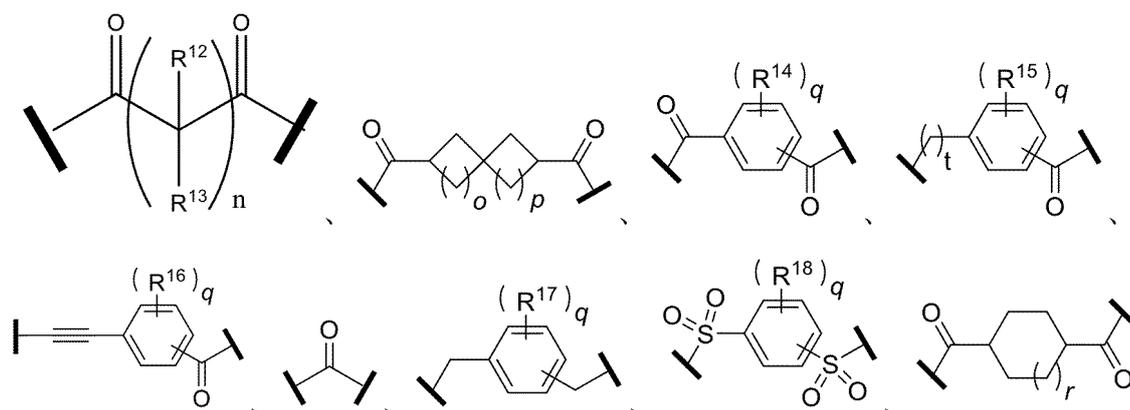
30

40

50

式中、

式 (XXXIV) または (XXXV) の X が、存在しないか、または  $-(CR^{10}R^{11})_m-$ 、任意に置換されたヘテロアール、または任意に置換されたヘテロシクリル、  
【0263】  
【化90】



【0264】

から選択される基であり、

式 (XXXIV) または (XXXV) の Y および Z が、独立して、 $C=O$ 、 $-O-$ 、 $-NR^9-$ 、 $-CONH-$ 、 $-NHCO-$  から選択されるか、または存在しなくてもよく、

式 (XXXIV) または (XXXV) の  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアールアルキル、任意に置換されたアールから選択されるか、または

式 (XXXIV) または (XXXV) の  $R^1$  および  $R^2$  が、独立して、任意に置換されたチオアルキルから選択され、ここで、チオアルキルの S 原子に結合した置換基が、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、 $-(CH_2)_vCOR^{20}$ 、 $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  または  $-CH_2R^{23}$  であり、式中、

$v$  が、1~3の整数であり、

$-(CH_2)_vCOR^{20}$  および  $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  の  $R^{20}$  および  $R^{22}$  が、独立して、 $OH$ 、 $NR^{24}R^{25}$  または  $OR^{26}$  から選択され、

$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$  の  $R^{21}$  が、 $NR^{24}R^{25}$  から選択され、

$-CH_2R^{23}$  の  $R^{23}$  が、任意に置換されたアールまたは任意に置換されたヘテロシクリルから選択され、任意の置換基が、アルキルおよびハロゲンを含み、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{24}$  が、水素または任意に置換されたアルキルから選択され、

$NR^{24}R^{25}$  の  $R^{25}$  が、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換された分枝鎖アルキル、任意に置換されたアールアルキル、任意に置換されたヘテロシクリル、

$-CH_2(OCH_2CH^{20})_mCH_3$ 、またはポリアミン鎖から選択され、

$R^{26}$  が、任意に置換されたアルキルであり、任意の置換基が、 $OH$ 、ハロゲンまたは  $NH_2$  であり、

$-(CR^{10}R^{11})_m-$  の  $m$  が、1~8の整数であり、

式 (XXXIV) または (XXXV) の  $R^3$  および  $R^4$  が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアール、任意に置換されたアールアルキル、任意に置換されたアールアルコキシ、任意に置換されたヘテロアール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたヘテロアールアルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、式中、置換基が、アルキル、ハロゲンまたは  $OH$  であり、

式 (XXXIV) または (XXXV) の  $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$  および  $R^8$  が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

10

20

30

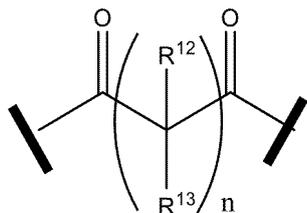
40

50

- (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> - の R<sup>10</sup> および R<sup>11</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルから選択され、

【0265】

【化91】



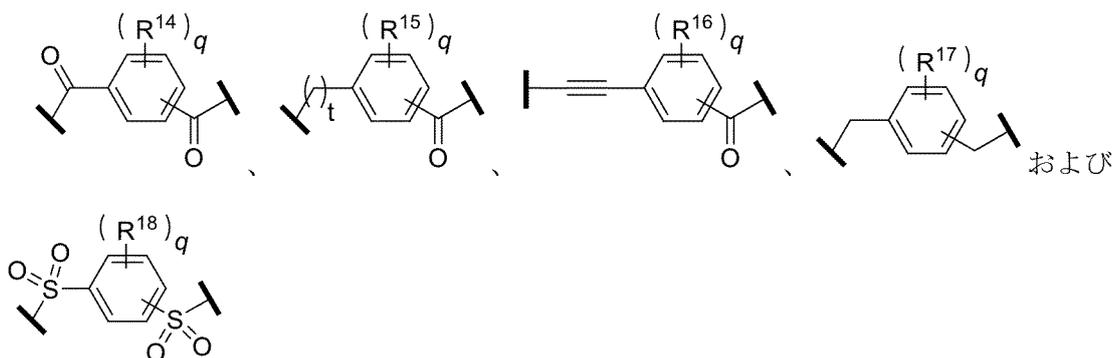
10

【0266】

の R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルから選択されるか、または R<sup>12</sup> および R<sup>13</sup> が、一緒になって、炭素環を形成することができ、

【0267】

【化92】



20

【0268】

の R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup> および R<sup>18</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、または OR<sup>19</sup> から選択され、

OR<sup>19</sup> の R<sup>19</sup> が、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

30

- (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> - の m および n が、独立して、0、1、2、3、または4であり、

- (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> - の o および p が、独立して、0、1、2、または3であり、

- (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> - の q が、0、1、2、3、または4であり、r が、0または1であり、

- (CR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>)<sub>m</sub> - の t が、1、2、または3である。

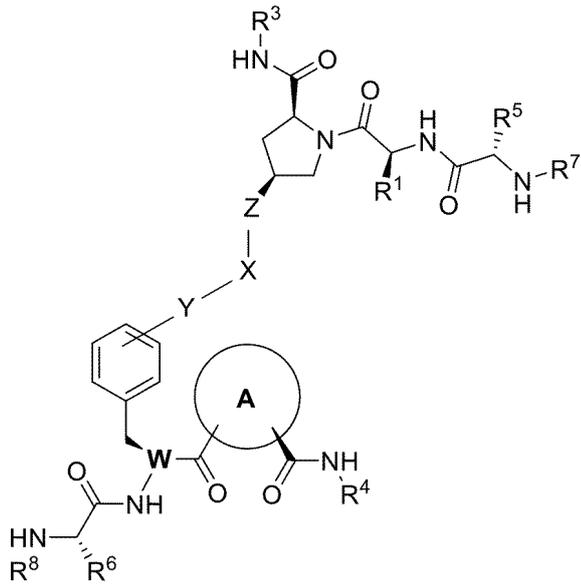
【0269】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XXXVI)の構造(これは、国際公開第2014/025759号に記載されるIAPリガンドに由来する) 、またはその非天然模倣物、および/またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、

40

【0270】

## 【化93】



10

## 【0271】

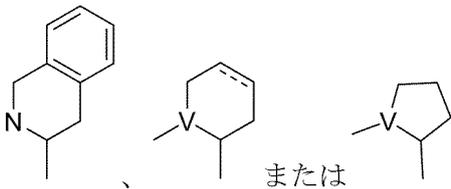
式中、

式(XXXVI)のAが、

20

## 【0272】

## 【化94】



## 【0273】

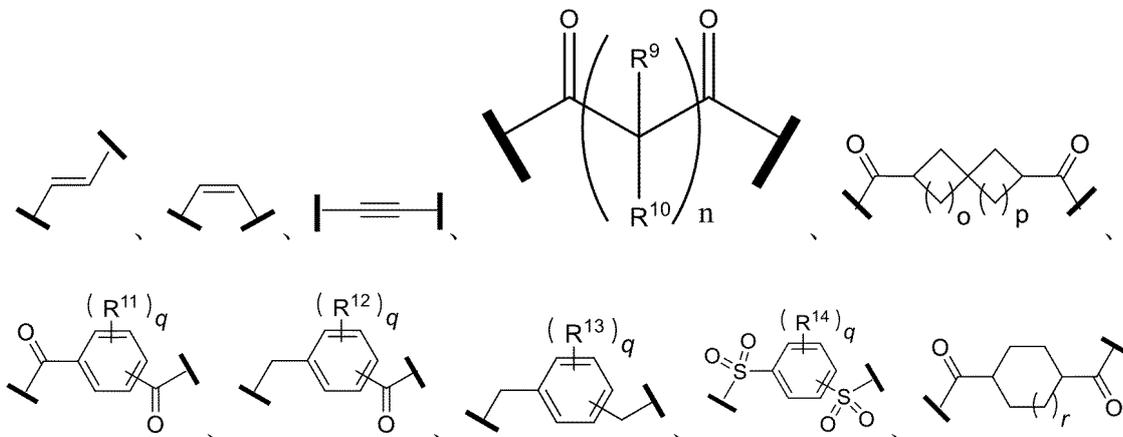
から選択され、ここで、点線が、任意の二重結合を表し、

30

式(XXXVI)のXが、 $-(CR^{21}R^{22})_m-$ 、

## 【0274】

## 【化95】



40

## 【0275】

から選択され、

式(XXXVI)のYおよびZが、独立して、 $-O-$ 、 $-NR^6-$ から選択されるか、または存在せず、式(XXXVI)のVが、 $-N-$ または $-CH-$ から選択され、

50

式 (X X X V I) の W が、- C H - または - N - から選択され、

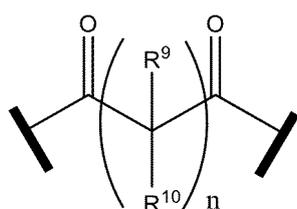
式 (X X X V I) の R<sup>1</sup> が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアリールアルキル、または任意に置換されたアリールから選択され、

式 (X X X V I) の R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアリールアルキル、任意に置換されたヘテロアリールアルキル、または任意に置換されたヘテロシクロアルキルから選択され、

式 (X X I V)、(X X V) または (X X V I) の R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたシクロアルキルから選択されるか、または好ましくは、メチルであり、

【0276】

【化96】

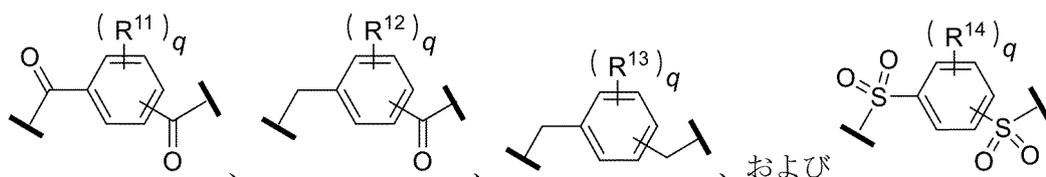


【0277】

の R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルから選択されるか、または R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が、一緒になって、環を形成することができ、

【0278】

【化97】



【0279】

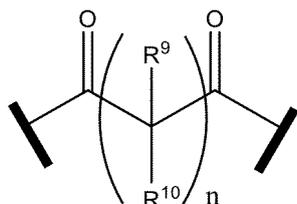
の R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> および R<sup>14</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、または O R<sup>15</sup> から選択され、

O R<sup>15</sup> の R<sup>15</sup> が、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

- (C R<sup>21</sup> R<sup>22</sup>)<sub>m</sub> - および

【0280】

【化98】



【0281】

の m および n が、独立して、0、1、2、3、または 4 から選択され、

【0282】

10

20

30

40

【化 9 9】

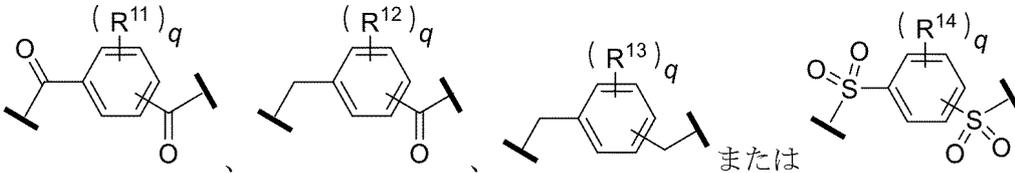


【0 2 8 3】

の  $o$  および  $p$  が、独立して、0、1、2、または3から選択され、

【0 2 8 4】

【化 1 0 0】



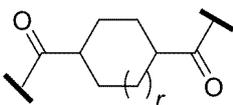
10

【0 2 8 5】

の  $q$  が、0、1、2、3、または4から選択され、

【0 2 8 6】

【化 1 0 1】



20

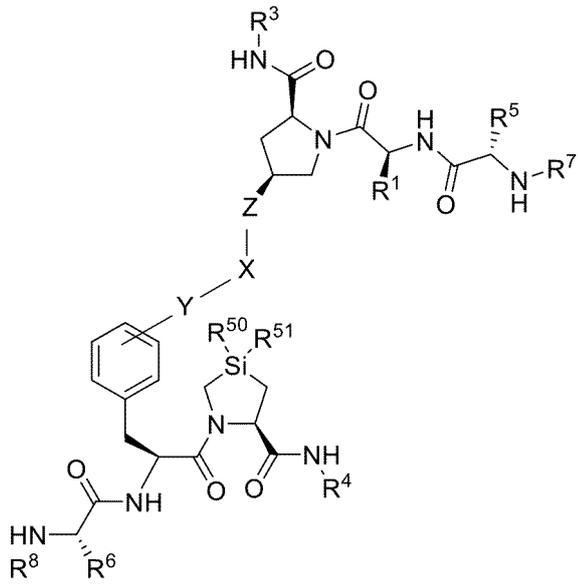
【0 2 8 7】

の  $r$  が、0または1から選択される。

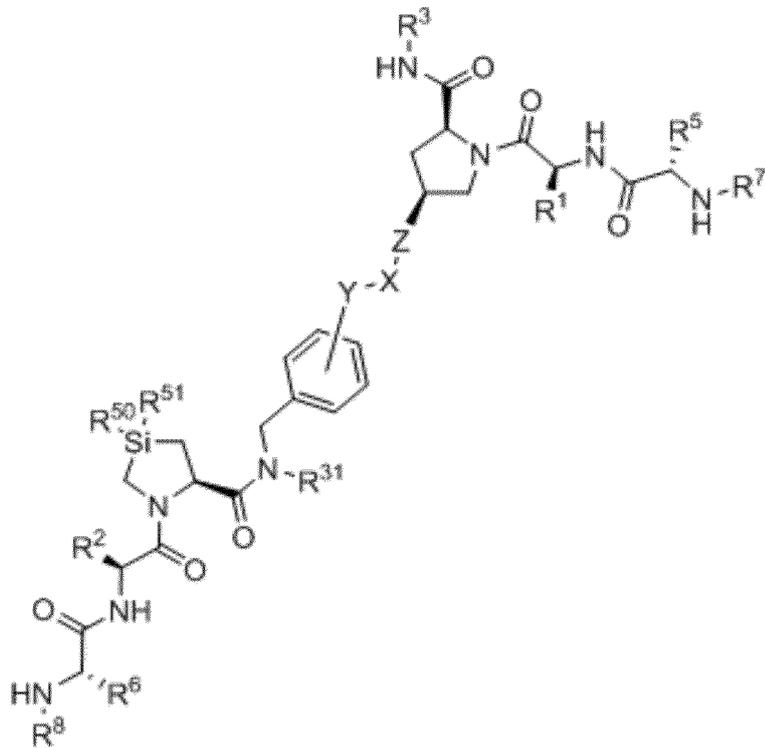
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(X X X V I I)または(X X X V I I I)の構造(これは、国際公開第2014/011712号に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは立体異性体の構造を有していてもよく、

【0 2 8 8】

【化102】



(XXXVII)、



(XXXVIII)、

【0289】

式中、

式(XXXVII)および(XXXVIII)のXが、 $-(CR^{16}R^{17})_m-$ 、

【0290】

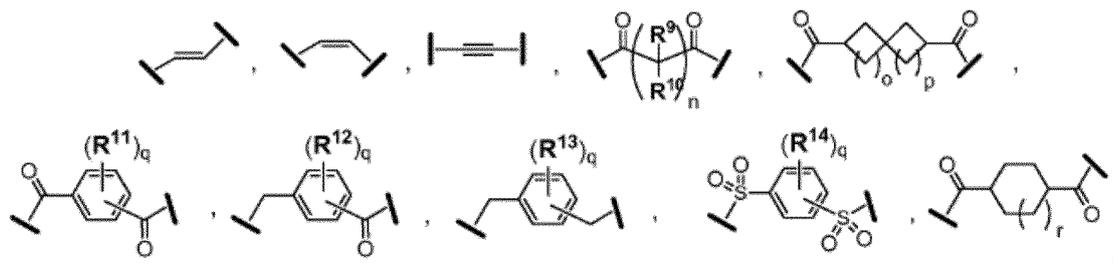
10

20

30

40

## 【化103】



## 【0291】

10

であるか、または存在せず、

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の Y および Z が、独立して、-O-、C=O、NR<sup>6</sup> から選択されるか、または存在せず、

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の R<sup>1</sup> および R<sup>2</sup> が、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアルキルアール、または任意に置換されたアールから選択され、

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の R<sup>3</sup> および R<sup>4</sup> が、独立して、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたシクロアルキルアルキル、任意に置換されたアールアルキル、または任意に置換されたアールから選択され、

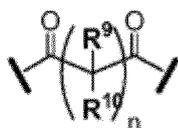
20

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> が、独立して、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の R<sup>7</sup> および R<sup>8</sup> が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択されるか、または好ましくはメチルであり、

## 【0292】

## 【化104】



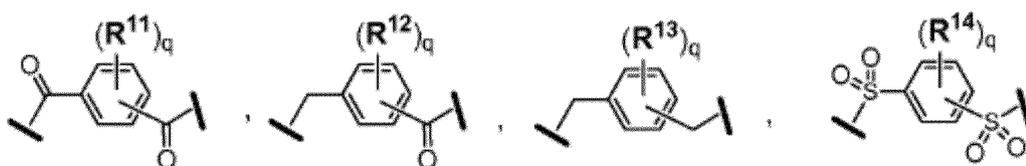
30

## 【0293】

の R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が、独立して、水素、任意に置換されたアルキルから選択されるか、または R<sup>9</sup> および R<sup>10</sup> が一緒になって、環を形成してもよく、

## 【0294】

## 【化105】



40

## 【0295】

の R<sup>11</sup> ~ R<sup>14</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、任意に置換されたアルキル、または OR<sup>15</sup> から選択され、

OR<sup>15</sup> の R<sup>15</sup> が、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択され、

- (CR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>)<sub>m</sub>- の R<sup>16</sup> および R<sup>17</sup> が、独立して、水素、ハロゲン、または任意に置換されたアルキルから選択され、

式 (XXXVII) および (XXXVIII) の R<sup>50</sup> および R<sup>51</sup> が、独立して、任意に置換されたアルキルから選択されるか、または R<sup>50</sup> および R<sup>51</sup> が一緒になって、

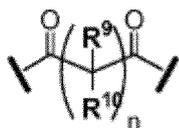
50

環を形成し、

- (C R<sup>16</sup> R<sup>17</sup>)<sub>m</sub> - および

【0296】

【化106】

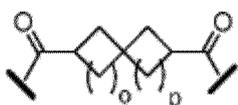


【0297】

のmおよびnが、独立して、0～4の整数であり、

【0298】

【化107】

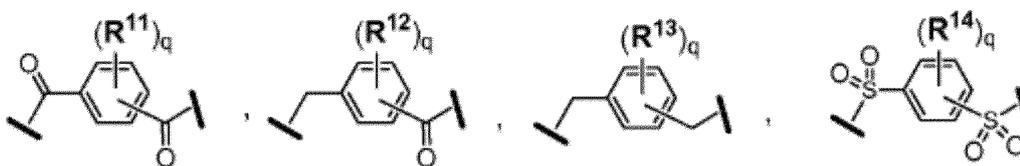


【0299】

のoおよびpが、独立して、0～3の整数であり、

【0300】

【化108】



【0301】

のqが、0～4の整数であり、

【0302】

【化109】



【0303】

のrが、0～1の整数である。

—実施形態では、式(X X X V I I)または(X X V I I I)のI L MのR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>が、t-ブチルであり、式(X X X V I I)または(X X X V I I I)のI L MのR<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>が、テトラヒドロナフタレンである。

【0304】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、I L Mは、式(X X X I X)または(X L)の構造(これは、国際公開第2014/071039号に記載されるI A Pリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0305】

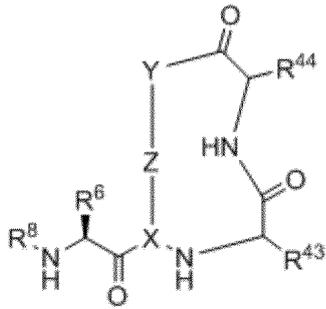
10

20

30

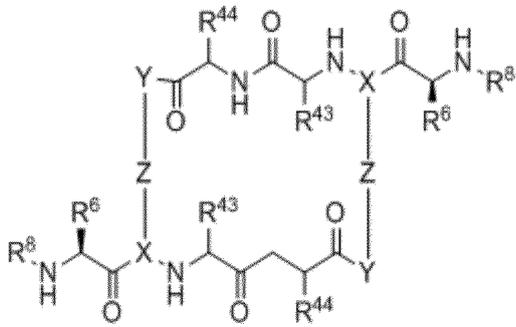
40

## 【化 1 1 0】



(XXXIX)、

10



(XL)、

20

## 【0306】

式中、

式 (XXXIX) および (XL) の R<sup>43</sup> および R<sup>44</sup> が、独立して、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、シクロアルキル、さらに任意に置換されたシクロアルキルアルキルから選択され、

式 (XXXIX) および (XL) の R<sup>6</sup> および R<sup>8</sup> が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたシクロアルキルから選択される。

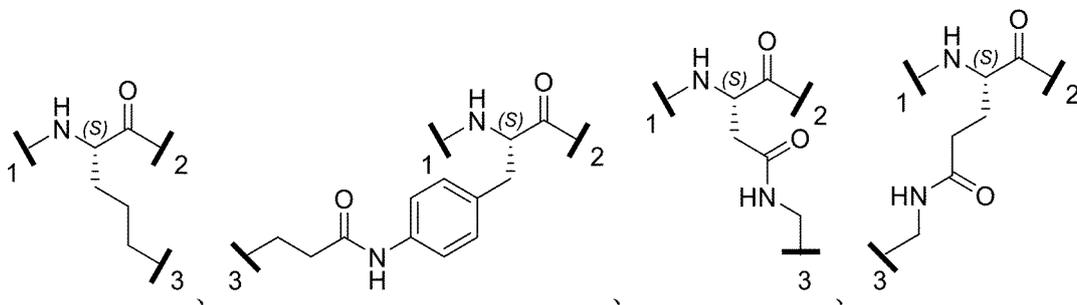
## 【0307】

式 (XXXIX) および (XL) の各 X が、独立して、

## 【0308】

30

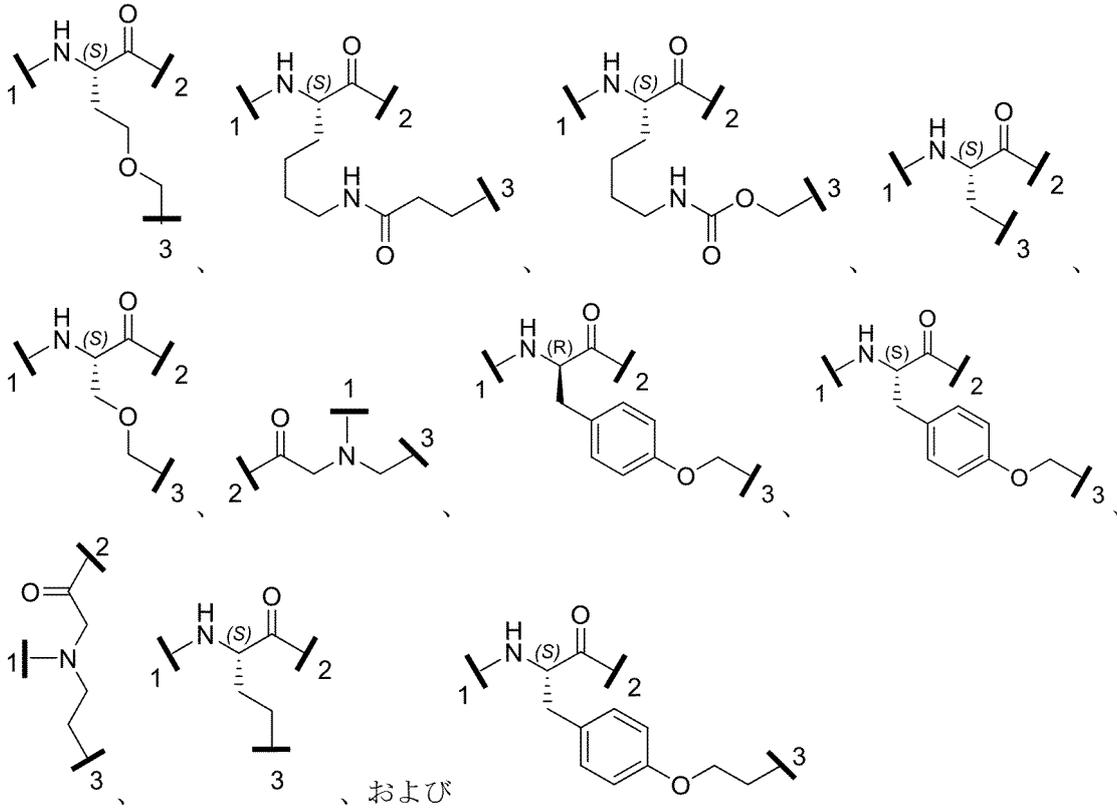
## 【化 1 1 1 - 1】



## 【0309】

40

【化 1 1 1 - 2】



10

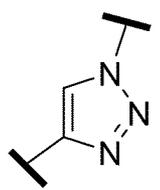
20

【0310】

から選択され、  
式 (X X X I X) および (X L) の各 Z が、

【0311】

【化 1 1 2】



30

【0312】

から選択され、各

【0313】

【化 1 1 3】



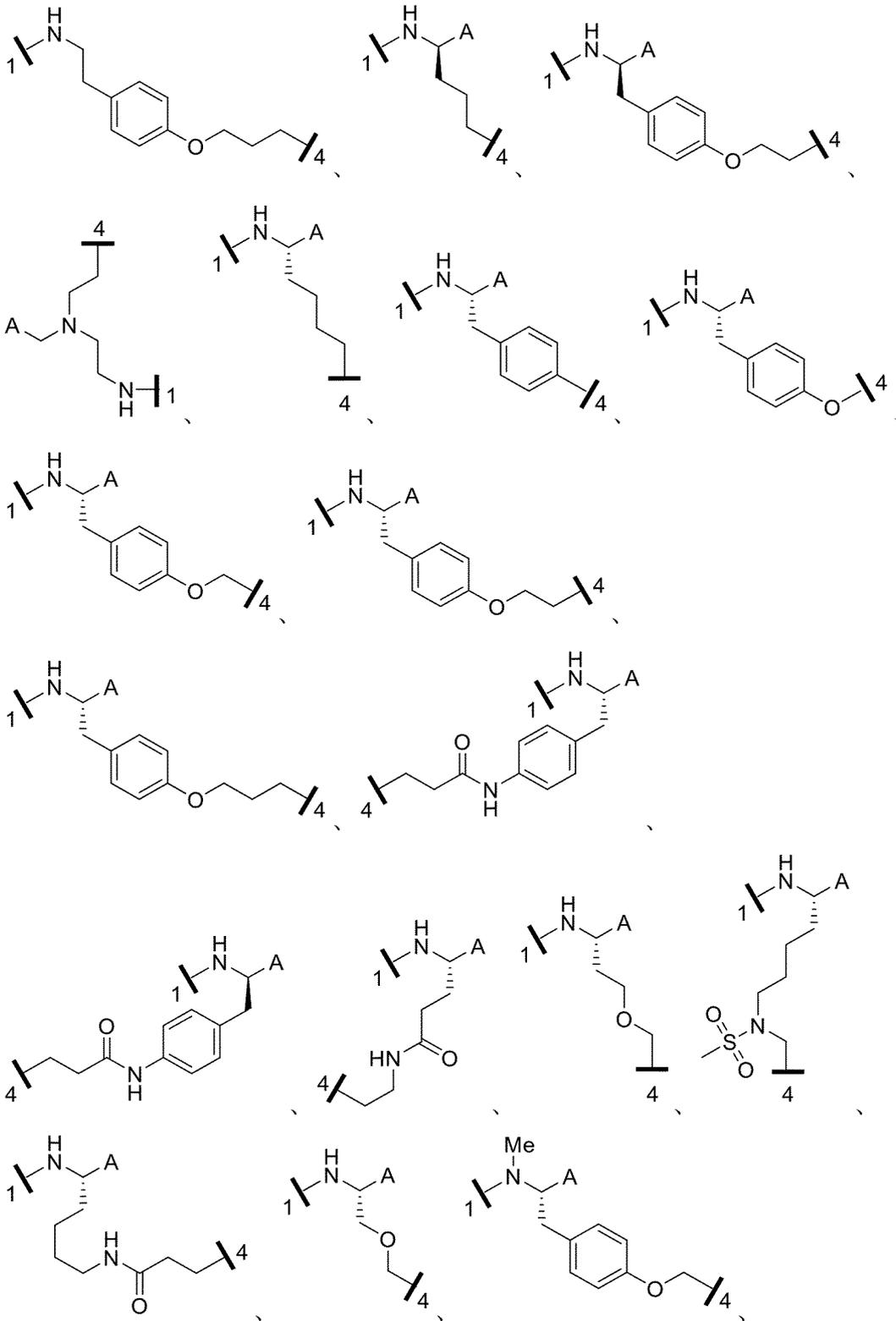
40

【0314】

が、化合物に対する接続点を表し、  
各 Y が、

【0315】

【化 1 1 4 - 1】



10

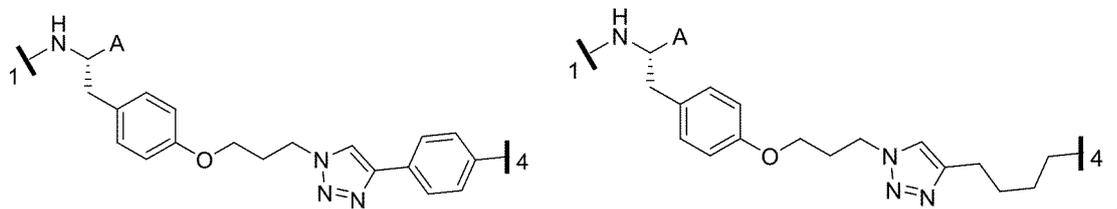
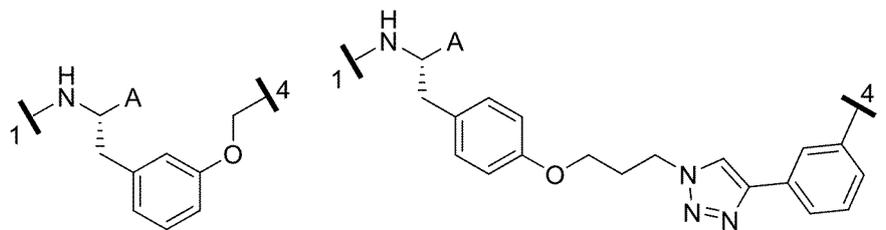
20

30

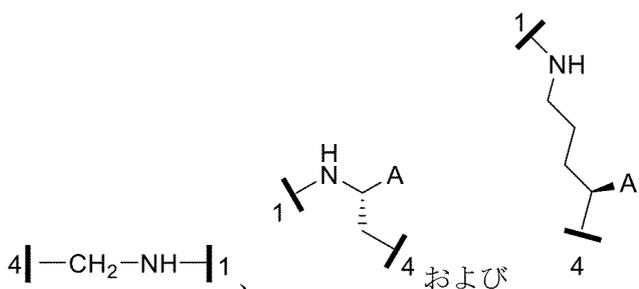
40

【 0 3 1 6 】

【化 1 1 4 - 2】



10



20

【 0 3 1 7 】  
 から選択され、  
 式中、

【 0 3 1 8 】  
 【 化 1 1 5 】



30

【 0 3 1 9 】  
 が、化合物の - C = O 部分に対する接続点を表し、

【 0 3 2 0 】  
 【 化 1 1 6 】



【 0 3 2 1 】  
 が、化合物のアミノ部分に対する接続点を表し、

【 0 3 2 2 】  
 【 化 1 1 7 】

40



【 0 3 2 3 】  
 が、Z に対する第 1 の接続点を表し、

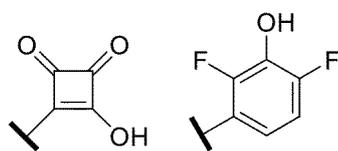
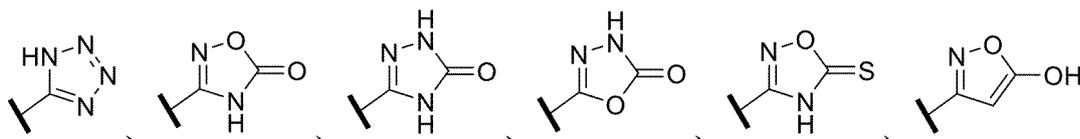
【 0 3 2 4 】  
 【 化 1 1 8 】



【 0 3 2 5 】  
 が、Z に対する第 2 の接続点を表し、

50

A が、 $-C(O)R^3$ 、または  
 【0326】  
 【化119】



10

【0327】

から選択され、または前述のいずれかに記載の互変異性体形態であって、

$-C(O)R^3$  の  $R^3$  が、OH、NHCN、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NHOR^{11}$  または  $N(R^{12})(R^{13})$  から選択され、

$NHSO_2R^{10}$  および  $NHOR^{11}$  の  $R^{10}$  および  $R^{11}$  が、独立して、これらのいずれかが任意に置換される、 $-C_1-C_4$  アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキル、および水素から選択され、

$N(R^{12})(R^{13})$  の  $R^{12}$  および  $R^{13}$  のそれぞれが、独立して、水素、 $-C_1-C_4$  アルキル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキレン})-NH-(C_1-C_4 \text{ アルキル})$ 、ベンジル、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキレン})-C(O)OH$ 、 $-(C_1-C_4 \text{ アルキレン})-C(O)CH_3$ 、 $-CH(\text{ベンジル})-COOH$ 、 $-C_1-C_4$  アルコキシ、および  $-(C_1-C_4 \text{ アルキレン})-O-(C_1-C_4 \text{ ヒドロキシアルキル})$  から選択されるか、または  $N(R^{12})(R^{13})$  の  $R^{12}$  および  $R^{13}$  が、それらが共通に結合する窒素原子と一緒にあって、N、O および S から選択される 1 つのさらなるヘテロ原子を任意に含む飽和ヘテロシクリルを形成し、飽和ヘテロ環が、メチルで任意に置換される。

20

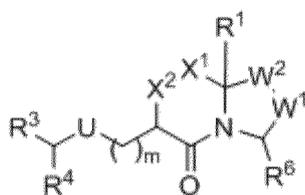
【0328】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILM は、式 (XLI) の構造 (これは、国際公開第 2013/071039 号に記載される IAP リガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

30

【0329】

【化120】



(XLI)

【0330】

式中、

式 (XLI) の  $W^1$  が、O、S、 $N-R^A$ 、または  $C(R^{8a})(R^{8b})$  から選択され、

式 (XLI) の  $W^2$  が、O、S、 $N-R^A$  または  $C(R^{8c})(R^{8d})$  から選択され、但し、 $W^1$  および  $W^2$  が両方とも O ではなく、または両方とも S ではなく、

式 (XLI) の  $R^1$  が、H、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、または  $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール) から選択され、

50

$X^1$  が、O、N -  $R^A$ 、S、S(O) または S(O)<sub>2</sub> から選択される場合、 $X^2$  が、 $C(R^{2a}R^{2b})$  であり、

または、

式(XLI)の $X^1$  が、 $CR^{2c}R^{2d}$  から選択され、 $X^2$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、 $R^{2c}$  および  $R^{2a}$  は一緒に結合を形成し、

または、

式(XLI)の $X^1$  および  $X^2$  が、独立して、C および N から選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3~10員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3~10員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の5~10員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の5~10員環ヘテロアリール環のメンバーであり、

10

または、

式(XLI)の $X^1$  が、 $CH_2$  から選択され、 $X^2$  が、 $C=O$ 、 $C=C(R^C)_2$  または  $C=NR^C$  であり、各  $R^C$  が、独立して、H、-CN、-OH、アルコキシ、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または - $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール) から選択され、

20

N -  $R^A$  の  $R^A$  が、H、 $C_1-C_6$  アルキル、-C(=O) $C_1-C_2$  アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$CR^{2c}R^{2d}$  および  $CR^{2a}R^{2b}$  の  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$  が、独立して、H、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、および -C(=O)<sup>B</sup> から選択され、

30

-C(=O) $R^B$  の  $R^B$  が、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、または - $NR^D R^E$  から選択され、

$NR^D R^E$  の  $R^D$  および  $R^E$  が、独立して、H、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、- $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または - $C_1-C_6$  アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール) から選択され、

40

式(XLI)の  $m$  が、0、1 または 2 から選択され、

-式(XLI)の -U- が、-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHS(=O)<sub>2</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>NH-、-NHC(=O)NH-、-NH(C=O)O-、-O(C=O)NH- または -NHS(=O)<sub>2</sub>NH- から選択され、

式(XLI)の  $R^3$  が、 $C_1-C_3$  アルキル または  $C_1-C_3$  フルオロアルキル から選択され、

50

式 (X L I) の  $R^4$  が、 $-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N+(R^5)_3$  または  $-OR^5$  から選択され、

$-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N+(R^5)_3$  および  $-OR^5$  の各  $R^5$  が、独立して、 $H$ 、 $C_1-C_3$  アルキル、 $C_1-C_3$  ハロアルキル、 $C_1-C_3$  ヘテロアルキルおよび  $-C_1-C_3$  アルキル- ( $C_3-C_5$  シクロアルキル) から選択され、

または、

式 (X L I) の  $R^3$  および  $R^5$  が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換または非置換 5 ~ 7 員環を形成し、

または、

式 (X L I) の  $R^3$  が、 $U$  の窒素原子に結合して、置換または非置換 5 ~ 7 員環を形成し、

式 (X L I) の  $R^6$  が、 $-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2NHR^7$ 、置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2NHR^7$  の各  $R^7$  が、独立して、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$  アルキル- (置換もしくは非置換  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル- (置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル- (置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$  アルキル- (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換アリール) $_2$ 、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換ヘテロアリール) $_2$ 、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換アリール) (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-(置換もしくは非置換アリール)- (置換もしくは非置換アリール)$ 、 $-(置換もしくは非置換アリール)- (置換もしくは非置換ヘテロアリール)$ 、 $-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)- (置換もしくは非置換アリール)$ 、または  $-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)- (置換もしくは非置換ヘテロアリール)$  から選択され、

$p$  の  $R^7$  が、0、1 または 2 から選択され、

$C(R^{8a})(R^{8b})$  および  $C(R^{8c})(R^{8d})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  が、独立して、 $H$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  フルオロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキルおよび置換または非置換アリールから選択され、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  は一緒にあって結合を形成し、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、 $S$ 、 $O$  および  $N$  から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 7 員環の飽和もしくは部分的に飽和の炭素環式環もしくは

10

20

30

40

50

はヘテロ環式環、置換もしくは非置換の縮合5～10員環アリール環、またはS、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合5～10員環ヘテロアリール環を形成し、

または、

$R^{8c}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の3～7員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の3～7員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

式中、各置換アルキル、ヘテロアルキル、縮合環、スピロ環、ヘテロスピロ環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1～3個の $R^9$ で置換され、

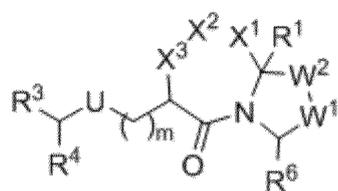
$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  の各 $R^9$  が、独立して、ハロゲン、-OH、-SH、(C=O)、CN、 $C_1-C_4$ アルキル、 $C_1-C_4$ フルオロアルキル、 $C_1-C_4$ アルコキシ、 $C_1-C_4$ フルオロアルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH( $C_1-C_4$ アルキル)、-NH( $C_1-C_4$ アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O) $C_1-C_3$ アルキル、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH( $C_1-C_4$ アルキル)-OH、-NH( $C_1-C_4$ アルキル)-O-( $C_1-C_4$ アルキル)、-O( $C_1-C_4$ アルキル)-NH<sub>2</sub>、-O( $C_1-C_4$ アルキル)-NH-( $C_1-C_4$ アルキル)および-O( $C_1-C_4$ アルキル)-N-( $C_1-C_4$ アルキル)<sub>2</sub>から選択されるか、または2個の $R^9$ が、それらが結合する原子と一緒にあって、ハロゲン、-OHまたは $C_1-C_3$ アルキルで置換されているか、または置換されていないメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成する。

#### 【0331】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XLII)の構造(これは、国際公開第2013/071039号に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

#### 【0332】

#### 【化121】



(XLII)

#### 【0333】

式中、

式(XLII)の $W^1$ が、O、S、N- $R^A$ またはC( $R^{8a}$ )( $R^{8b}$ )であり、

式(XLII)の $W^2$ が、O、S、N- $R^A$ またはC( $R^{8c}$ )( $R^{8d}$ )であり、但し、 $W^1$ および $W^2$ が両方ともOではなく、または両方ともSではなく、

式(XLII)の $R^1$ が、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_6$ シクロアルキル、- $C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、- $C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または- $C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)から選択され、

式(XLII)の $X^1$ がN- $R^A$ である場合、 $X^2$ が、C=O、またはC $R^{2c}$ R $^{2d}$

であり、 $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、

または、

式 (X L I I) の  $X^1$  が、 $S$ 、 $S(O)$  または  $S(O)_2$  から選択される場合、 $X^2$  が、 $CR^{2c}R^{2d}$  であり、 $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、

または、

式 (X L I I) の  $X^1$  が  $O$  である場合、 $X^2$  が、 $CR^{2c}R^{2d}$  および  $N-R^A$  であり、 $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、

または、

式 (X L I I) の  $X^1$  が、 $CH_3$  である場合、 $X^2$  が、 $O$ 、 $N-R^A$ 、 $S$ 、 $S(O)$  または  $S(O)_2$  から選択され、 $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、

式 (X L I I) の  $X^1$  が  $CR^{2e}R^{2f}$  であり、 $X^2$  が  $CR^{2c}R^{2d}$  である場合、 $R^{2e}$  および  $R^{2c}$  が一緒になって結合を形成し、式 (V L I I) の  $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  である場合、

または、

式 (X L I I) の  $X^1$  および  $X^3$  が、両方とも  $CH_2$  であり、式 (X L I I) の  $X^2$  が、 $C=O$ 、 $C=C(R^C)_2$  または  $C=NR^C$  であり、各  $R^C$  が、独立して、 $H$ 、 $-CN$ 、 $-OH$ 、アルコキシ、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、または  $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール) から選択され、

または、

式 (X L I I) の  $X^1$  および  $X^2$  が、独立して、 $C$  および  $N$  から選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環ヘテロアリール環のメンバーであり、 $X^3$  が、 $CR^{2a}R^{2b}$  であり、

または、

式 (X L I I) の  $X^2$  および  $X^3$  が、独立して、 $C$  および  $N$  から選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環ヘテロアリール環のメンバーであり、式 (V L I I) の  $X^1$  が、 $CR^{2e}R^{2f}$  であり、

$N-R^A$  の  $R^A$  が、 $H$ 、 $C_1-C_6$  アルキル、 $-C(=O)C_1-C_2$  アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$CR^{2c}R^{2d}$ 、 $CR^{2a}R^{2b}$  および  $CR^{2e}R^{2f}$  の  $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$  および  $R^{2f}$  が、独立して、 $H$ 、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、および  $-C(=O)^B$  から選択され、

$-C(=O)R^B$  の  $R^B$  が、置換もしくは非置換  $C_1-C_6$  アルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_6$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_5$  ヘテロシクロアルキル、

10

20

30

40

50

置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、または $-NR^D R^E$ から選択され、

$NR^D R^E$ の $R^D$ および $R^E$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、または $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)から選択され、

式(XLII)のmが、0、1または2から選択され、

式(XLII)の $-U-$ が、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ または $-NHS(=O)_2NH-$ から選択され、

式(XLII)の $R^3$ が、 $C_1-C_3$ アルキルまたは $C_1-C_3$ フルオロアルキルから選択され、

式(XLII)の $R^4$ が、 $-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ または $-OR^5$ から選択され、

$-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ および $-OR^5$ の各 $R^5$ が、独立して、H、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_3$ ハロアルキル、 $C_1-C_3$ ヘテロアルキルおよび $-C_1-C_3$ アルキル - ( $C_3-C_5$ シクロアルキル)から選択され、

または、

式(XLII)の $R^3$ および $R^5$ が、それらが結合している原子と一緒に、置換または非置換5~7員環を形成し、

または、

式(XLII)の $R^3$ が、Uの窒素原子に結合して、置換または非置換5~7員環を形成し、

式(XLII)の $R^6$ が、 $-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、置換もしくは非置換 $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2NHR^7$ の各 $R^7$ が、独立して、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ ハロアルキル、 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_3-C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換 $C_2-C_{10}$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$ アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換アリール) $_2$ 、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非

10

20

30

40

50

置換ヘテロアリアル) <sub>2</sub>、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH (置換もしくは非置換アリアル) (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)、- (置換もしくは非置換アリアル) - (置換もしくは非置換アリアル)、- (置換もしくは非置換アリアル) - (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)、- (置換もしくは非置換ヘテロアリアル) - (置換もしくは非置換アリアル)、または- (置換もしくは非置換ヘテロアリアル) - (置換もしくは非置換ヘテロアリアル) から選択され、

R<sup>7</sup> の p が、0、1 または 2 から選択され、

C (R<sup>8a</sup>) (R<sup>8b</sup>) および C (R<sup>8c</sup>) (R<sup>8d</sup>) の R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup> および R<sup>8d</sup> が、独立して、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキル および置換または非置換アリアルから選択され、

10

または、

R<sup>8a</sup> および R<sup>8d</sup> は、上に定義される通りであり、R<sup>8b</sup> および R<sup>8c</sup> は一緒になって結合を形成し、

または、

R<sup>8a</sup> および R<sup>8d</sup> は、上に定義される通りであり、R<sup>8b</sup> および R<sup>8c</sup> は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 7 員環の飽和もしくは部分的に飽和の炭素環式環もしくはヘテロ環式環、置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 10 員環アリアル環、または S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 10 員環ヘテロアリアル環を形成し、

20

または、

R<sup>8c</sup> および R<sup>8d</sup> は、上に定義される通りであり、R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の 3 ~ 7 員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

または、

R<sup>8a</sup> および R<sup>8b</sup> は、上に定義される通りであり、R<sup>8c</sup> および R<sup>8d</sup> は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の 3 ~ 7 員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

30

式中、各置換アルキル、ヘテロアルキル、縮合環、スピロ環、ヘテロスピロ環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアルが、1 ~ 3 個の R<sup>9</sup> で置換され、

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup> および R<sup>8d</sup> の各 R<sup>9</sup> が、独立して、ハロゲン、-OH、-SH、(C=O)、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> フルオロアルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキル、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)-OH、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)-O-(C-C<sub>4</sub> アルキル)、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)-NH<sub>2</sub>、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル) および -O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキル)<sub>2</sub> から選択されるか、または 2 個の R<sup>9</sup> が、それらが結合する原子と一緒にあって、ハロゲン、-OH または C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> アルキルで置換されているか、または置換されていないメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成する。

40

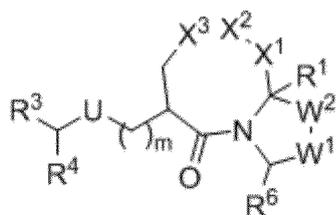
#### 【0334】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILM は、式 (XLI II) の構造 (これは、国際公開第 2013/071039 号に記載される IAP リガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

#### 【0335】

50

## 【化 1 2 2】



(XLIII)

## 【0336】

式中、

式 (XLIII) の  $W^1$  が、O、S、N-R<sup>A</sup>、または C(R<sup>8a</sup>)(R<sup>8b</sup>) から選択され、

式 (XLIII) の  $W^2$  が、O、S、N-R<sup>A</sup> または C(R<sup>8c</sup>)(R<sup>8d</sup>) から選択され、但し、 $W^1$  および  $W^2$  が両方とも O ではなく、または両方とも S ではなく、

式 (XLIII) の  $R^1$  が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル- (置換もしくは非置換 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル)、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル- (置換もしくは非置換アリール)、または -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル- (置換もしくは非置換ヘテロアリール) から選択され、

式 (XLIII) の  $X^1$  が、N-R<sup>A</sup>、S、S(O) または S(O)<sub>2</sub> から選択される場合、式 (XLIII) の  $X^2$  が、CR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup> であり、式 (XLIII) の  $X^3$  が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> であり、

または、

式 (XLIII) の  $X^1$  が O である場合、式 (XLIII) の  $X^2$  が、O、N-R<sup>A</sup>、S、S(O) または S(O)<sub>2</sub> から選択され、式 (XLIII) の  $X^3$  が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> であり、

または、

式 (XLIII) の  $X^1$  が CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup> であり、式 (XLIII) の  $X^2$  が CR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup> である場合、 $R^{2e}$  および  $R^{2c}$  が一緒になって結合を形成し、式 (XLIII) の  $X^3$  が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> であり、

または、

式 (XLIII) の  $X^1$  および  $X^2$  が、独立して、C および N から選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環ヘテロアリール環のメンバーであり、式 (XLIII) の  $X^3$  が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> であり、

または、

式 (XLIII) の  $X^2$  および  $X^3$  が、独立して、C および N から選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の 3 ~ 10 員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の 5 ~ 10 員環ヘテロアリール環のメンバーであり、式 (XLIII) の  $X^1$  が、CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup> であり、

N-R<sup>A</sup> の R<sup>A</sup> が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、-C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

CR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup> および CR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup> の R<sup>2a</sup>、R<sup>2b</sup>、R<sup>2c</sup>、R<sup>2d</sup>、R<sup>2e</sup> および R<sup>2f</sup> が、独立して、H、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキル、置換もしくは非置換 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> シクロアルキル、置換もしくは非置換 C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリ

10

20

30

40

50

ール、置換もしくは非置換ヘテロアリーール、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換アリーール）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換ヘテロアリーール）、および $-C(=O)^B$ から選択され、

$-C(=O)R^B$ の $R^B$ が、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリーール、置換もしくは非置換ヘテロアリーール、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換アリーール）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換ヘテロアリーール）、または $-NR^D R^E$ であり、

$NR^D R^E$ の $R^D$ および $R^E$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリーール、置換もしくは非置換ヘテロアリーール、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル）、 $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換アリーール）、または $-C_1-C_6$ アルキル（置換もしくは非置換ヘテロアリーール）から選択され、

式(XLIIII)のmが、0、1または2であり、

式(XLIIII)の $-U-$ が、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ または $-NHS(=O)_2NH-$ であり、

式(XLIIII)の $R^3$ が、 $C_1-C_3$ アルキルまたは $C_1-C_3$ フルオロアルキルであり、

式(XLIIII)の $R^4$ が、 $-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ または $-OR^5$ であり、

$-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ および $-OR^5$ の各 $R^5$ が、独立して、H、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_3$ ハロアルキル、 $C_1-C_3$ ヘテロアルキルおよび $-C_1-C_3$ アルキル（ $C_3-C_5$ シクロアルキル）から選択され、

または、

式(XLIIII)の $R^3$ および $R^5$ が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換または非置換5~7員環を形成し、

または、

式(XLIIII)の $R^3$ が、Uの窒素原子に結合して、置換または非置換5~7員環を形成し、

式(XLIIII)の $R^6$ が、 $-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、置換もしくは非置換 $C_2-C_10$ ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリーールから選択され、

$-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3$ アルキル) $-NHS(=O)_2NHR^7$ の各 $R^7$ が、独立して、 $C_1-C_6$ アルキル、C

10

20

30

40

50

$C_1 - C_6$  ハロアルキル、 $C_1 - C_6$  ヘテロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1 - C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_3 - C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1 - C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_2 - C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1 - C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1 - C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_p - CH$  (置換もしくは非置換アリール)<sub>2</sub>、 $-(CH_2)_p - CH$  (置換もしくは非置換ヘテロアリール)<sub>2</sub>、 $-(CH_2)_p - CH$  (置換もしくは非置換アリール) (置換もしくは非置換ヘテロアリール)、 $-(置換もしくは非置換アリール) - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)$ 、 $-(置換もしくは非置換ヘテロアリール) - (置換もしくは非置換アリール)$ 、または  $-(置換もしくは非置換ヘテロアリール) - (置換もしくは非置換ヘテロアリール)$  から選択され、

$R^7$  の  $p$  が、0、1 または 2 であり、

$C(R^{8a})(R^{8b})$  および  $C(R^{8c})(R^{8d})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  が、独立して、H、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  フルオロアルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシ、 $C_1 - C_6$  ヘテロアルキル および 置換または非置換アリールから選択され、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  は一緒になって結合を形成し、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 7 員環の飽和もしくは部分的に飽和の炭素環式環もしくはヘテロ環式環、置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 10 員環アリール環、または S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 10 員環ヘテロアリール環を形成し、

または、

$R^{8c}$  および  $R^{8d}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の 3 ~ 7 員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

または、

$R^{8a}$  および  $R^{8b}$  は、上に定義される通りであり、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の 3 ~ 7 員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

式中、各置換アルキル、ヘテロアルキル、縮合環、スピロ環、ヘテロスピロ環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1 ~ 3 個の  $R^9$  で置換され、

$R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$  および  $R^{8d}$  の各  $R^9$  が、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 $(C=O)$ 、 $CN$ 、 $C_1 - C_4$  アルキル、 $C_1 - C_4$  フルオロアルキル、 $C_1 - C_4$  アルコキシ、 $C_1 - C_4$  フルオロアルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=O)OH$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)C_1 - C_3$  アルキル、 $-S(=O)_2CH_3$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - OH$ 、 $-NH(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - O - (C - C_4 \text{ アルキル})$ 、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - NH_2$ 、 $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - NH - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})$  および  $-O(C_1 - C_4 \text{ アルキル}) - N - (C_1 - C_4 \text{ アルキル})_2$  から選択されるか、または 2 個の  $R^9$  が、それらが結合する原子と一緒にあって、ハロゲン、 $-OH$  または  $C_1 - C_3$  ア

10

20

30

40

50

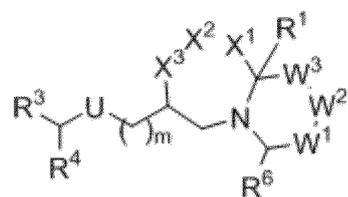
ルキルで置換されているか、または置換されていないメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成する。

【0337】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XLIV)の構造(これは、国際公開第2013/071039号に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0338】

【化123】



(XLIV)

10

【0339】

式中、

式(XLIV)の $W^1$ が、O、S、N-R<sup>A</sup>、またはC(R<sup>8a</sup>)(R<sup>8b</sup>)から選択され、

式(XLIV)の $W^2$ が、O、S、N-R<sup>A</sup>またはC(R<sup>8c</sup>)(R<sup>8d</sup>)から選択され、但し、 $W^1$ および $W^2$ が両方ともOではなく、または両方ともSではなく、

式(XLIV)の $W^3$ が、O、S、N-R<sup>A</sup>またはC(R<sup>8e</sup>)(R<sup>8f</sup>)から選択され、但し、 $W^1$ 、 $W^2$ および $W^3$ を含む環は、2個の隣接する酸素原子または硫黄原子を含まず、

式(XLIV)の $R^1$ が、H、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)から選択され、

式(XLIV)の $X^1$ がOである場合、式(XLIV)の $X^2$ が、CR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>およびN-R<sup>A</sup>から選択され、式(XLIV)の $X^3$ が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>であり、

または、

式(XLIV)の $X^1$ がCH<sub>2</sub>である場合、式(XLIV)の $X^2$ が、O、N-R<sup>A</sup>、S、S(O)またはS(O)<sub>2</sub>から選択され、式(XLIV)の $X^3$ が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>であり、

または、

式(XLIV)の $X^1$ がCR<sup>2e</sup>R<sup>2f</sup>であり、式(XLIV)の $X^2$ がCR<sup>2c</sup>R<sup>2d</sup>である場合、R<sup>2e</sup>およびR<sup>2c</sup>が一緒になって結合を形成し、式(XLIV)の $X^3$ が、CR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>であり、

または、

式(XLIV)の $X^1$ および $X^3$ が、両方ともCH<sub>2</sub>であり、式(XLIV)の $X^2$ が、C=O、C=C(R<sup>C</sup>)<sub>2</sub>またはC=NR<sup>C</sup>であり、各R<sup>C</sup>が、独立して、H、-CN、-OH、アルコキシ、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、置換もしくは非置換C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>ヘテロシクロアルキル)、-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)から選択され、

または、

式(XLIV)の $X^1$ および $X^2$ が、独立して、CおよびNから選択され、縮合した置

20

30

40

50

換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3～10員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3～10員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の5～10員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の5～10員環ヘテロアリール環のメンバーであり、式(XLIV)の $X^3$ が、 $CR^{2a}R^{2b}$ であり、

または、

式(XLIV)の $X^2$ および $X^3$ が、独立して、CおよびNから選択され、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3～10員環シクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の飽和もしくは部分的に飽和の3～10員環ヘテロシクロアルキル環、縮合した置換もしくは非置換の5～10員環アリール環、または縮合した置換もしくは非置換の5～10員環ヘテロアリール環のメンバーであり、式(VLIV)の $X^1$ が、 $CR^{2e}R^{2f}$ であり、

$N-R^A$ の $R^A$ が、H、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-C(=O)C_1-C_2$ アルキル、置換もしくは非置換アリール、または置換もしくは非置換ヘテロアリールから選択され、

$CR^{2c}R^{2d}$ 、 $CR^{2a}R^{2b}$ および $CR^{2e}R^{2f}$ の $R^{2a}$ 、 $R^{2b}$ 、 $R^{2c}$ 、 $R^{2d}$ 、 $R^{2e}$ および $R^{2f}$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ ヘテロアルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、および $-C(=O)^B$ から選択され、

$-C(=O)R^B$ の $R^B$ が、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)、または $-NR^D R^E$ から選択され、

$NR^D R^E$ の $R^D$ および $R^E$ が、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_1-C_6$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル、置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_3-C_6$ シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換 $C_2-C_5$ ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換アリール)、または $-C_1-C_6$ アルキル-(置換もしくは非置換ヘテロアリール)から選択され、

式(XLIV)のmが、0、1または2から選択され、

式(XLIV)の-U-が、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-NHS(=O)_2-$ 、 $-S(=O)_2NH-$ 、 $-NHC(=O)NH-$ 、 $-NH(C=O)O-$ 、 $-O(C=O)NH-$ または $-NHS(=O)_2NH-$ から選択され、

式(XLIV)の $R^3$ が、 $C_1-C_3$ アルキルまたは $C_1-C_3$ フルオロアルキルから選択され、

式(XLIV)の $R^4$ が、 $-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ または $-OR^5$ から選択され、

$-NHR^5$ 、 $-N(R^5)_2$ 、 $-N^+(R^5)_3$ および $-OR^5$ の各 $R^5$ が、独立して、H、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_1-C_3$ ハロアルキル、 $C_1-C_3$ ヘテロアルキルおよび $-C_1-C_3$ アルキル-( $C_3-C_5$ シクロアルキル)から選択され、

または、

式(XLIV)の $R^3$ および $R^5$ が、それらが結合している原子と一緒にあって、置換

10

20

30

40

50

または非置換 5 ~ 7 員環を形成し、

または、

式 (X L I I I) の  $R^3$  が、U の窒素原子に結合して、置換または非置換 5 ~ 7 員環を形成し、

式 (X L I I I) の  $R^6$  が、 $-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2NHR^7$ 、置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、または置換もしくは非置換ヘテロアリアルから選択され、

$-NHC(=O)R^7$ 、 $-C(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-NHS(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-C(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2R^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-S(=O)_2NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHC(=O)NHR^7$ 、 $-(C_1-C_3 \text{ アルキル})-NHS(=O)_2NHR^7$  の各  $R^7$  が、独立して、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  ハロアルキル、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル、置換もしくは非置換  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル、置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アリアル、置換もしくは非置換ヘテロアリアル、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_3-C_{10}$  シクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換  $C_2-C_{10}$  ヘテロシクロアルキル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換アリアル)、 $-C_1-C_6$  アルキル - (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換アリアル)<sub>2</sub>、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)<sub>2</sub>、 $-(CH_2)_p-CH$  (置換もしくは非置換アリアル) (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)、 $-(置換もしくは非置換アリアル) - (置換もしくは非置換アリアル)$ 、 $-(置換もしくは非置換アリアル) - (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)$ 、 $-(置換もしくは非置換ヘテロアリアル) - (置換もしくは非置換アリアル)$ 、または  $-(置換もしくは非置換ヘテロアリアル) - (置換もしくは非置換ヘテロアリアル)$  から選択され、

$R^7$  の  $p$  が、0、1 または 2 から選択され、

$C(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $C(R^{8c})(R^{8d})$  および  $C(R^{8e})(R^{8f})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8c}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  が、独立して、H、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  フルオロアルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_1-C_6$  ヘテロアルキル および置換または非置換アリアルから選択され、

または、

$C(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $C(R^{8c})(R^{8d})$  および  $C(R^{8e})(R^{8f})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  が、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  が、一緒になって結合を形成し、

または、

$C(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $C(R^{8c})(R^{8d})$  および  $C(R^{8e})(R^{8f})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8b}$ 、 $R^{8d}$  および  $R^{8f}$  が、上に定義される通りであり、 $R^{8c}$  および  $R^{8e}$  が、一緒になって結合を形成し、

または、

$C(R^{8a})(R^{8b})$ 、 $C(R^{8c})(R^{8d})$  および  $C(R^{8e})(R^{8f})$  の  $R^{8a}$ 、 $R^{8d}$ 、 $R^{8e}$  および  $R^{8f}$  が、上に定義される通りであり、 $R^{8b}$  および  $R^{8c}$  は、それらが結合する原子と一緒に、S、O および N から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 7 員環の飽和もしくは部分的に飽和の炭素環式環もしくはヘテロ環式環、置換もしくは非置換の縮合 5 ~ 10 員環アリアル環、また

10

20

30

40

50

はS、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合5～10員環ヘテロアリール環を形成し、

または、

C(R<sup>8a</sup>)(R<sup>8b</sup>)、C(R<sup>8c</sup>)(R<sup>8d</sup>)およびC(R<sup>8e</sup>)(R<sup>8f</sup>)のR<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8d</sup>およびR<sup>8f</sup>が、上に定義される通りであり、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8e</sup>は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合5～7員環の飽和もしくは部分的に飽和の炭素環式環もしくはヘテロ環式環、置換もしくは非置換の縮合5～10員環アリール環、またはS、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換の縮合5～10員環ヘテロアリール環を形成し、

10

または、

C(R<sup>8c</sup>)(R<sup>8d</sup>)およびC(R<sup>8e</sup>)(R<sup>8f</sup>)のR<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>は、上に定義される通りであり、R<sup>8a</sup>およびR<sup>8b</sup>は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の3～7員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

または、

C(R<sup>8a</sup>)(R<sup>8b</sup>)およびC(R<sup>8e</sup>)(R<sup>8f</sup>)のR<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>は、上述の通りであり、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>は、それらが結合する原子と共に、S、O、およびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む置換もしくは非置換飽和、または部分飽和3～7員スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

20

または、

C(R<sup>8a</sup>)(R<sup>8b</sup>)およびC(R<sup>8c</sup>)(R<sup>8d</sup>)のR<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>およびR<sup>8d</sup>は、上に定義される通りであり、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>は、それらが結合する原子と一緒にあって、S、OおよびNから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、置換もしくは非置換の飽和または部分的に飽和の3～7員環スピロ環またはヘテロスピロ環を形成し、

または、

式中、各置換アルキル、ヘテロアルキル、縮合環、スピロ環、ヘテロスピロ環、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールが、1～3個のR<sup>9</sup>で置換され、

30

R<sup>8a</sup>、R<sup>8b</sup>、R<sup>8c</sup>、R<sup>8d</sup>、R<sup>8e</sup>およびR<sup>8f</sup>の各R<sup>9</sup>が、独立して、ハロゲン、-OH、-SH、(C=O)、CN、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>フルオロアルコキシ、-NH<sub>2</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>、-C(=O)OH、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキル、-S(=O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-OH、-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-NH<sub>2</sub>、-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)および-O(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)-N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)<sub>2</sub>から選択されるか、または2個のR<sup>9</sup>が、それらが結合する原子と一緒にあって、ハロゲン、-OHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>アルキルで置換されているか、または置換されていないメチレンジオキシまたはエチレンジオキシ環を形成する。

40

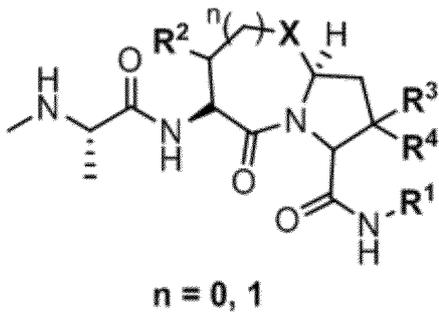
#### 【0340】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(XLV)、(XLVI)または(XLVII)の構造(これは、Vamos, M.ら、Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins (IAPs) with unique selectivity for ML-IAP, ACS Chem. Biol., 8(4), 725-32(2013)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

50

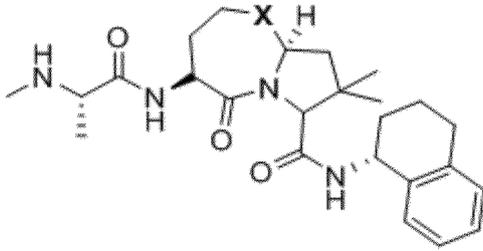
【 0 3 4 1 】

【 化 1 2 4 - 1 】



(XLV)、

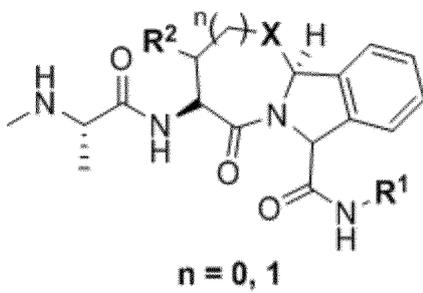
10



(XLVI)、

【 0 3 4 2 】

【 化 1 2 4 - 2 】



(XLVII)、

20

【 0 3 4 3 】

式中、

30

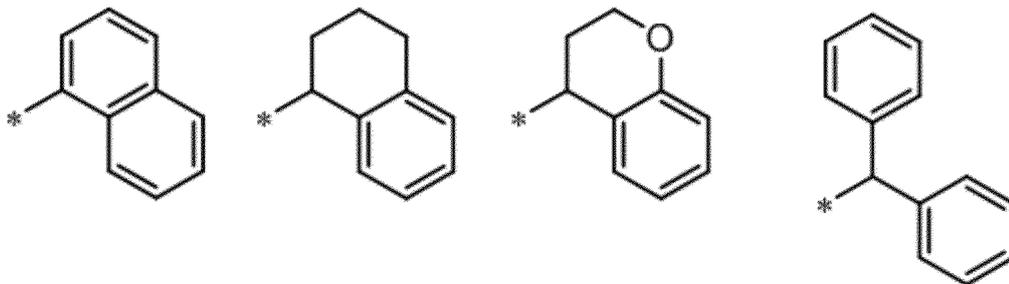
式 (XLV) の  $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  が、独立して、H または ME から選択され、

式 (XLV) の X が、独立して、O または S から選択され、

式 (XLV) の  $R^1$  が、

【 0 3 4 4 】

【 化 1 2 5 】



40

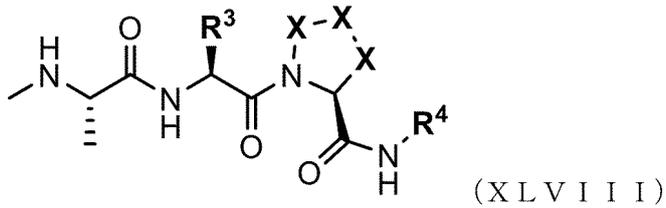
【 0 3 4 5 】

から選択される。

特定の実施形態では、ILMは、式 (XLVIIII) の構造を有し、

【 0 3 4 6 】

【化 1 2 6】

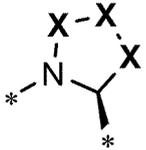


【0 3 4 7】

式中、式 (XLVIII) の  $R^3$  および  $R^4$  が、独立して、H または Me から選択され、

【0 3 4 8】

【化 1 2 7】

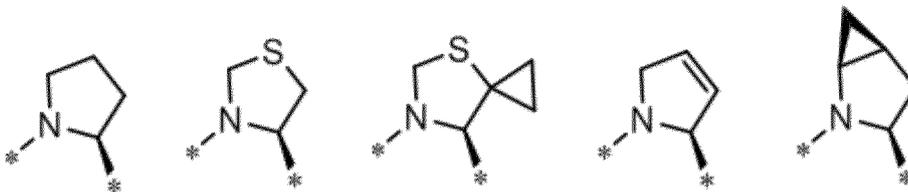


【0 3 4 9】

が、

【0 3 5 0】

【化 1 2 8】



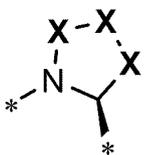
【0 3 5 1】

から選択される 5 員環ヘテロ環である。

特定の実施形態では、式 (XLIX) の

【0 3 5 2】

【化 1 2 9】

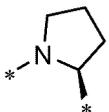


【0 3 5 3】

が、

【0 3 5 4】

【化 1 3 0】



【0 3 5 5】

である。

特定の実施形態では、ILM は、以下に示すような構造を有し、リンカー基 L に接続している。

【0 3 5 6】

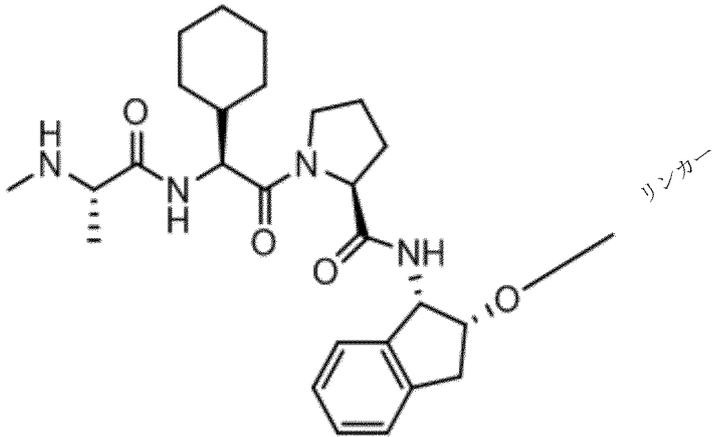
10

20

30

40

【化 1 3 1】



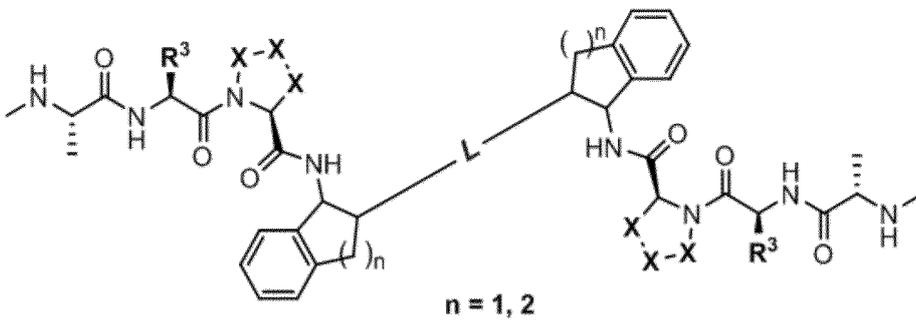
10

【 0 3 5 7】

特定の実施形態では、ILMは、式(XLIX)、(L)または(LI)の構造を有し、

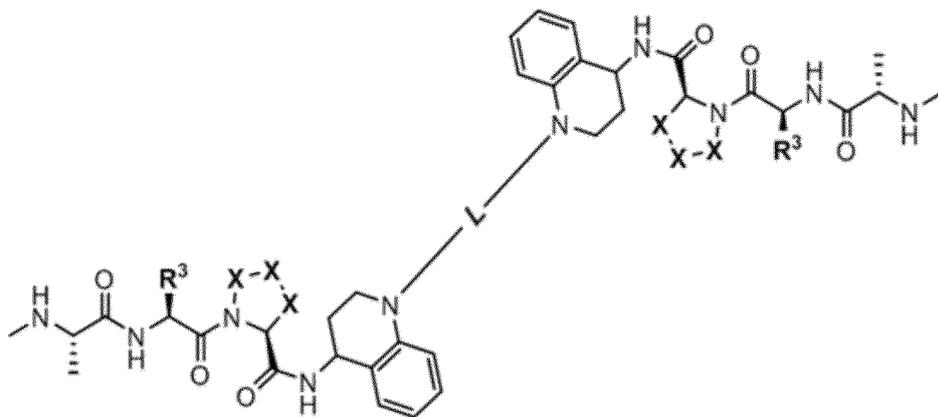
【 0 3 5 8】

【化 1 3 2】



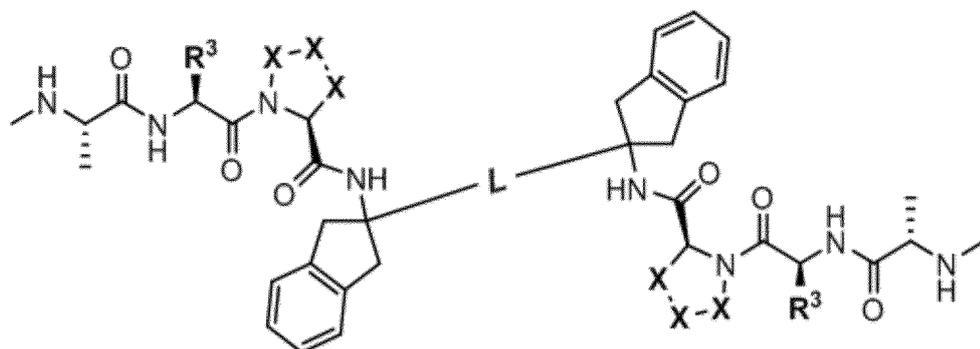
20

(XLIX)、



30

(L)、



40

(LI)、

50

【0359】

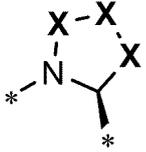
式中、

式(XLIX)、(L)または(LI)のR<sup>3</sup>が、独立して、HまたはMEから選択され

、

【0360】

【化133】



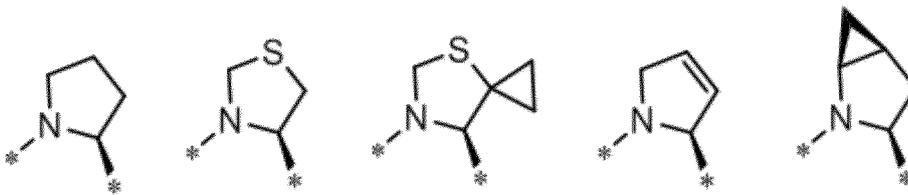
10

【0361】

が、

【0362】

【化134】



20

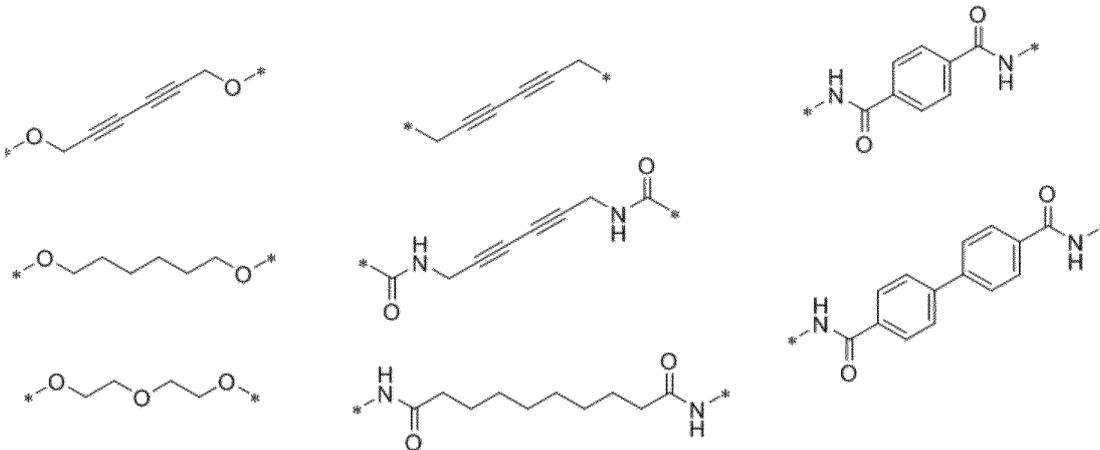
【0363】

から選択される5員環ヘテロ環であり、

式(XLIX)、(L)または(LI)のLが、

【0364】

【化135】



30

【0365】

から選択される。

特定の実施形態では、式(XLIX)、(L)または(LI)のLが

【0366】

【化136】



【0367】

である。

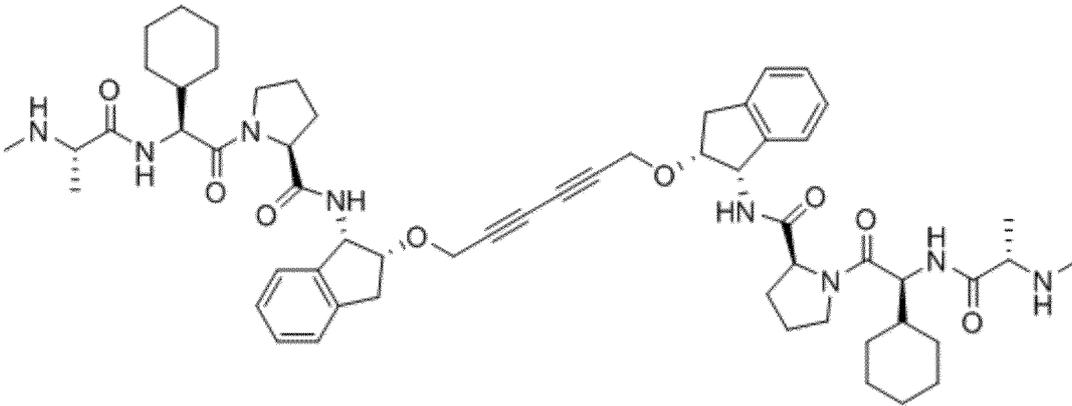
特定の実施形態では、ILMは、式(LII)の構造を有する。

40

50

【0368】

【化137】



10

【0369】

特定の実施形態では、式(LII)のILMは、

【0370】

【化138】



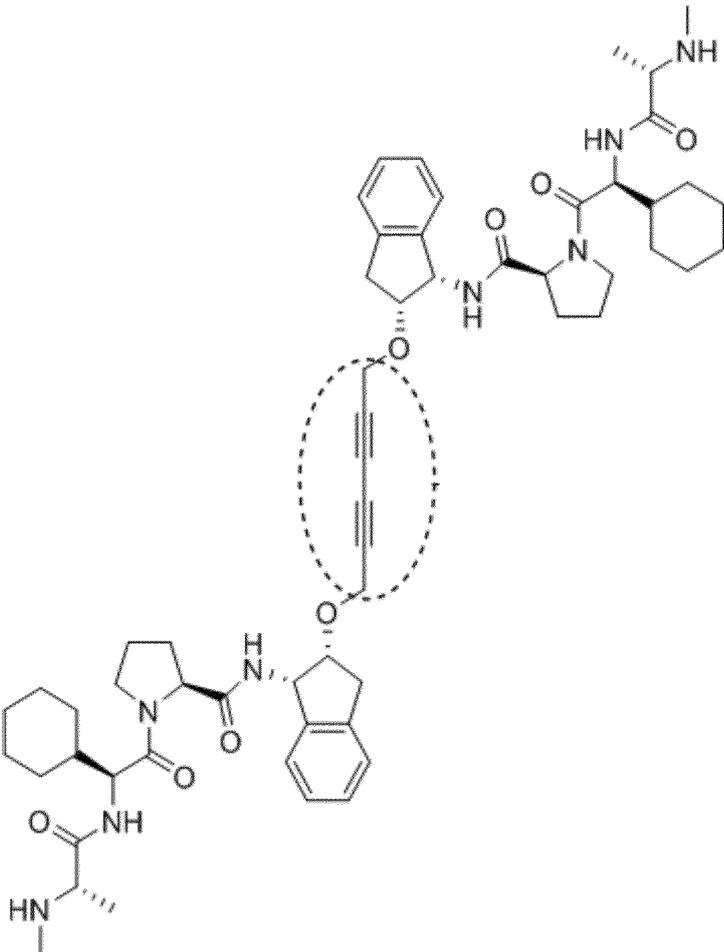
20

【0371】

で示される領域内で、以下に示すように、リンカー基Lに化学的に連結する。

【0372】

【化139】



30

40

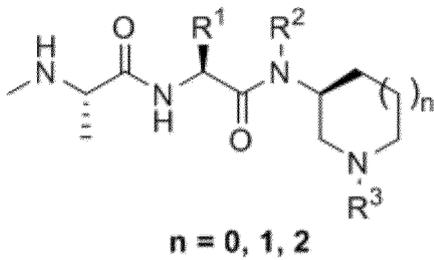
50

## 【0373】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LIII)または(LIV)の構造(これは、Hennesy, EJら、Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists、Bioorg. Med. Chem. Lett.、22(4)、1960-4(2012)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

## 【0374】

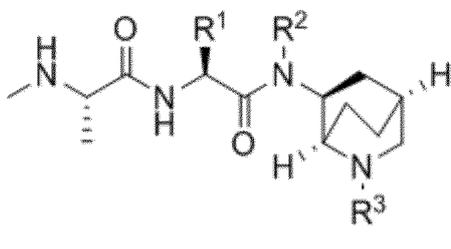
## 【化140-1】



10

## 【0375】

## 【化140-2】



20

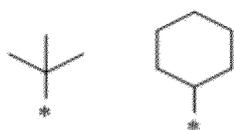
## 【0376】

式中、

式(LIII)および(LIV)の $R^1$ が、

## 【0377】

## 【化141】



30

## 【0378】

から選択され、

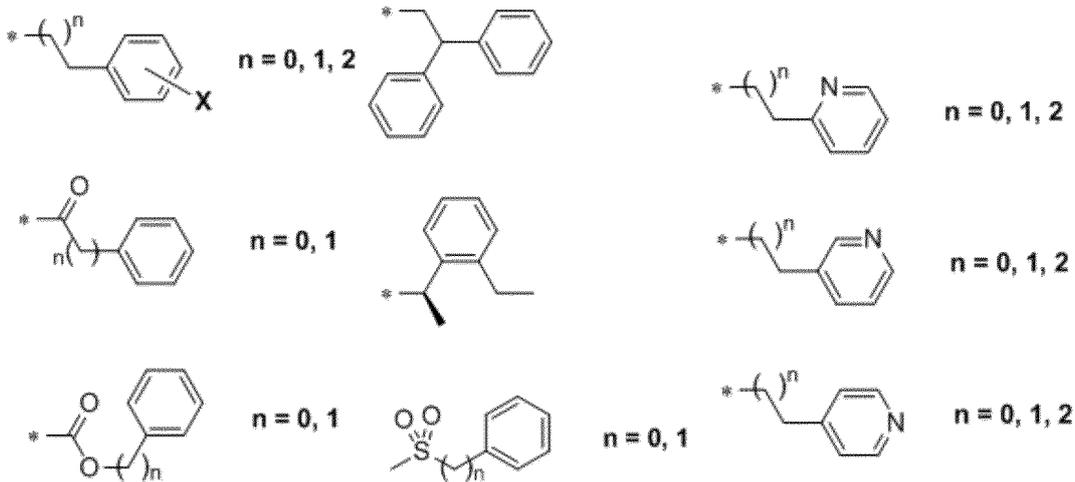
式(LIII)および(LIV)の $R^2$ が、HまたはMeから選択され、

式(LIII)および(LIV)の $R^3$ が、

## 【0379】

40

## 【化 1 4 2】



10

## 【0380】

から選択され、

そのXは、H、ハロゲン、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、ニトロまたはトリフルオロメチルから選択される。

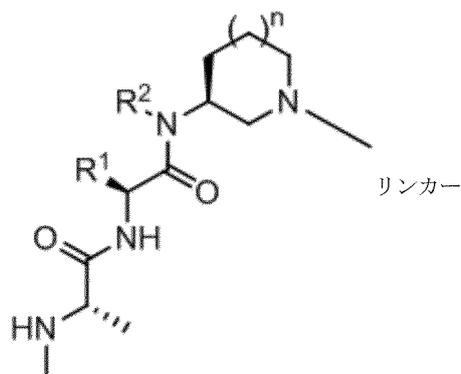
## 【0381】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LV)または(LVI)の構造を有し、式(LV)または(LVI)に示されるリンカーに化学的に連結してもよく、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

20

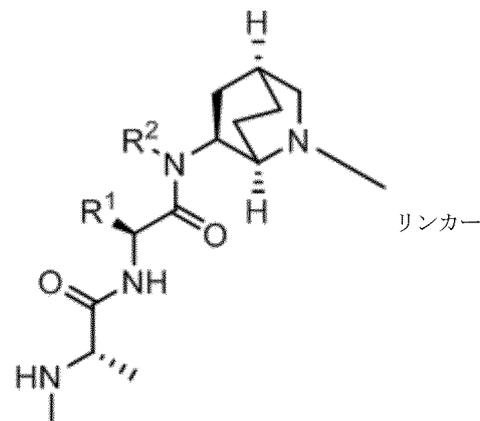
## 【0382】

## 【化 1 4 3】



30

(LV)、



40

(LVI)

## 【0383】

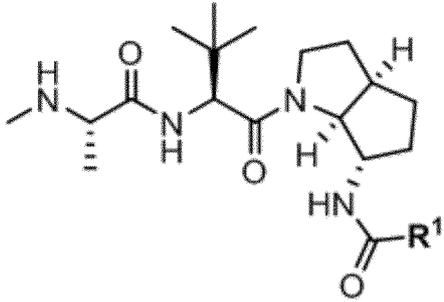
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LVII)の構造(これは、Cohen, F5、Orally bioavailable antagonon

50

ists of inhibitor of apoptosis proteins based on an azabicyclooctane scaffold、J. Med. Chem.、52(6)、1723-30(2009)に記載されるIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

【0384】

【化144】



(LVII)

10

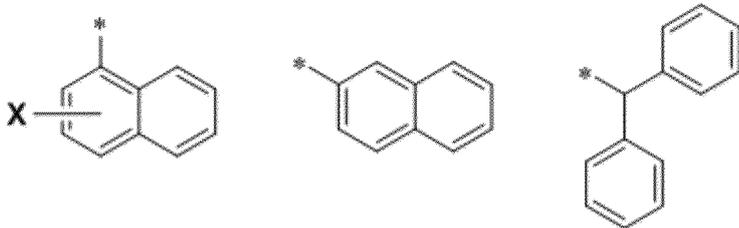
【0385】

式中、

式(LVII)のR<sup>1</sup>が、

【0386】

【化145】



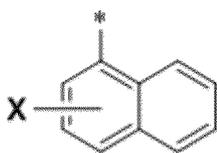
20

【0387】

から選択され、

【0388】

【化146】



30

【0389】

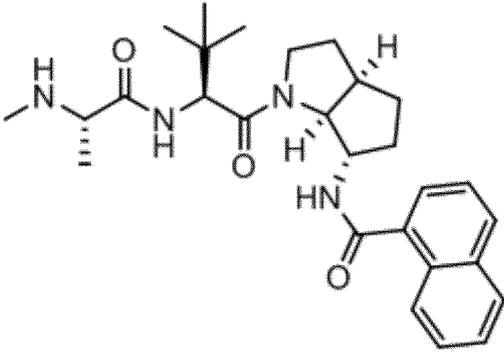
のXが、H、フルオロ、メチルまたはメトキシから選択される。

特定の実施形態では、ILMは、以下の構造によって表される。

【0390】

40

【化147】



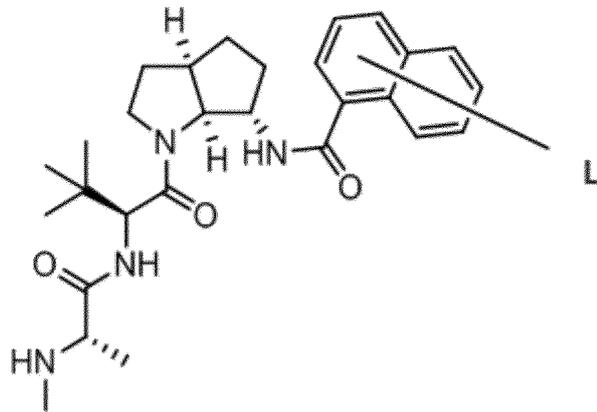
10

【0391】

特定の実施形態では、ILMは、以下からなる群から選択され、ILMとリンカー基Lとの間の化学結合が示される。

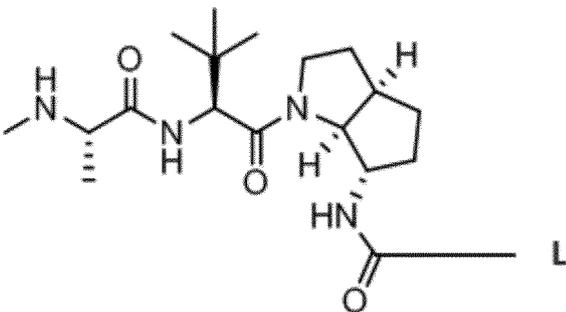
【0392】

【化148】



20

、および



30

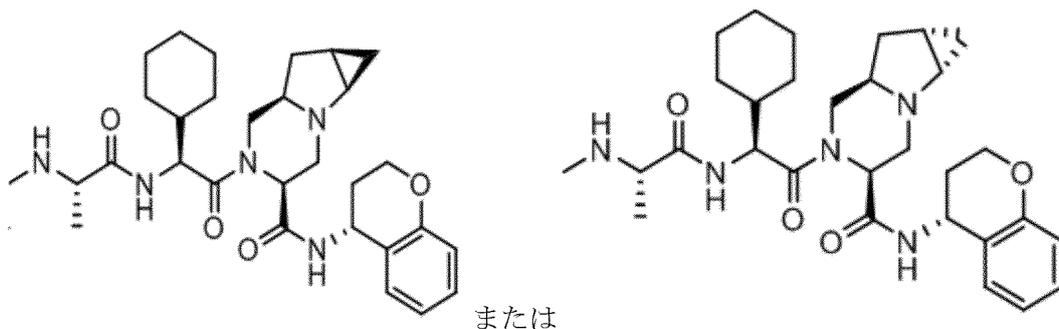
【0393】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、以下の構造（これは、A sano, Mら、Design, stereoselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013)に記載のIAPリガンドに由来する）、またはその非天然模倣物の構造からなる群から選択される。

40

【0394】

【化149】



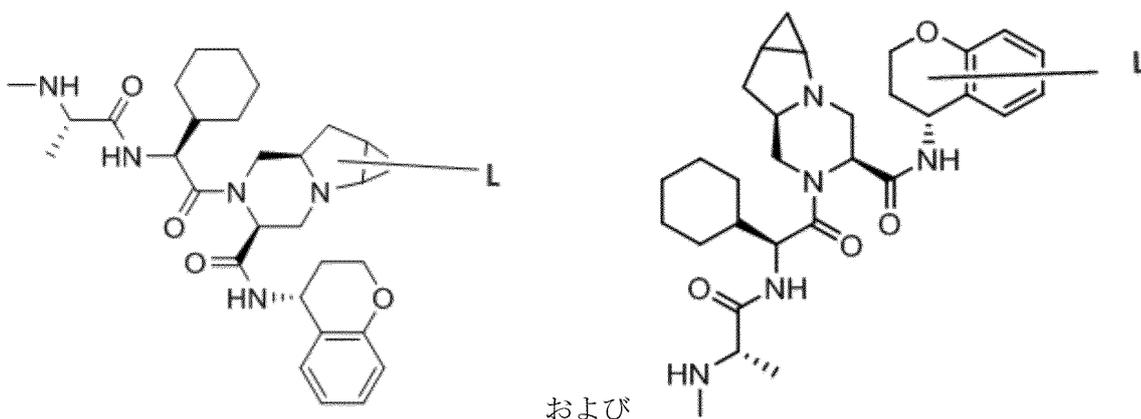
10

【0395】

特定の実施形態では、ILMは、以下からなる群から選択され、ILMとリンカー基Lとの間の化学結合が示される。

【0396】

【化150】



20

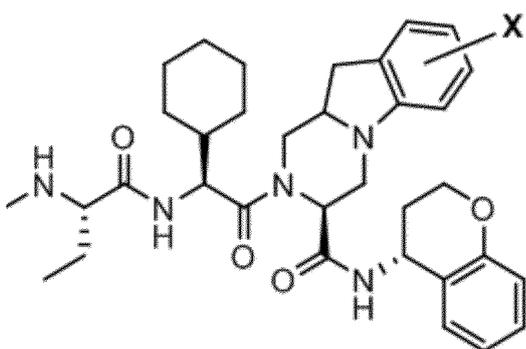
【0397】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LVIII)の構造(これは、Asano, Mら、Design, stereoselective synthesis, and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins (IAP) antagonists, Bioorg. Med. Chem., 21(18): 5725-37 (2013)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよい。

30

【0398】

【化151】



(LVIII)

40

【0399】

式中、式(LVIII)のXが、独立して、H、ハロゲンまたはシアノから選択される1つまたは2つの置換基である。

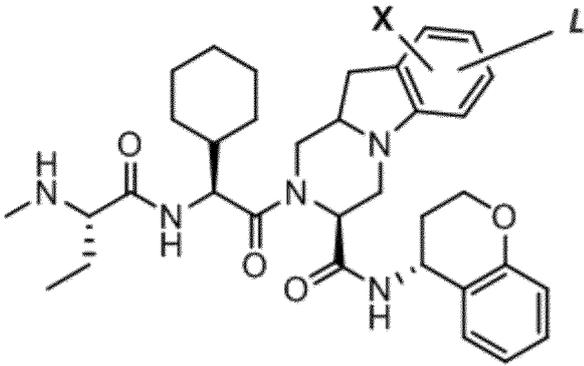
【0400】

50

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LIX)または(LX)の構造を有し、式(LIX)または(LX)に示されるリンカー基Lに化学的に連結してもよく、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

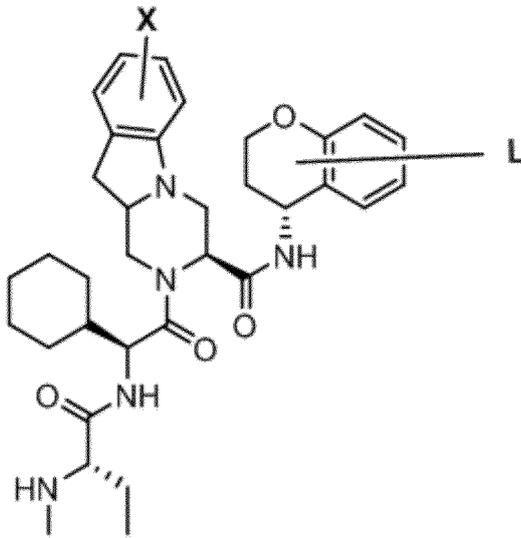
【0401】

【化152】



(LIX) または

10



(LX)、

20

30

【0402】

式中、式(LIX)および(LX)のXが、H、ハロゲンまたはシアノから独立して選択される1つまたは2つの置換基であり、式(LIX)および(LX)のLは、本明細書に記載されるリンカー基である。

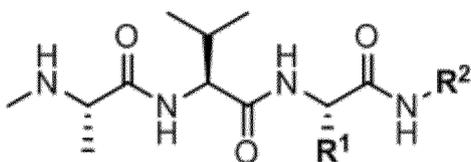
【0403】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LXI)の構造(これは、Ardecky, RJら、Design, synthesis and evaluation of inhibitor of apoptosis (IAP) antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP, Bioorg. Med. Chem., 23(14):4253-7(2013)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよい。

40

【0404】

【化153】



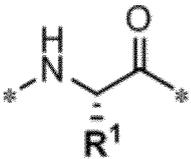
(LXI)

50

【0405】

式中、  
式(LXI)の

【0406】  
【化154】

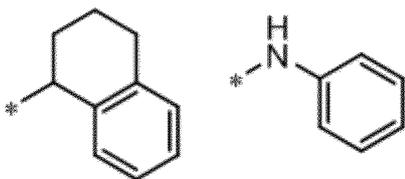


10

【0407】

が、天然または非天然のアミノ酸であり、  
式(LXI)のR<sup>2</sup>が、

【0408】  
【化155】



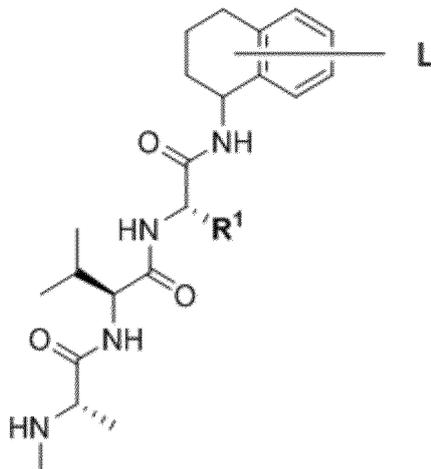
20

【0409】

から選択される。

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LXII)または(LXIII)の構造を有し、式(LXII)または(LXIII)に示されるリンカー基Lに化学的に連結してもよく、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよく、

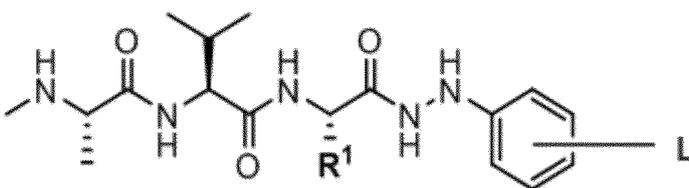
【0410】  
【化156】



30

(LXII)、または

40



(LXIII)、

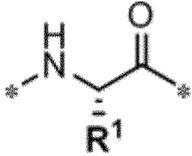
【0411】

式(LXI)の

【0412】

50

【化 1 5 7】



【0 4 1 3】

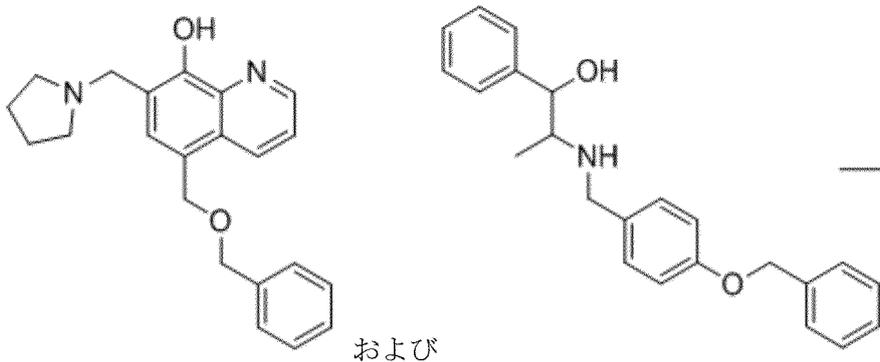
が、天然または非天然のアミノ酸であり、  
式(LXI)のLは、本明細書に記載のリンカー基である。

【0 4 1 4】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、以下からなる群から選択される構造(これは、Wang, Jら、Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor of apoptosis protein inhibitors, J. Pharmacol. Exp. Ther., 349(2):319-29(2014)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有していてもよい。

【0 4 1 5】

【化 1 5 8】

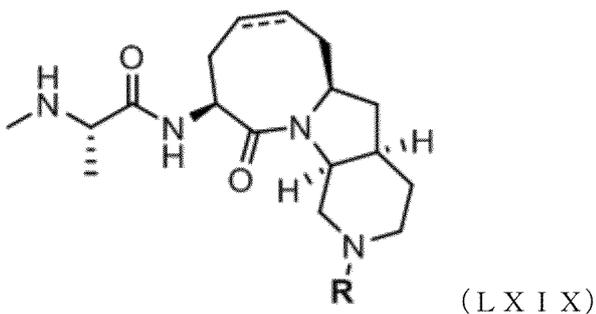


【0 4 1 6】

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、ILMは、式(LXIX)の構造(これは、Hird, AWら、Structure-based design and synthesis of tricyclic IAP (Inhibitors of Apoptosis Proteins) inhibitors, Bioorg. Med. Chem. Lett., 24(7):1820-4(2014)に記載のIAPリガンドに由来する)、またはその非天然模倣物の構造を有する。

【0 4 1 7】

【化 1 5 9】

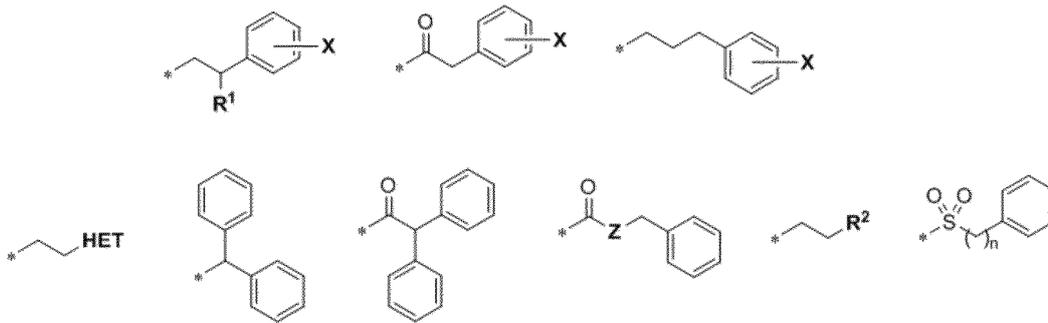


【0 4 1 8】

式中、式LIXのRは、以下：

【0 4 1 9】

【化160】



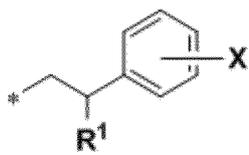
10

【0420】

からなる群から選択され、

【0421】

【化161】



【0422】

の R<sup>1</sup> が、H または Me から選択され、

【0423】

【化162】

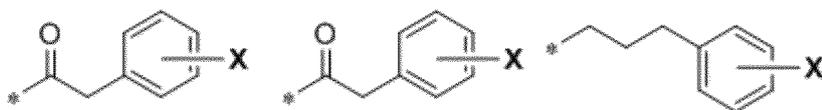


【0424】

の R<sup>2</sup> が、アルキルまたはシクロアルキルから選択され、

【0425】

【化163】



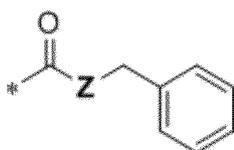
30

【0426】

の X が、独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、メトキシ、ニトロおよびトリフルオロメチルから選択される 1 ~ 2 個の置換基である。

【0427】

【化164】



40

【0428】

の Z が、O または NH であり、

【0429】

【化165】



【0430】

50

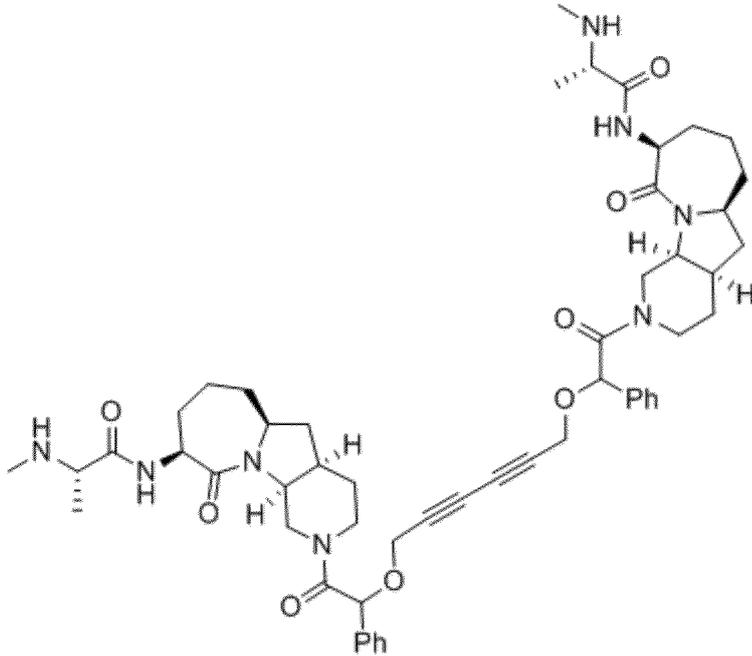
の H E T が、単環式または縮合二環式ヘテロアリールであり、式 ( L I X ) の - - - が、任意の二重結合である。

【 0 4 3 1 】

特定の実施形態では、化合物の I L M は、以下によって表される化学構造を有する。

【 0 4 3 2 】

【 化 1 6 6 】



10

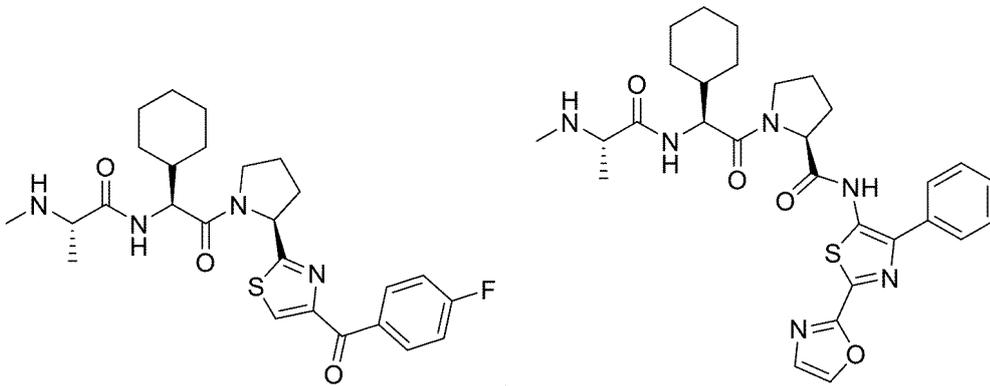
20

【 0 4 3 3 】

特定の実施形態では、化合物の I L M が、

【 0 4 3 4 】

【 化 1 6 7 - 1 】

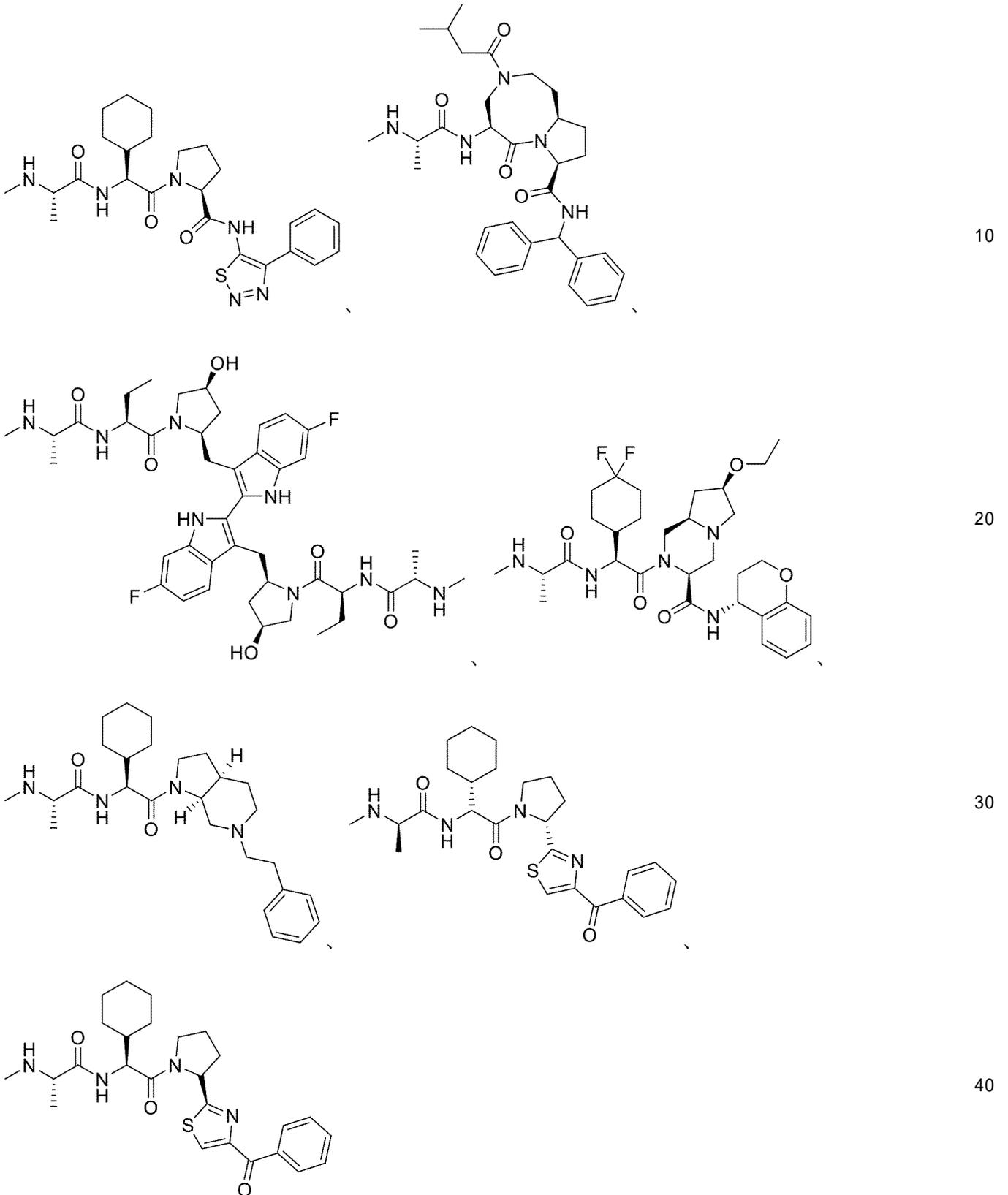


30

【 0 4 3 5 】

40

## 【化167-2】



## 【0436】

からなる群から選択されるか化学構造を有する。

「独立して」という用語は、本明細書において、独立して適用される変数が、適用ごとに独立して異なることを示すために使用される。

## 【0437】

「アルキル」という用語は、その文脈内で、任意に置換され得る直鎖、分枝鎖または環

10

20

30

40

50

状の完全飽和炭化水素ラジカルまたはアルキル基、好ましくは $C_1 - C_{10}$ 、より好ましくは $C_1 - C_6$ 、または $C_1 - C_3$ アルキル基を意味するものとする。アルキル基の例は、特に、メチル、エチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、イソプロピル、2-メチルプロピル、シクロプロピル、シクロプロピルメチル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチルおよびシクロヘキシルである。特定の実施形態では、アルキル基は、ハロゲン基 (At、Br、Cl、F、またはI) で末端が保護される。特定の好ましい実施形態では、デハロゲナーゼ酵素に共有結合するために使用され得る、本開示の化合物。これらの化合物は、一般に、遠位端にハロゲン置換基 (多くの場合、塩素または臭素) を有するアルキル基で終端する側鎖 (多くの場合、ポリエチレングリコール基を介して連結される) を含有し、そのような部分を含有する化合物のタンパク質への共有結合をもたらす。

10

## 【0438】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの $C = C$ 結合を含有する直鎖、分枝鎖または環状の $C_2 - C_{10}$  (好ましくは $C_2 - C_6$ )炭化水素ラジカルを指す。

## 【0439】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの $C \equiv C$ 結合を含有する直鎖、分枝鎖または環状の $C_2 - C_{10}$  (好ましくは $C_2 - C_6$ )炭化水素ラジカルを指す。

## 【0440】

「アルキレン」という用語は、使用される場合、任意に置換され得る $-(CH_2)_n-$ 基 (*n*は、概して0~6の整数である) を指す。置換される場合、アルキレン基は、好ましくは、メチレン基のうち1個以上で、 $C_1 - C_6$ アルキル基 (シクロプロピル基または*t*-ブチル基を含む) で置換されるが、本明細書に別途開示されるように、1個以上のハロ基 (好ましくは1個~3個のハロ基) または1個または2個のヒドロキシル基、 $O - (C_1 - C_6)$ アルキル) 基またはアミノ酸側鎖でも置換されてもよい。特定の実施形態では、アルキレン基は、ウレタンまたはアルコキシ基 (または他の基) で置換されていてもよく、ウレタンまたはアルコキシ基 (または他の基) は、(1~10、好ましくは1~6、多くは1~4のエチレングリコール単位の) ポリエチレングリコール鎖でさらに置換されており、これに対し、1個のハロゲン基、好ましくは塩素基で置換されたアルキル鎖が (好ましくは、しかし排他的ではないが、ポリエチレングリコール鎖の遠位端で) 置換されている。さらに他の実施形態では、アルキレン (多くの場合、メチレン) 基は、アミノ酸側鎖基、例えば、天然または非天然のアミノ酸の側鎖基、例えば、アラニン、 $\beta$ -アラニン、アルギニン、アスパラギン、アスパラギン酸、システイン、シスチン、グルタミン酸、グルタミン、グリシン、フェニルアラニン、ヒスチジン、イソロイシン、リジン、ロイシン、メチオニン、プロリン、セリン、スレオニン、バリン、トリプトファンまたはチロシンで置換されていてもよい。

20

30

## 【0441】

「非置換」という用語は、水素原子でのみ置換されたものを意味するものとする。 $C_0$ を含む炭素原子の範囲は、炭素が存在せず、Hに置き換わっていることを意味する。したがって、 $C_0 - C_6$ である炭素原子の範囲は、1、2、3、4、5、および6個の炭素原子を含み、 $C_0$ について、Hが炭素の代わりに存在する。

40

## 【0442】

「置換された」または「任意に置換された」という用語は、独立して (すなわち、置換基が複数生じる場合、各置換基は、別の置換基とは独立している) 本開示の化合物中のある部分にある1個以上の置換基 (独立して、5個の置換基まで、好ましくは、3個の置換基まで、多くは1個または2個の置換基) を意味するものとし、それら自体が、本文内のある分子上のいずれかの位置にある炭素 (または窒素) でさらに置換されていてもよい置換基を含んでいてもよく、置換基として、ヒドロキシル、ヒドロキシル、チオール、カルボキシル、シアノ ( $C \equiv N$ )、ニトロ ( $NO_2$ )、ハロゲン (好ましくは、1、2、または3個のハロゲン、特にアルキル、特にトリフルオロメチルなどのメチル基の上のハロゲ

50

ン)、アルキル基(好ましくは、 $C_1 - C_{10}$ 、より好ましくは、 $C_1 - C_6$ )、アリー  
 ル(特にフェニルおよび置換フェニル、例えば、ベンジルまたはベンゾイル)、アルコキ  
 シ基(好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキル、またはフェニルおよび置換フェニルを含むアリ  
 ール)、チオエーテル( $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール)、アシル(好ましくは $C_1$   
 $- C_6$ アシル)、アルキレンエステルを含むエステルまたはチオエステル(好ましくは、  
 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール)(接続が、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール基で  
 好ましくは置換されているエステル機能ではなく、アルキレン基上にあるようなもの)、  
 好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール、ハロゲン(好ましくはFまたはCl)  
 、アミン(5員環または6員環の環状アルキレンアミンを含む、アルキル基が1個または  
 2個のヒドロキシル基で置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキルアミンまたは $C_1 - C$   
 $_6$ ジアルキルアミンをさらに含む)、または任意に置換された-N( $C_0 - C_6$ アルキル)  
 )C(O)(O- $C_1 - C_6$ アルキル)基(単一のハロゲン、好ましくは塩素置換基を含  
 有するアルキル基をさらに結合したポリエチレングリコール鎖で任意に置換されてい  
 てもよい)、ヒドラジン、アミド、好ましくは1個または2個の $C_1 - C_6$ アルキル基で置換  
 されているもの(1個または2個の $C_1 - C_6$ アルキル基で任意に置換されたカルボキサ  
 ミドを含む)、アルカノール(好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール)、また  
 はアルカン酸(好ましくは、 $C_1 - C_6$ アルキルまたはアリール)を含む。本開示の置換  
 基としては、例えば、-SiR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>基が挙げられてもよく、式中、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>  
 の各々は、本明細書に別途記載される通りであり、R<sub>3</sub>は、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキル  
 基であり、好ましくは、この文脈におけるR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>は、 $C_1 - C_3$ アルキル基  
 (イソプロピルまたはt-ブチル基を含む)である。上述の基の各々は、置換部分に直接連  
 結されてもよく、あるいは、置換基は、任意に置換された-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-または任意に  
 置換された-(OCH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-、-(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-または-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)  
<sub>m</sub>-基を介して、置換部分(好ましくは、アリールまたはヘテロアリール部分において)  
 に連結されてもよく、これらは、上述の置換基のうちのいずれか1つ以上で置換されても  
 よい。アルキレン基-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-または-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-基、または上で同定される  
 ようなエチレングリコール鎖などの他の鎖は、その鎖上の任意の場所で置換され得る。ア  
 ルキレン基上の好ましい置換基としては、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ (好ましくは $C_1 -$   
 $C_3$ )アルキル基が挙げられ、これらは、1個もしくは2個のヒドロキシル基、1個もし  
 くは2個のエーテル基(O- $C_1 - C_6$ 基)、最大3個のハロ基(好ましくはF)、また  
 は本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖、および任意に置換されたアミド(好まし  
 くは、上に記載されるように置換されたカルボキサミド)またはウレタン基(多くの場合、  
 1個もしくは2個の $C_0 - C_6$ アルキル置換基を有し、これらの基がさらに置換され得る  
 )で任意に置換されてもよい。特定の実施形態では、アルキレン基(多くの場合、単一の  
 メチレン基)は、1個または2個の任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、好ましくは  
 $C_1 - C_4$ アルキル基、最も多くの場合、メチルもしくはO-メチル基、または本明細書  
 に別途記載されるアミノ酸の側鎖で置換される。本開示において、分子中の部分は、最大  
 5つの置換基、好ましくは最大3つの置換基で任意に置換されてもよい。最も多くの場合  
 、本開示において、置換された部分は、1個または2個の置換基で置換される。

10

20

30

40

50

#### 【0443】

「置換された」という用語は(各置換基は、任意の他の置換基とは独立している)はま  
 た、その使用の文脈内で、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、ハロゲン、アミ  
 ド、カルボキサミド、スルホン(スルホンアミドを含む)、ケト、カルボキシ、 $C_1 - C$   
 $_6$ エステル(オキシエステルまたはカルボニルエステル)、 $C_1 - C_6$ ケト、ウレタン-  
 O-C(O)-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、または-N(R<sub>1</sub>)-C(O)-O-R<sub>1</sub>、ニトロ、シアノ  
 、およびアミン(特に、 $C_1 - C_6$ アルキレン-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>、1個または2個のヒドロキ  
 シル基で任意に置換され得るモノ-またはジ- $C_1 - C_6$ アルキル置換アミンを含む)を  
 意味するものとする。これらの基のそれぞれは、文脈内で他の意味を示さない限り、1~  
 6個の炭素原子を含有する。特定の実施形態では、好ましい置換基は、置換基の使用の文  
 脈に応じて、例えば、-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>- (

ここで、 $m$ および $n$ は、文脈において、1、2、3、4、5または6である)、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $SO_2-$ または $-NH-C(O)-NH-$ 、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_nSH$ 、 $-(CH_2)_nCOOH$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nOC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nC(O)O-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-(OCH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2O)_nCOOH$ 、 $C_1-C_6$ アルキル、 $-(OCH_2)_nO-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(CH_2O)_nC(O)-(C_1-C_6$ アルキル)、 $-(OCH_2)_nNHC(O)-R_1$ 、 $-(CH_2O)_nC(O)-NR_1R_2$ 、 $-S(O)_2-R_5$ 、 $-S(O)-R_5$  ( $R_5$ は、 $C_1-C_6$ アルキルまたは $-(CH_2)_m-NR_1R_2$ 基である)、 $NO_2$ 、 $CN$ またはハロゲン ( $F$ 、 $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 、好ましくは $F$ または $Cl$ )を含む。 $R_1$ および $R_2$ は、各々、文脈内で、 $H$ 、または $C_1-C_6$ アルキル基 (1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン基 (好ましくは、フッ素) で任意に置換されていてもよい) である。「置換された」という用語はまた、本明細書に別途記載されるように、定義された化合物および使用される置換基の化学的な文脈内で、任意に置換されたアリールもしくはヘテロアリール基、または任意に置換されたヘテロ環基を意味しなければならない。アルキレン基はまた、本明細書に別途開示されるように、好ましくは、任意に置換された $C_1-C_6$ アルキル基 (メチル、エチルもしくはヒドロキシメチルもしくはヒドロキシエチルが好ましく、したがってキラル中心を提供する)、本明細書に別途記載されるアミノ酸基の側鎖、本明細書で上に記載されるアミド基、または $R_1$ および $R_2$ が本明細書に別途記載される通りであるウレタン基 $O-C(O)-NR_1R_2$ 基で置換されてもよいが、多くの他の基も置換基として使用され得る。様々な任意に置換された部分は、3つ以上の置換基、好ましくは3個以下、好ましくは1または2個の置換基で置換されてもよい。なお、分子の特定の位置にある化合物において、置換が必要とされる (主に、価数のために) が、置換が示されない場合、置換の文脈が別段の意味であると示唆されない限り、その置換基は、 $H$ であると解釈されるか、または理解される。

10

20

30

40

50

#### 【0444】

「アリール」または「芳香族」という用語は、文脈において、単一の環 (例えば、ベンゼン、フェニル、ベンジル) または縮合した環 (例えば、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニルなど) を有する、置換 (本明細書に別途記載される) または非置換の一価芳香族ラジカルを指し、環上の任意の利用可能な安定な位置で、または提示される化学構造に別途示されるように、本開示の化合物に結合することができる。アリール基の他の例としては、文脈において、ヘテロ環芳香環系、環 (単環) の中に1つ以上の窒素、酸素、または硫黄原子を有する「ヘテロアリール」基、例えば、特に、イミダゾール、フリル、ピロール、フラニル、チエン、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、トリアゾール、オキサゾール、または縮合環系、例えば、インドール、キノリン、インドリジン、アザインドリジン、ベンゾフラザンなどが挙げられてもよく、これらは、上述のように任意に置換されてもよい。言及され得るヘテロアリール基としては、特に、窒素含有ヘテロアリール基、例えば、ピロール、ピリジン、ピリドン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、トリアジン、テトラゾール、インドール、イソインドール、インドリジン、アザインドリジン、プリン、インダゾール、キノリン、ジヒドロキノリン、テトラヒドロキノリン、イソキノリン、ジヒドロイソキノリン、テトラヒドロイソキノリン、キノリジン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、イミダゾピリジン、イミダゾトリアジン、ピラジノピリダジン、アクリジン、フェナントリジン、カルバゾール、カルバゾリン、ピリミジン、フェナントロリン、フェナンアセン、オキサジアゾール、ベンズイミダゾール、ピロロピリジン、ピロロピリミジンおよびピリドピリミジン、硫黄含有芳香族ヘテロ環、例えば、チオフェンおよびベンゾチオフェン、酸素含有芳香族ヘテロ環、例えば、フラン、ピラン、シクロペンタピラン、ベンゾフランおよびイソベンゾフラン、および窒素、硫黄および

酸素から選択される2個以上のヘテロ原子を含む芳香族ヘテロ環、例えば、チアゾール、チアジゾール、イソチアゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、フェノチアジン、イソオキサゾール、フラザン、フェノキサジン、ピラゾールオキサゾール、イミダゾチアゾール、チエノフラン、フロピロール、ピリドキサジン、フロピリジン、フロピリミジン、チエノピリミジンおよびオキサゾールが挙げられ、これら全てが任意に置換されていてもよい。

#### 【0445】

「置換アリール」という用語は、少なくとも1つの芳香族環または複数の縮合環からなる芳香族炭素環式基を指し、その少なくとも1つは芳香族であり、環は、1つ以上の置換基で置換される。例えば、アリール基は、 $-(CH_2)_nOH$ 、 $-(CH_2)_n-O-$  (10  
 $C_1-C_6$ )アルキル、 $-(CH_2)_n-O-(CH_2)_n-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-C(O)O(C_0-C_6)$ アルキル、 $-(CH_2)_n-OC(O)(C_0-C_6)$ アルキル、アミン、モノ-またはジ- $(C_1-C_6)$ アルキル)アミンから選択される置換基を含んでいてもよく、アミン上のアルキル基が、1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ(好ましくは、F、Cl)基、OH、COOH、 $C_1-C_6$ アルキル、好ましくは $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OMe、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ またはCN基(それらの各々が、フェニル環のオルト位、メタ位および/またはパラ位、好ましくはパラ位で置換されていてもよい)、任意に置換されたフェニル基(フェニル基自体は、好ましくは、リンカー基を介して、PTM基(20  
 ULM基を含む)に結合/接続している)、および/またはF、Cl、OH、COOH、 $CH_3$ 、 $CF_3$ 、OMe、 $OCF_3$ 、 $NO_2$ もしくはCN基のうちの少なくとも1つ(フェニル環のオルト位、メタ位および/またはパラ位、好ましくはパラ位で)、任意に置換されていてもよいナフチル基、任意に置換されたヘテロアリール、好ましくは、メチル置換イソオキサゾールを含む任意に置換されたイソオキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換イソチアゾールを含む任意に置換されたイソチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたベンズイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、任意に置換されたオキシイミダゾールまたはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換されたジアゾール基、メチル置換チアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、ハロ(好ましくはF)またはメチル置換ピリジン基またはオキサピリジン基(ピリジン基は、酸素によってフェニル基に連結する)を含む、任意に置換されたピリジン基、任意に置換されたフラン、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたジヒドロベンゾフラン、任意に置換されたインドール、インドリジンまたはアザインドリジン(2、3または4-アザインドリジン)、任意に置換されたキノリン、およびこれらの組み合わせで任意に置換される。

#### 【0446】

「カルボキシル」は、 $-C(O)OR$ 基を示し、式中、Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールを示すが、これらの一般的な置換基は、本明細書で定義される対応する基の定義と同一の意味を有する。(40

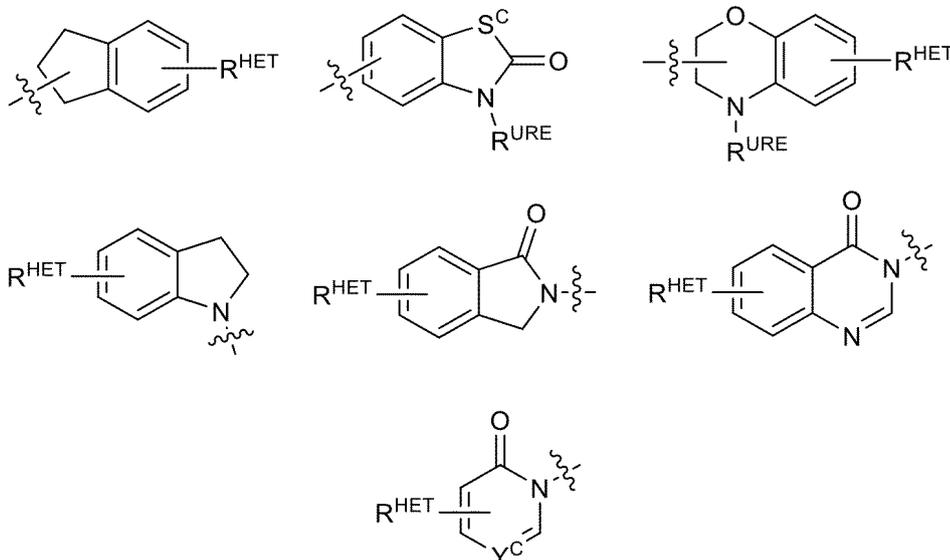
#### 【0447】

「ヘテロアリール」または「ヘタアリール」という用語は、いかなる様式にも限定されないが、任意に置換されたキノリン(これはファーマコフォアに結合し得るか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る)、任意に置換されたインドール(ジヒドロインドールを含む)、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン(2、3、または4-アザインドリジン)、任意に置換されたベンズイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾオキサフラン、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたイソオキサゾール、任意に置換されたオキサゾール(好ましくはメチル置換された)、任意に置換されたジアゾール、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に(50

置換されたベンゾフラン、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたチアゾール（好ましくはメチルおよび/またはチオール置換された）、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたトリアゾール（好ましくは、メチル基、トリイソプロピルシリル基、任意に置換された  $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$  アルキル基、または任意に置換された  $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$  アルキル基で置換された 1, 2, 3-トリアゾール）、任意に置換されたピリジン（2-, 3-, または 4-ピリジン）、または以下の化学構造に従う基を意味していてもよく、

【0448】

【化168】



10

20

【0449】

式中、

$S^C$  が、 $CHR^{SS}$ 、 $NR^{URE}$  または O であり、

$R^{HET}$  が、H、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された  $C_1-C_6$  アルキル（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基（例えば、 $CF_3$ ）で置換された）、任意に置換された O（ $C_1-C_6$  アルキル）（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）、または任意に置換されたアセチレン基  $-C \equiv C - R_a$  であり、式中、 $R_a$  が、H または  $C_1-C_6$  アルキル基（好ましくは  $C_1-C_3$  アルキル）であり、

30

$R^{SS}$  が、H、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは F または Cl）、任意に置換された  $C_1-C_6$  アルキル（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）、任意に置換された O（ $C_1-C_6$  アルキル）（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）、または任意に置換された  $-C(O)(C_1-C_6$  アルキル）（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）であり、

$R^{URE}$  が、H、 $C_1-C_6$  アルキル（好ましくは H または  $C_1-C_3$  アルキル）、または  $-C(O)(C_1-C_6$  アルキル）であり、それらの基の各々が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換されており、

40

$Y^C$  が、N または  $C-R^{YC}$  であり、ここで、 $R^{YC}$  が、H、CN、 $NO_2$ 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された  $C_1-C_6$  アルキル（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基（例えば、 $CF_3$ ）で置換された）、任意に置換された O（ $C_1-C_6$  アルキル）（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）、または任意に置換されたアセチレン基  $-C$

50

C - R<sub>a</sub>であり、式中、R<sub>a</sub>が、HまたはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基（好ましくはC<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>アルキル）である。

【0450】

「アラルキル」および「ヘテロアリールアルキル」という用語は、それぞれアリールと、またはヘテロアリール、ならびに上の定義によるアルキルおよび/またはヘテロアルキルおよび/または炭素環式および/またはヘテロシクロアルキル環系の両方を含む基を指す。

【0451】

「アリールアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、上で定義されたアルキル基に付加された、上で定義されたアリール基を指す。アリールアルキル基は、アルキル基を介して親部分に接続し、アルキル基は、1～6個の炭素原子である。アリールアルキル基中のアリール基は、上に定義されるように置換されてもよい。

10

【0452】

「ヘテロ環」という用語は、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、N、OまたはSを含有する環状基を指し、芳香族（ヘテロアリール）または非芳香族であり得る。したがって、ヘテロアリール部分は、その使用の文脈に応じて、ヘテロ環の定義に含まれる。例示的なヘテロアリール基が上述されている。

【0453】

例示的なヘテロ環としては、特に、アゼチジニル、ベンズイミダゾリル、1,4-ベンゾジオキサニル、1,3-ベンゾジオキサソリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフラニル、ジオキサニル、ジオキサソラニル、エチレン尿素、1,3-ジオキサラン、1,3-ジオキサソ、1,4-ジオキサソ、フリル、ホモペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、イソチアゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリドン、2-ピロリドン、ピリジン、ピペラジニル、N-メチルピペラジニル、ペペリジニル、フタルイミド、スクシンイミド、ピラジニル、ピラゾリニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピローリル、キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロキノリン、チアゾリジニル、チアゾリル、チエニル、テトラヒドロチオフエン、オキサソ、オキセタニル、オキサチオラニル、チランが挙げられる。

20

30

【0454】

ヘテロ環基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシ、カルボキシアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロ環式、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、-SO-アルキル、-SO置換アルキル、-SOアリール、-SO-ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>-アルキル、-SO<sub>2</sub>-置換アルキル、-SO<sub>2</sub>-アリール、オキソ(=O)、および-SO<sub>2</sub>-ヘテロアリールからなる群から選択されるメンバーで任意に置換されてもよい。このようなヘテロ環基は、単一の環または複数の縮合した環を有していてもよい。窒素ヘテロ環およびヘテロアリールの例としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フトラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ペペリジン、ピペラジン、インドリン、モルホリノ、ペペリジニ

40

50

ル、テトラヒドロフラニルなど、および N - アルコキシ - 窒素含有ヘテロ環が挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロ環」という用語はまた、ヘテロ環のいずれかがベンゼン環またはシクロヘキサン環または別のヘテロ環（例えば、インドリル、キノリル、イソキノリル、テトラヒドロキノリルなど）に縮合する二環基を含む。

【0455】

「シクロアルキル」という用語は、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを含む、本明細書で定義された単環または多環のアルキル基またはシクロアルカンに由来する一価の基、例えば、環中に 3 ~ 20 個の炭素原子を有する飽和単環炭化水素基意味し得るが、いかなる様式にもこれらに限定されない。「置換シクロアルキル」という用語は、単環または多環のアルキル基を意味することができるが、これに限定されず、1つ以上の置換基、例えば、アミノ、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビロキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプト、またはスルホによって置換されることができ、これらの一般的な置換基は、この凡例で定義される対応する基の定義と同一の意味を有する。

10

【0456】

「ヘテロシクロアルキル」とは、その環状構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、SまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子と置き換わっている、単環または多環のアルキル基を指す。「置換ヘテロシクロアルキル」とは、その環状構造の少なくとも1つの環炭素原子が、N、O、SまたはPからなる群から選択されるヘテロ原子と置き換わっており、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、カルビロキシ、カルビルメルカプト、アリール、ニトロ、メルカプト、またはスルホからなる群から選択される1つ以上の置換基を含有する、単環または多環のアルキル基を指し、一方、これらの一般的な置換基は、この凡例で定義される対応する基の定義と同一の意味を有する。

20

【0457】

「ヒドロカルビル」という用語は、炭素および水素を含有し、完全飽和、部分的に不飽和または芳香族であってもよく、アリール基、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む化合物を意味するものとする。

【0458】

「独立して」という用語は、本明細書において、独立して適用される変数が、適用ごとに独立して異なることを示すために使用される。

30

【0459】

「低級アルキル」という用語は、メチル、エチルまたはプロピルを指す。

「低級アルコキシ」という用語は、メトキシ、エトキシまたはプロポキシを指す。

【0460】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、Q1~Q4、AおよびRnは、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、ILMまたはILM'基に接続しているリンカーに共有結合することができる。

【0461】

例示的なMLM

特定のさらなる実施形態では、二官能性化合物のMLMは、置換イミダゾリン、置換スピロ-インドリノン、置換ピロリジン、置換ピペリジノン、置換モルホリノン、置換ピロピリミジン、置換イミダゾロピリジン、置換チアゾロイミダゾリン、置換ピロロピロリジノンおよび置換イソキノリノンなどの化学部分を含む。

40

【0462】

さらなる実施形態では、MLMは、シス配置またはトランス配置として位置決めされた隣接ビス-アリール置換を有する、上述のコア構造を含む。

【0463】

なおさらなる実施形態では、MLMは、RG7112、RG7388、SAR405838、AMG-232、AM-7209、DS-5272、MK-8242およびNVP

50

- CGM - 097にあるような構造特徴の一部、ならびにそれらの類似体または誘導体を含む。

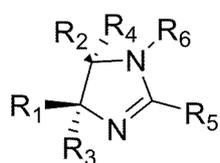
【0464】

特定の好ましい実施形態では、MLMは、式(A-1)で表される置換イミダゾリン、または式(A-2)で表されるチアゾロイミダゾリン、または式(A-3)で表されるスピロインドリノン、または式(A-4)で表されるピロリジン、または式(A-5)で表されるピペリジノン/モルフリノン、または式(A-6)で表されるイソキノリノン、または式(A-7)で表されるピロロピリミジン/イミダゾロピリジン、または式(A-8)で表されるピロロピロリジノン/イミダゾロピロリジノンの誘導体である。

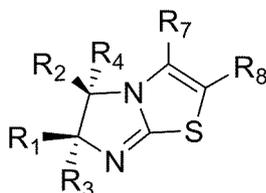
【0465】

10

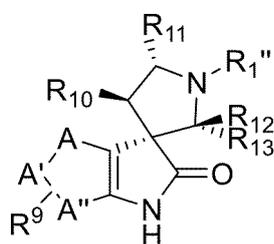
【化169】



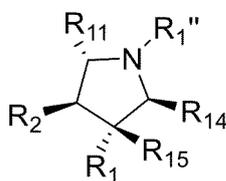
式(A-1)



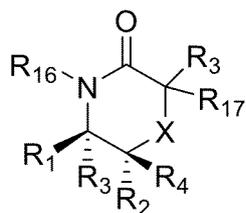
式(A-2)



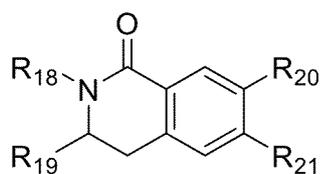
式(A-3)



式(A-4)

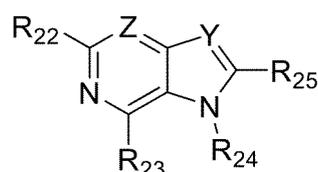


式(A-5)

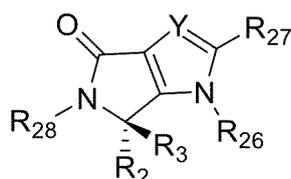


式(A-6)

30



式(A-7)



式(A-8)

40

【0466】

上の式(A-1)から式(A-8)、

式(A-1)から式(A-8)のXは、炭素、酸素、硫黄、スルホキシド、スルホンおよびN-R<sup>a</sup>からなる群から選択され、

R<sup>a</sup>が、独立して、H、または炭素数1~6のアルキル基であり、

50

式(A-1)から式(A-8)のYおよびZが、独立して、炭素または窒素であり、

式(A-1)から式(A-8)のA、A'およびA''はまた、独立して、C、N、OまたはSから選択され、縮合二環式環を形成する1個または2個の原子、または6,5-および5,5-縮合芳香族二環式基であってもよく、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>は、独立して、アリールまたはヘテロアリール基、硫黄または窒素から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基からなる群から選択され、アリールまたはヘテロアリール基は、単環式もしくは二環式であってもよく、非置換であってもよく、または以下からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されてもよく、

ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、-OH、1~6個の炭素を有するアルコキシ、1~6個の炭素を有するフッ素置換アルコキシ、1~6個の炭素を有するスルホキシド、1~6個の炭素を有するスルホン、2~6個の炭素を有するケトン、2~6個の炭素を有するアミド、および2~6個の炭素を有するジアルキルアミン、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>が、独立して、H、メチルおよびC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルからなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>5</sub>が、アリールまたはヘテロアリール基、硫黄または窒素から独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有するヘテロアリール基からなる群から選択され、アリールまたはヘテロアリール基は、単環式もしくは二環式であってもよく、非置換であってもよく、または以下からなる群から独立して選択される1~3個の置換基で置換されてもよく、

ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>シクロアルキル、-OH、1~6個の炭素を有するアルコキシ、1~6個の炭素を有するフッ素置換アルコキシ、1~6個の炭素を有するスルホキシド、1~6個の炭素を有するスルホン、2~6個の炭素を有するケトン、2~6個の炭素を有するアミド、2~6個の炭素を有するジアルキルアミン、アルキルエーテル(C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>)、アルキルケトン(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)、モルホリニル、アルキルエステル(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)、アルキルシアニド(C<sub>3</sub>~C<sub>6</sub>)、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>6</sub>が、Hまたは-C(=O)R<sup>b</sup>であり、式中、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>b</sup>が、アルキル、シクロアルキル、一置換、二置換または三置換のアリールまたはヘテロアリール、4-モルホリニル、1-(3-オキソピペラズニル)、1-ピペリジニル、4-N-R<sup>c</sup>-モルホリニル、4-R<sup>c</sup>-1-ピペリジニルおよび3-R<sup>c</sup>-1-ピペリジニルからなる群から選択され、式中、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>c</sup>が、アルキル、フッ素置換アルキル、シアノアルキル、ヒドロキシル置換アルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アミドアルキル、アルキルスルホン、アルキルスルホキシド、アルキルアミド、アリール、ヘテロアリール、一置換、二置換および三置換のアリールまたはヘテロアリール、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>、およびCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sup>d</sup>からなる群から選択され、式中、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>d</sup>が、アルコキシ、アルキルスルホン、アルキルスルホキシド、N-置換カルボキサミド、-NHC(O)-アルキル、-NH-SO<sub>2</sub>-アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリールからなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>7</sup>が、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、環状アルキル、フッ素置換アルキル、シアノ置換アルキル、5員環または6員環ヘテロアリールまたはアリール、置換5員環または6員環ヘテロアリールまたはアリールからなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>8</sup>が、-R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>f</sup>、-R<sup>e</sup>-アルコキシ、-R<sup>e</sup>-アリール、-R<sup>e</sup>-ヘテロアリールおよび-R<sup>e</sup>-C(O)-R<sup>f</sup>-C(O)-R<sup>8</sup>からなる群から選択され、式中、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>e</sup>が、1~6個の炭素を有するアルキレン、または結合であり、

式(A-1)から式(A-8)のR<sup>f</sup>が、置換4~7員環ヘテロ環であり、

10

20

30

40

50

式(A-1)から式(A-8)の $R_8$ が、アリーール、ヘテロアリーール、置換アリーールまたはヘテロアリーール、および4~7員環ヘテロ環からなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)の $R_9$ が、式(A-3)の縮合二環式芳香族環上の一置換基、二置換基または三置換基からなる群から選択され、置換基が、独立して、置換されていないか、またはClまたはFで置換された、ハロゲン、アルケン、アルキン、アルキルからなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)の $R_{10}$ が、アリーールまたはヘテロアリーール基からなる群から選択され、ヘテロアリーール基は、硫黄または窒素として1つまたは2つのヘテロ原子を含有することができ、アリーールまたはヘテロアリーール基は、単環式または二環式であってよく、アリーールまたはヘテロアリーール基は、置換されていないか、またはハロゲン、F、Cl、-CN、アルケン、アルキン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル基、 $C_1 \sim C_6$ シクロアルキル、-OH、1~6個の炭素を有するアルコキシ、1~6個の炭素を有するフッ素置換アルコキシ、1~6個の炭素を有するスルホキシド、1~6個の炭素を有するスルホン、2~6個の炭素を有するケトンを含む1~3個の置換基で置換されてもよく、

式(A-1)から式(A-8)の $R_{11}$ が、-C(O)-N( $R^h$ )( $R^i$ )であり、式中、 $R^h$ および $R^i$ が、以下からなる群から選択され、

H、任意に置換された直鎖状もしくは分枝鎖 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシ置換アルキル、モノヒドロキシ置換アルキルおよびジヒドロキシ置換アルキル(例えば、 $C_3 \sim C_6$ )、スルホン置換アルキル、任意に置換されたアリーール、任意に置換されたヘテロアリーール、一置換、二置換もしくは三置換されたアリーールもしくはヘテロアリーール、フェニル-4-カルボン酸、置換フェニル-4-カルボン酸、アルキルカルボン酸、任意に置換されたヘテロアリーールカルボン酸、アルキルカルボン酸、フッ素置換アルキルカルボン酸、任意に置換されたシクロアルキル、3-ヒドロキシシクロブタン、4-ヒドロキシシクロヘキサン、アリーール置換シクロアルキル、ヘテロアリーール置換シクロアルキル、または $R^h$ および $R^i$ が一緒になって環を形成し、

式(A-1)から式(A-8)の $R_{12}$ および $R_{13}$ が、独立して、H、低級アルキル( $C_1 \sim C_6$ )、低級アルケニル( $C_2 \sim C_6$ )、低級アルキニル( $C_2 \sim C_6$ )、シクロアルキル(4、5および6員環)、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、5員環および6員環アリーール、ならびにヘテロアリーールから選択され、 $R_{12}$ および $R_{13}$ は、環上に置換を有するか否かにかかわらず、5員環および6員環を形成するように接続することができ、

式(A-1)~式(A-8)の $R_{14}$ が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、および置換シクロアルケニルからなる群から選択され、

式(A-1)から式(A-8)の $R_{15}$ が、CNであり、

式(A-1)から式(A-8)の $R_{16}$ が、1個または複数個の水素がフッ素で置き換えられた $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ シクロアルキル、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{1-6}$ アルキルまたは $C_{3-6}$ シクロアルキル、1個の $CH_2$ がS(=O)、-Sまたは-S(=O)<sub>2</sub>によって置き換えられたアルキルまたはシクロアルキル、末端 $CH_3$ がS(=O)<sub>2</sub>N(アルキル)(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)(アルキル)、-N(アルキル)S(=O)<sub>2</sub>(アルキル)、-C(=O)<sub>2</sub>(アルキル)、-O(アルキル)で置き換えられたアルキルまたはシクロアルキル、水素がヒドロキシル基で置き換えられた $C_{1-6}$ アルキルアルキル-シクロアルキル、3~7員環のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル、任意に-(C=O)-基を含有するもの、または5~6員環のアリーールまたはヘテロアリーール基からなる群から選択され、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリーール基が、O、NおよびSから独立して選択される1~3個のヘテロ原子を含んでいてもよく、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリーールまたはヘテロアリーール基が、置換されていないか、またはハロゲン、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシル化 $C_{1-6}$ アルキル、 $C_{1-6}$ アルキルを含有するチオエーテル、エーテル、スルホン、スルホキシド、

10

20

30

40

50

フッ素置換エーテルまたはシアノ基から独立して選択される 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{17}$  が、 $(CH_2)_n C(O)NR^k R^l$  からなる群から選択され、式中、 $R^k$  および  $R^l$  が、独立して、H、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシル化  $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシアルキル、1 個または複数個の水素がフッ素によって置き換えられた  $C_{1-6}$  アルキル、1 個の炭素が  $S(O)$ 、 $S(O)(O)$  によって置き換えられた  $C_{1-6}$  アルキル、1 個または複数個の水素がフッ素によって置き換えられた  $C_{1-6}$  アルコキシアルキル、水素がシアノ基によって置き換えられた  $C_{1-6}$  アルキル、5 ~ 6 員環のアリールまたはヘテロアリール、アルキル基が 1 ~ 6 個の炭素を含むアルキルアリール、ならびにアルキル基が 1 ~ 6 個の炭素を含むアルキルヘテロアリールから選択され、アリールまたはヘテロアリール基が、さらに置換されていてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{18}$  が、置換アリール、ヘテロアリール、アルキル、シクロアルキルからなる群から選択され、置換が、好ましくは  $-N(C_{1-4}$  アルキル) (シクロアルキル)、 $-N(C_{1-4}$  アルキル) アルキル - シクロアルキル、および  $-N(C_{1-4}$  アルキル) [ (アルキル) - (ヘテロ環置換) - シクロアルキル ] であり、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{19}$  が、アリール、ヘテロアリール、二環式ヘテロアリールからなる群から選択され、これらのアリールまたはヘテロアリール基が、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  シクロアルキル、 $CF_3$ 、F、CN、アルキン、アルキルスルホンで置換されていてもよく、ハロゲン置換が、一置換、二置換、または三置換されていてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) までの  $R_{20}$  および  $R_{21}$  が、独立して、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、ヒドロキシル化  $C_{1-6}$  アルコキシ、およびフッ素置換  $C_{1-6}$  アルコキシから選択され、式中、 $R^{20}$  および  $R^{21}$  は、さらに接続されて、さらに置換され得る 5、6 および 7 員環の環式環またはヘテロ環式環を形成することができ、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{22}$  が、H、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  シクロアルキル、カルボン酸、カルボン酸エステル、アミド、逆アミド、スルホンアミド、逆スルホンアミド、N - アシル尿素、窒素含有 5 員環ヘテロ環からなる群から選択され、5 員環ヘテロ環が、 $C_{1-6}$  アルキル、アルコキシ、フッ素置換アルキル、CN およびアルキルスルホンでさらに置換されてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{23}$  が、アリール、ヘテロアリール、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-O-$ アルキル、 $-O-$ アルキル - シクロアルキル、 $-NH-$ アルキル、 $-NH-$ アルキル - シクロアルキル、 $-N(H)-$ アリール、 $-N(H)-$ ヘテロアリール、 $-N(アルキル)-$ アリール、 $-N(アルキル)-$ ヘテロアリールから選択され、アリールまたはヘテロアリール基は、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキル、ヒドロキシル化  $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、フッ素置換  $C_{1-6}$  アルキル、CN、アルコキシ、アルキルスルホン、アミド、およびスルホンアミドで置換されてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{24}$  が、 $-CH_2-(C_{1-6}$  アルキル)、 $-CH_2-$ シクロアルキル、 $-CH_2-$ アリール、 $CH_2-$ ヘテロアリールからなる群から選択され、アルキル、シクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、ハロゲン、アルコキシ、ヒドロキシル化アルキル、シアノ置換アルキル、シクロアリール、および置換シクロアルキルで置換されてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{25}$  が、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキル - シクロアルキル、アルコキシ置換アルキル、ヒドロキシル化アルキル、アリール、ヘテロアリール、置換アリールまたはヘテロアリール、5、6 および 7 員環の窒素含有飽和ヘテロ環、5、6 - 縮合および 6、6 - 縮合した窒素含有飽和ヘテロ環からなる群から選択され、これらの飽和ヘテロ環が、 $C_{1-6}$  アルキル、フッ素置換  $C_{1-6}$  アルキル、アルコキシ、アリール、およびヘテロアリール基で置換されてもよく、

式 (A - 1) から式 (A - 8) の  $R_{26}$  は、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{3-6}$  シクロアルキ

10

20

30

40

50

ルからなる群から選択され、アルキルまたはシクロアルキルは、-OH、アルコキシ、フッ素置換アルコキシ、フッ素置換アルキル、-NH<sub>2</sub>、-NH-アルキル、NH-C(O)アルキル、-NH-S(O)<sub>2</sub>-アルキル、および-S(O)<sub>2</sub>-アルキルで置換されてもよく、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>27</sub>が、アリール、ヘテロアリール、二環ヘテロアリールからなる群から選択され、アリールまたはヘテロアリール基が、C<sub>1-6</sub>アルキル、アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NH-アルキル、ハロゲン、または-CNで置換されてもよく、置換が、一置換、二置換、または三置換であってもよく、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>28</sub>が、アリール、5員環および6員環ヘテロアリール、二環ヘテロアリール、シクロアルキル、飽和ヘテロ環、例えば、ピペリジン、ピペリジノン、テトラヒドロピラン、N-アシル-ピペリジンからなる群から選択され、シクロアルキル、飽和ヘテロ環、アリール、またはヘテロアリールが、-OH、アルコキシでさらに置換されていてもよく、ハロゲン、-CN、アルキルスルホン、およびフッ素置換アルキル基を含む一置換、二置換、または三置換でさらに置換されていてもよく、

式(A-1)から式(A-8)のR<sub>10</sub>が、H、アルキル、アリール置換アルキル、アルコキシ置換アルキル、シクロアルキル、アリール置換シクロアルキル、およびアルコキシ置換シクロアルキルからなる群から選択される。

#### 【0467】

特定の実施形態では、式(A-1)から式(A-8)のR<sup>f</sup>およびR<sup>g</sup>におけるヘテロ環は、置換ピロリジン、置換ピペリジン(piperidine)、置換ピペリジン(piperizine)である。

#### 【0468】

より具体的には、MLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの、ならびに以下の分子に示される異なる特徴のうちの一つ以上の組み合わせから生じる「ハイブリッド」分子が挙げられる。

#### 【0469】

式A-1からA-8のMLMを使用して、以下のPROTACを調製して、分解のために特定のタンパク質を標的とすることができ、式中、「L」はコネクタ(すなわち、リンカー基)であり、「PTM」は、標的タンパク質に対するリガンド結合である。

#### 【0470】

特定の実施形態では、本説明は、

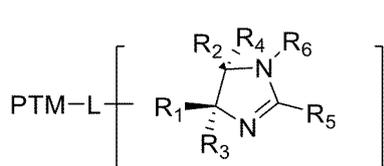
#### 【0471】

10

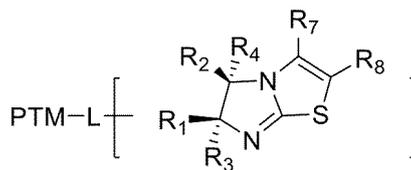
20

30

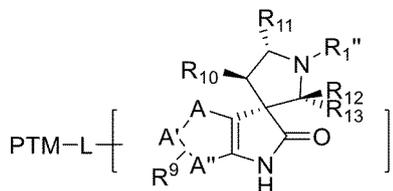
## 【化170】



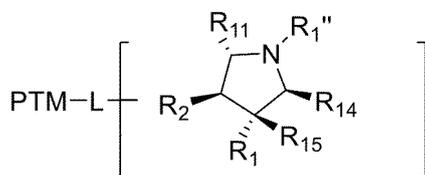
式(A-9)



式(A-10)

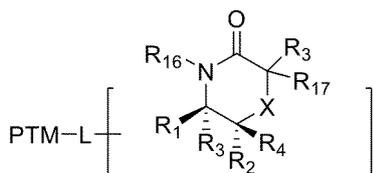


式(A-11)

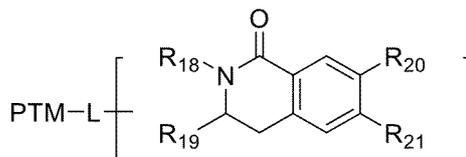


式(A-12)

10

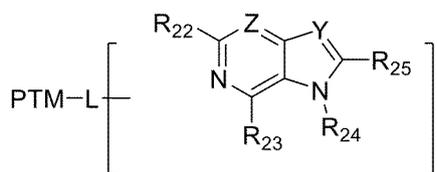


式(A-13)

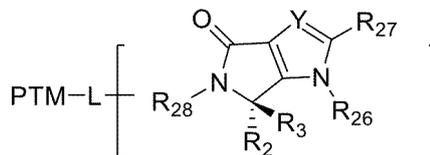


式(A-14)

20



式(A-15)



式(A-16)

30

および

## 【0472】

から選択される構造を含む二官能性分子を提供し、

式 X、R<sup>a</sup>、Y、Z、A、A'、A''、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sub>7</sub>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、R<sup>g</sup>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>、R<sub>14</sub>、R<sub>15</sub>、R<sub>16</sub>、R<sub>17</sub>、R<sup>k</sup>、R<sup>l</sup>、R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>、R<sub>22</sub>、R<sub>23</sub>、R<sub>24</sub>、R<sub>25</sub>、R<sub>26</sub>、R<sub>27</sub>、R<sub>28</sub> および R<sub>1''</sub> が、式(A-1)から式(A-8)に関して本明細書に記載した通りである。

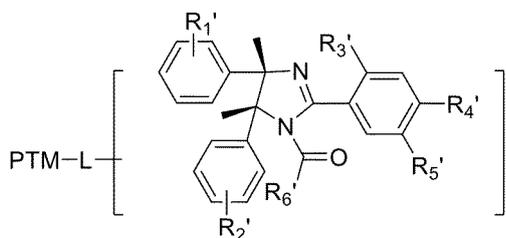
## 【0473】

特定の実施形態では、本記載は、以下の構造：PTM-L-MLMを有する二官能性部分またはキメラ部分を提供し、式中、PTMは、LによってMLMに結合されるタンパク質標的結合部分であり、Lは、結合(すなわち、存在しない)または化学リンカーである。特定の実施形態では、MLMは、A-1-1、A-1-2、A-1-3およびA-1-4からなる群から選択される構造を有し、

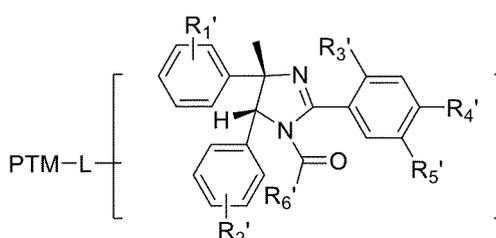
40

## 【0474】

## 【化171】

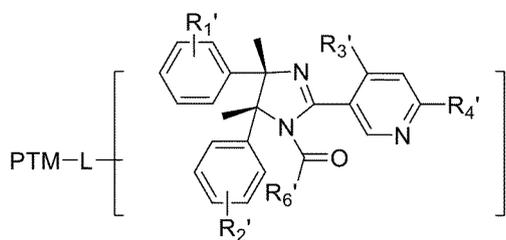


A-1-1

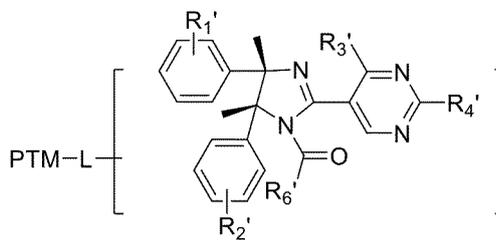


A-1-2

10



A-1-3



A-1-4

## 【0475】

式中、

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 (すなわち、A - 1 - 1、A - 1 - 2、A - 1 - 3 および A - 1 - 4) の  $R_1$ 、および  $R_2$  が、独立して、F、Cl、Br、I、アセチレン、CN、 $CF_3$  および  $NO_2$  からなる群から選択され、

$R_3$  が、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、 $-OCH_2CH_2F$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$  および  $-OCH(CH_3)_2$  からなる群から選択され、

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の  $R_4$  が、H、ハロゲン、 $-CH_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-シクロプロピル$ 、 $-CN$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2OCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$ 、 $-C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2CN$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)CH_3$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$ 、 $-C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-SCH_3$ 、 $-SCH_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、 $-NHCH(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、ピロリジニルおよび 4 - モルホリニルからなる群から選択され、

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の  $R_5$  が、ハロゲン、 $-シクロプロピル$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(O)_2CH_2CH_3$ 、1 - ピロリジニル、 $-NH_2$ 、 $-N(CH_3)_2$  および  $-NHCH(CH_3)_3$  からなる群から選択され、

式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の  $R_6$  が、以下に示される構造から選択され、式中、リンカー接続点は、「\*」として示される。

## 【0476】

リンカー接続点としての  $R_6$  に加えて、 $R_4$  は、リンカー接続位置としても機能することができる。 $R_4$  がリンカー接続部位である場合、リンカーは、上に示される  $R_4$  の基の末端原子に接続される。

## 【0477】

特定の実施形態では、式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 のリンカー接続位置は、 $R_4$ 、または  $R_6$  のうちの少なくとも 1 つ、またはその両方である。

## 【0478】

特定の実施形態では、式 A - 1 - 1 から A - 1 - 4 の  $R_6$  が、独立して、H、

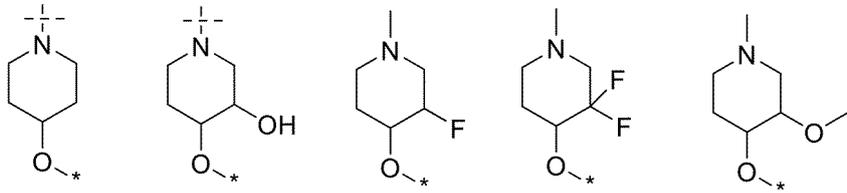
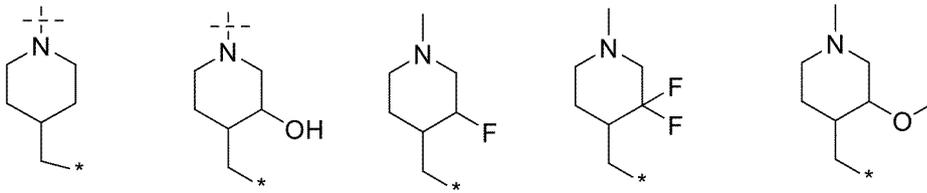
## 【0479】

20

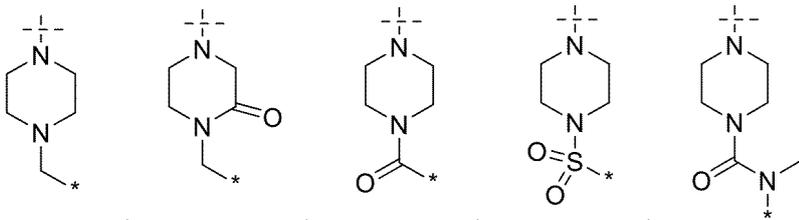
30

40

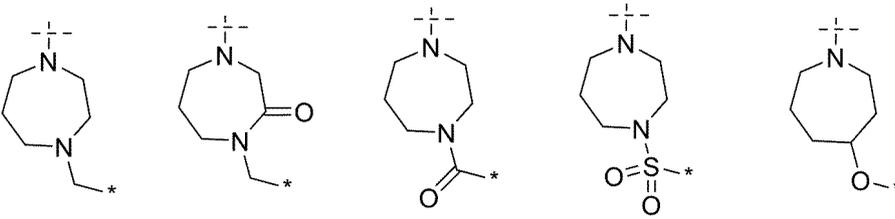
【化172-1】



10



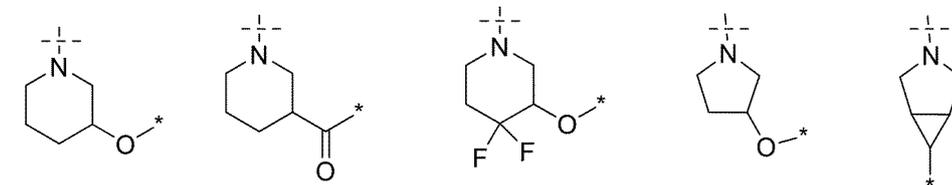
20



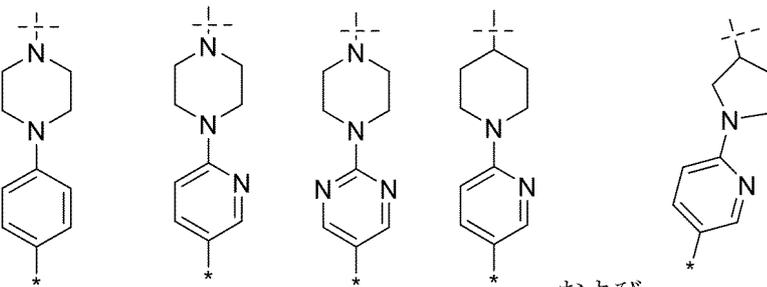
30

【0480】

【化172-2】



40



および

【0481】

からなる群から選択され、式中、「\*」は、リンカー接続点を示す。

特定の実施形態では、式A-4-1~A-4-6のリンカーは、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>

50

、 $R_{4'}$ 、 $R_{5'}$ 、 $R_{6'}$ のうちの少なくとも1つ、またはこれらの組み合わせに接続する。

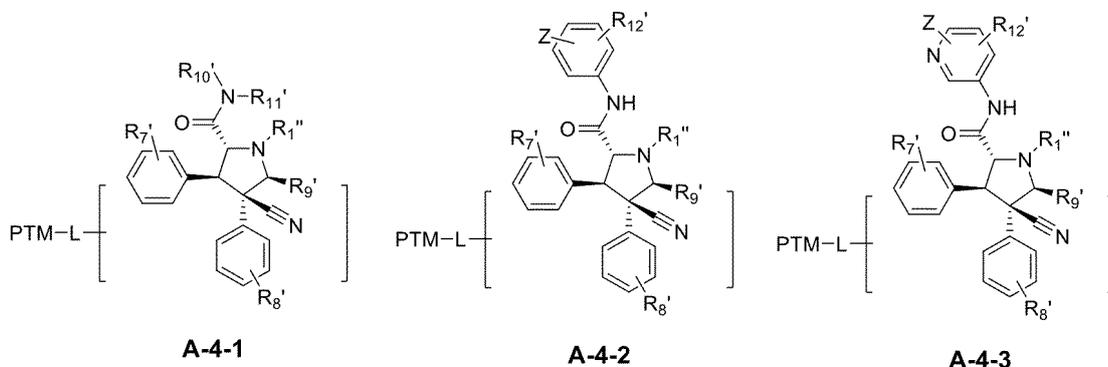
【0482】

特定の実施形態では、本記載は、以下の構造：PTM-L-MLMを有する二官能性部分またはキメラ部分を提供し、式中、PTMは、LによってMLMに結合されるタンパク質標的結合部分であり、Lは、結合（すなわち、存在しない）または化学リンカーである。特定の実施形態では、MLMは、A-4-1、A-4-2、A-4-3、A-4-4、A-4-5およびA-4-6からなる群から選択される構造を有し、

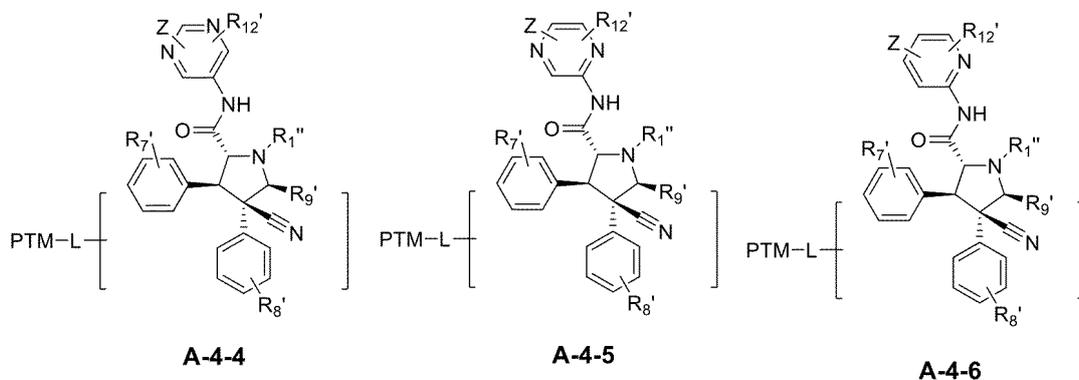
【0483】

【化173】

10



20



30

【0484】

式中、

式A-4-1からA-4-6（すなわち、A-4-1、A-4-2、A-4-3、A-4-4、A-4-5、およびA-4-6）の $R_{7'}$ が、1つ以上の（例えば、1、2、3、4個の）ハロゲンであり、

式A-4-1からA-4-6の $R_{8'}$ は、H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-OH、他のC<sub>1-6</sub>アルキル、他のC<sub>1-6</sub>アルケニルおよびC<sub>1-6</sub>アルキニル、一置換、二置換または三置換のものからなる群から選択される1つ以上の基（例えば、1、2、3、または4個の基）であり、

40

式A-4-1からA-4-6の $R_{9'}$ が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニルおよび置換シクロアルケニルからなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6のZが、H、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>およびハロゲンからなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6の $R_{10'}$ および $R_{11'}$ が、各々独立して、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR''、(CH<sub>2</sub>)

50

$n - NR' SO_2 R''$ 、 $(CH_2)_n - COOH$ 、 $(CH_2)_n - COOR'$ 、 $(CH)_n - CONR'R''$ 、 $(CH_2)_n - OR'$ 、 $(CH_2)_n - SR'$ 、 $(CH_2)_n - SOR'$ 、 $(CH_2)_n - CH(OH) - R'$ 、 $(CH_2)_n - COR'$ 、 $(CH_2)_n - SO_2 R'$ 、 $(CH_2)_n - SONR'R''$ 、 $(CH_2)_n - SO_2 NR'R''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - R'$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - OH$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - OR'$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - NR'R''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - NR'COR''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m (CH_2)_n - NR' SO_2 R''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m (CH_2)_n - COOH$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m (CH_2)_n - COOR'$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - CONR'R''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SO_2 R'$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - COR'$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SONR'R''$ 、 $(CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SO_2 NR'R''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - OH$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - OR'$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - NR'R''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - NR'COR''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - NR' SO_2 R''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - COOH$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - COOR'$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - CONR'R''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SO_2 R'$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - COR'$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SONR'R''$ 、 $(CH_2)_p - (CH_2 CH_2 O)_m - (CH_2)_n - SO_2 NR'R''$ 、アリーール -  $(CH_2)_n - COOH$  およびヘテロアリーール - アルキル -  $CO -$  アルキル -  $NR'R''$   $m$  (前記アルキルは、 $OR'$  で置換されていてもよい)、ならびにヘテロアリーール -  $(CH_2)_n$  - ヘテロ環 (前記ヘテロ環は、アルキル、ヒドロキシル、 $COOR'$  および  $COR'$  で任意に置換されていてもよい) からなる群から選択され、式中、 $R'$  および  $R''$  は、 $H$ 、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、 $NH_2$ 、 $NH$  (アルキル)、 $N$  (アルキル) $_2$ 、オキソ、カルボキシ、シクロアルキルおよびヘテロアリーールで置換されたアルキルから選択され、

$m$ 、 $n$  および  $p$  が、独立して、 $0 \sim 6$  であり、

式 A - 4 - 1 から A - 4 - 6 の  $R_{1,2}$  は、 $-O -$  (アルキル)、 $-O -$  (アルキル) - アルコキシ、 $-C(O) -$  (アルキル)、 $-C(OH) -$  アルキル - アルコキシ、 $-C(O) - NH -$  (アルキル)、 $-C(O) - N -$  (アルキル) $_2$ 、 $-S(O) -$  (アルキル)、 $S(O)_2 -$  (アルキル)、 $-C(O) -$  (環状アミン) および  $-O -$  アリーール - (アルキル)、 $-O -$  アリーール - (アルコキシ) からなる群から選択され、

式 A - 4 - 1 から A - 4 - 6 の  $R_1$  が、 $H$ 、アルキル、アリーール置換アルキル、アロキシ置換アルキル、シクロアルキル、アリーール置換シクロアルキルおよびアルコキシ置換シクロアルキルからなる群から選択される。

#### 【0485】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、アルキル、アルコキシなどは、低級アルキルまたは低級アルコキシであってもよい。

#### 【0486】

特定の実施形態では、式 A - 4 - 1 から A - 4 - 6 のリンカー接続位置は、 $Z$ 、 $R_8$ 、 $R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  または  $R_1$  のうちの少なくとも1つである。

#### 【0487】

A - 1 - 1 から A - 1 - 4、A - 4 - 1 から A - 4 - 6 に示されるキメラ分子を設計するために使用される方法は、式 A - 2、A - 3、A - 5、A - 6、A - 7 および A - 8 を有する MLM に適用することができ、MLM 中の溶媒曝露領域は、標的タンパク質リガンド「PTM」に結合するリンカー「L」に接続して、PROTAC を構築することができる。

10

20

30

40

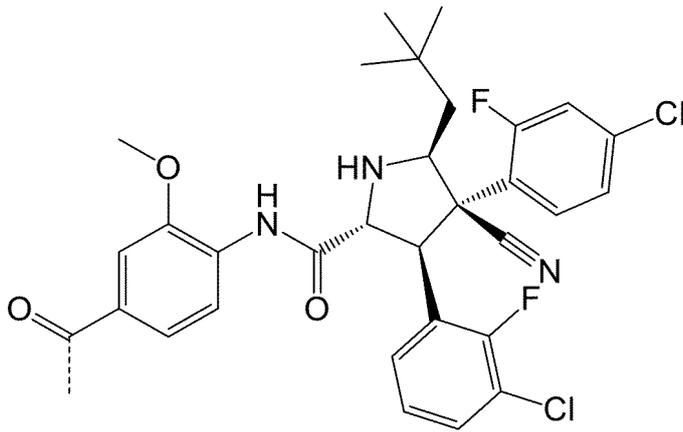
50

【0488】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、MLMは、

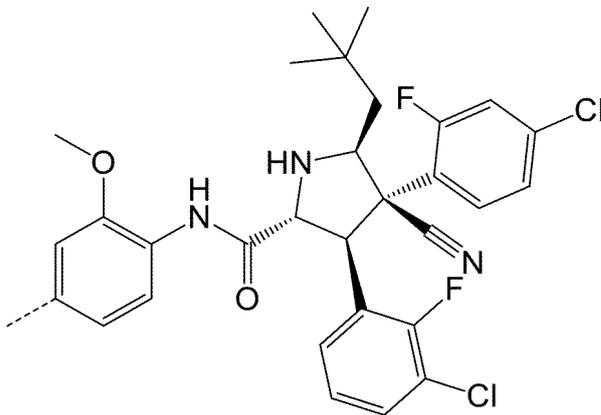
【0489】

【化174】



10

および



20

【0490】

から選択される。

例示的なMDM2結合部分としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない。

30

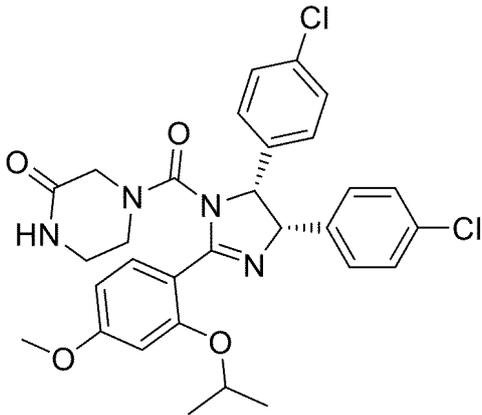
【0491】

1. Vassilevら、In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2、SCIENCE vol:303、pag:844-848(2004)およびSchneeklothら、Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics、Bioorg. Med. Chem. Lett. 18(2008)5904-5908において特定されるHDM2/MDM2阻害剤、以下に記載されるような(誘導体化された)化合物ヌトリン-3、ヌトリン-2およびヌトリン-1を含む(またはこれに代えて含む)、ならびにそれらの全ての誘導体および類似体、

40

【0492】

【化175】



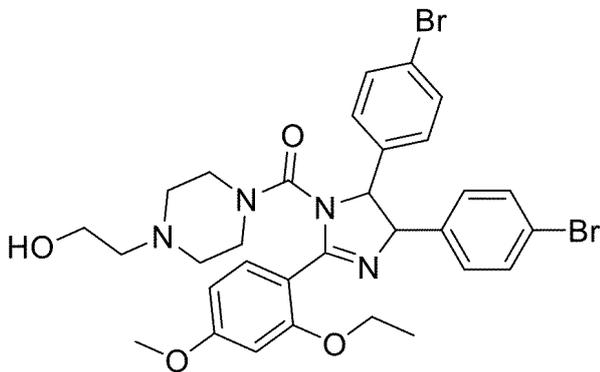
10

【0493】

(リンカー基Lまたは-(L-MLM)基が、例えば、メトキシ基で、またはヒドロキシル基として接続している場合に誘導体化される)

【0494】

【化176】



20

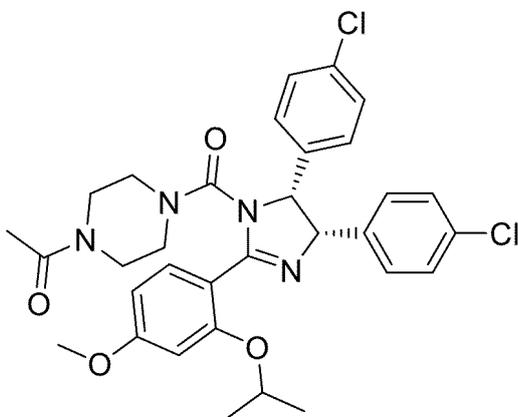
【0495】

(リンカー基Lまたは-(L-MLM)基が、例えば、メトキシ基またはヒドロキシル基で接続している場合に誘導体化される)

30

【0496】

【化177】



40

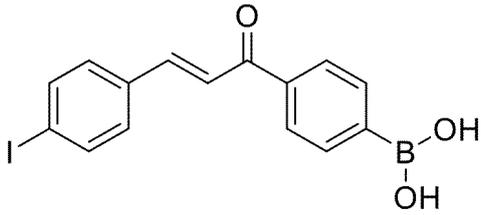
【0497】

(リンカー基Lまたは-(L-MLM)基が、例えば、メトキシ基を介して、またはヒドロキシル基として接続している場合に誘導体化される)、および

2. トランス-4-ヨード-4'-ボラニル-カルコン

【0498】

【化178】



【0499】

(リンカー基Lまたはリンカー基Lまたは-(L-M-L-M)基が、例えばヒドロキシ基を介して接続している場合に誘導体化される)。

10

【0500】

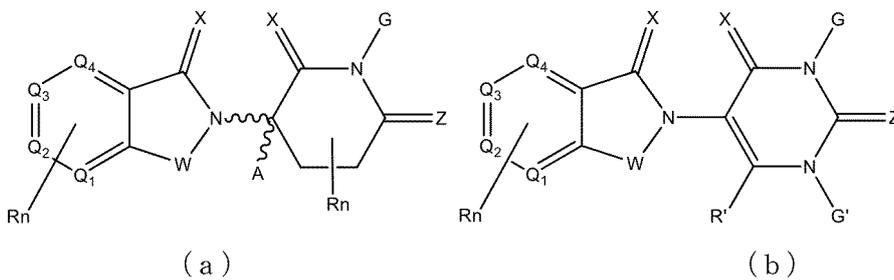
例示的なCLM

ネオイミド化合物

一態様では、本記載は、セレプロンの結合および/または阻害に有用な化合物を提供する。特定の実施形態では、本化合物は、以下の化学構造：

【0501】

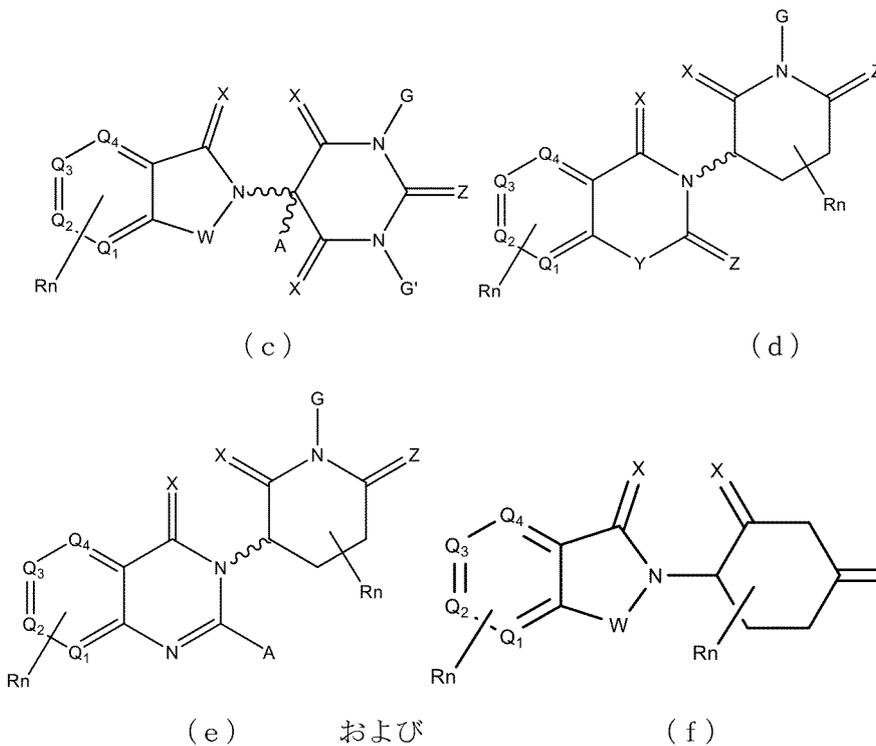
【化179-1】



20

【0502】

【化179-2】



30

40

【0503】

からなる群から選択され、式中、

式(a)から(f)のWが、独立して、CH<sub>2</sub>、CHR、C=O、SO<sub>2</sub>、NHおよび

50

N - アルキルの群から選択され、

式 ( a ) から ( f ) の X が、独立して、O、S および H<sub>2</sub> の群から選択され、

式 ( a ) から ( f ) の Y が、独立して、CH<sub>2</sub>、- C = CR'、NH、N - アルキル、N - アリール、N - ヘタアリール、N - シクロアルキル、N - ヘテロシクリル、O および S の群から選択され、

式 ( a ) から ( f ) の Z が、独立して、O、S または H<sub>2</sub> の群から選択され、但し、X および Z が、両方とも H<sub>2</sub> であることはできず、

式 ( a ) から ( f ) の G および G' が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、OH、R' O C O O R、R' O C O N R R''、R' で任意に置換された CH<sub>2</sub> - ヘテロシクリル、および R' で任意に置換されたベンジルの群から選択され、

10

式 ( a ) から ( f ) の Q<sub>1</sub> ~ Q<sub>4</sub> が、R'、N または N - オキシドから独立して選択される基で置換された炭素 C を表し、

式 ( a ) から ( f ) の式 A が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、シクロアルキル、Cl および F の群から選択され、

式 ( a ) から ( f ) の R は、限定されないが、- CONR' R''、- OR'、- NR' R''、- SR'、- SO<sub>2</sub> R'、- SO<sub>2</sub> NR' R''、- CR' R''、- CR' NR' R''、( - CR' O )<sub>n</sub> R''、- アリール、- ヘタアリール、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、- シクロアルキル、- ヘテロシクリル、- P ( O ) ( OR' ) R''、- P ( O ) R' R''、- OP ( O ) ( OR' ) R''、- OP ( O ) R' R''、- Cl、- F、- Br、- I、- CF<sub>3</sub>、- CN、- NR' SO<sub>2</sub> NR' R''、- NR' CONR' R''、- CONR' COR''、- NR' C ( = N - CN ) NR' R''、- C ( = N - CN ) NR' R''、- NR' C ( = N - CN ) R''、- NR' C ( = C - NO<sub>2</sub> ) NR' R''、- SO<sub>2</sub> NR' COR''、- NO<sub>2</sub>、- CO<sub>2</sub> R'、- C ( C = N - OR' ) R''、- CR' = CR' R''、- CCR'、- S ( C = O ) ( C = N - R' ) R''、- SF<sub>5</sub> および - OCF<sub>3</sub> を含み、

20

式 ( a ) から ( f ) の R' および R'' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、- C ( = O ) R、ヘテロシクリルから選択され、それらの各々が、任意に置換されており、

式 ( a ) から ( f ) の n' が、1 ~ 10 ( 例えば、1 ~ 4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または 10 ) の整数であり、

30

式 ( a ) から ( f ) の

【 0 5 0 4 】

【 化 1 8 0 】

~~~~~

【 0 5 0 5 】

は、立体特異性 ((R) または (S)) または非立体特異性であってもよい結合を表し、

式 (a) から (f) の R_n は、1 ~ 4 個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、- アルキル - アリール (例えば、C₁ - C₆ アルキル、C₄ - C₇ アリール、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも 1 つを含むアルキル - アリール)、アリール (例えば、C₅ - C₇ アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含む。

40

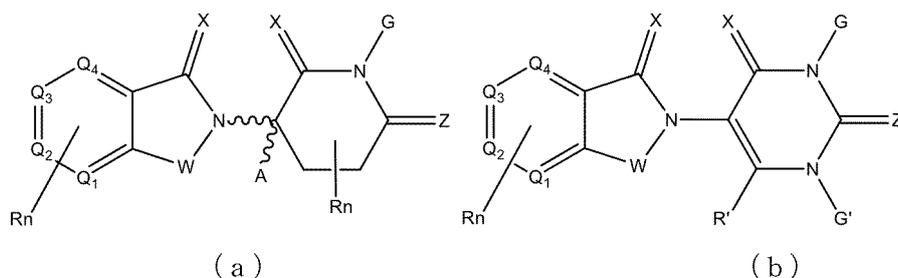
【 0 5 0 6 】

例示的な C L M

本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、C L M は、以下の群から選択される化学構造を含み、

【 0 5 0 7 】

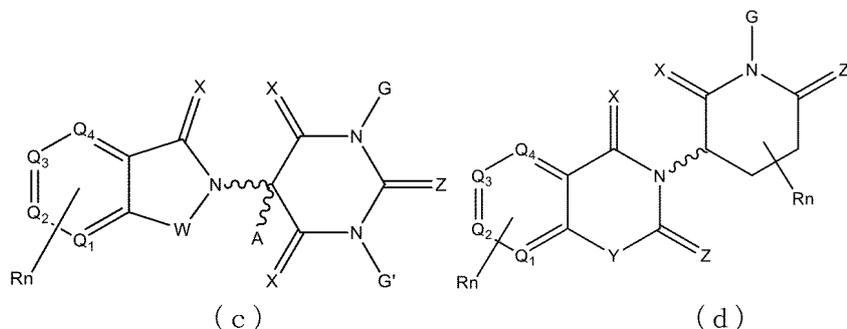
【化181-1】



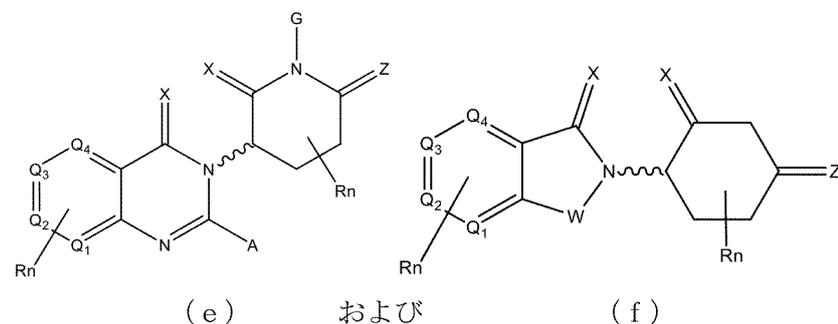
【0508】

10

【化181-2】



20



【0509】

30

式中、

式(a)から(f)のWが、独立して、 CH_2 、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、NHおよびN-アルキルの群から選択され、

式(a)から(f)のXが、独立して、O、Sおよび H_2 の群から選択され、

式(a)から(f)のYが、独立して、 CH_2 、 $-\text{C}=\text{CR}'$ 、NH、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタアリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、OおよびSの群から選択され、

式(a)から(f)のZが、独立して、O、Sまたは H_2 の群から選択され、但し、XおよびZが、両方とも H_2 であることはできず、

式(a)から(f)のGおよびG'が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、OH、 $\text{R}'\text{OCOOR}$ 、 $\text{R}'\text{OCONRR}''$ 、 R' で任意に置換された CH_2 -ヘテロシクリル、および R' で任意に置換されたベンジルの群から選択され、

式(a)から(f)の $\text{Q}_1 \sim \text{Q}_4$ が、 R' 、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素Cを表し、

式(a)から(f)のAが、独立して、H、アルキル(直鎖、分枝鎖、任意に置換されたもの)、シクロアルキル、ClおよびFの群から選択され、

式(a)から(f)のRは、限定されないが、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(-\text{CR}'\text{O})_n \cdot \text{R}''$ 、-アリール、-ヘタアリール、-アルキル、-シクロアルキル、-ヘテロシクリル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、-OP

40

50

(O)(OR')R", -OP(O)R'R", -Cl, -F, -Br, -I, -CF₃, -CN, -NR'SO₂NR'R", -NR'CONR'R", -CONR'COR", -NR'C(=N-CN)NR'R", -C(=N-CN)NR'R", -NR'C(=N-CN)R", -NR'C(=C-NO₂)NR'R", -SO₂NR'COR", -NO₂, -CO₂R', -C(C=N-OR')R", -CR'=CR'R", -CCR', -S(C=O)(C=N-R')R", -SF₅ および -OCF₃ を含み、

式(a)から(f)のR'およびR"が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、-C(=O)R、ヘテロシクリルから選択され、それらの各々が、任意に置換されており、

式(a)から(f)のnが、1~10(例えば、1~4、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10)の整数であり、

式(a)から(f)の

【0510】

【化182】

~~~~~

【0511】

は、立体特異性((R)または(S))または非立体特異性であってもよい結合を表し、

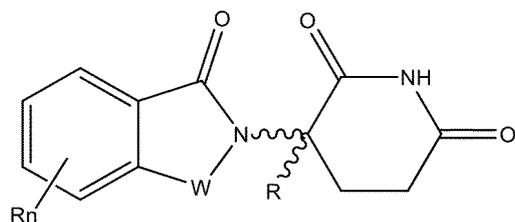
式(a)から(f)のR<sub>n</sub>は、1~4個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-アルキル-アリール(例えば、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub>アリール、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、アリール(例えば、C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、場合により、これらの1つが、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM(またはCLM')またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

【0512】

本明細書に記載される特定の実施形態では、CLMまたはULMは、以下の群から選択される化学構造を含み、

【0513】

【化183】



式(g)

【0514】

式中、

式(g)のWが、独立して、CH<sub>2</sub>、C=O、NHおよびN-アルキルの群から選択され、

式(g)のRが、独立して、H、メチル、または任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖アルキル(例えば、任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル)から選択され、

式(g)の

【0515】

【化184】

~~~~~

【0516】

は、立体特異性((R)または(S))または非立体特異性であってもよい結合を表し、

10

20

30

40

50

式 (g) の R_n は、1 ~ 4 個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、- アルキル - アリール (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含むアルキル - アリール)、アリール (例えば、 $C_5 - C_7$ アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、場合により、これらの1つが、PTM、化学リンカー基 (L)、ULM、CLM (または CLM') またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

【0517】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、式 (a) から (g) の W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R''、 $Q_1 \sim Q_4$ 、A および R_n は、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、CLM または CLM' 基に接続しているリンカーに共有結合することができる。

10

【0518】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、 R_n は、1 ~ 4 個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、- アルキル - アリール (例えば、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_4 - C_7$ アリール、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つを含むアルキル - アリール)、アリール (例えば、 $C_5 - C_7$ アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、場合により、これらの1つが、PTM、化学リンカー基 (L)、ULM、CLM (または CLM') またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

20

【0519】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれにおいても、 R_n は、1 ~ 4 個の官能基または原子、例えば、O、OH、N、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、場合により、これらの1つが、PTM、化学リンカー基 (L)、ULM、CLM (または CLM') またはこれらの組み合わせに共有結合するように修飾される。

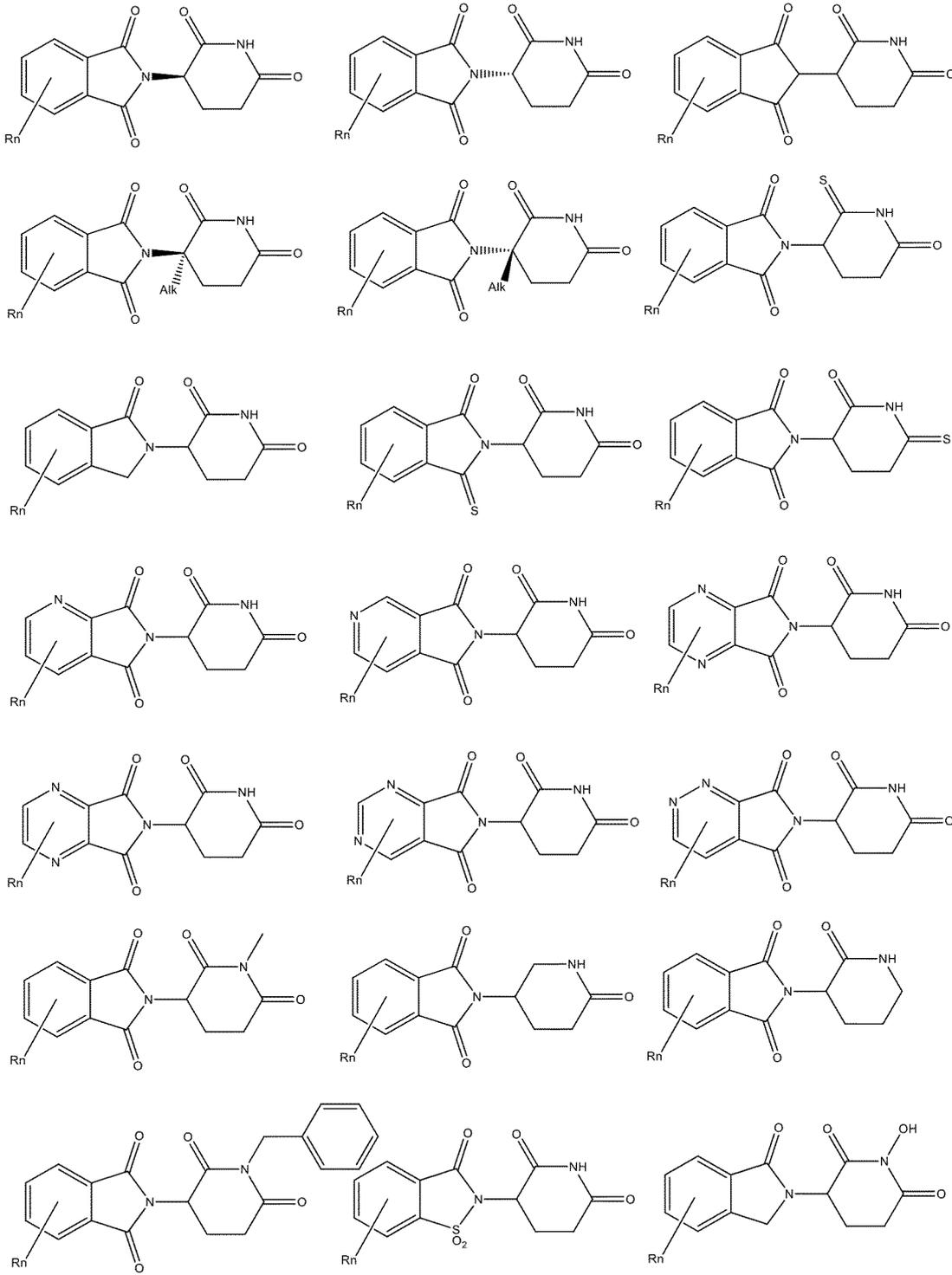
【0520】

より具体的には、CLM の非限定的な例としては、以下に示されるもの、ならびに以下の分子に示される異なる特徴のうちの1つ以上の組み合わせから生じる「ハイブリッド」分子が挙げられる。

30

【0521】

【化 1 8 5 - 1】



10

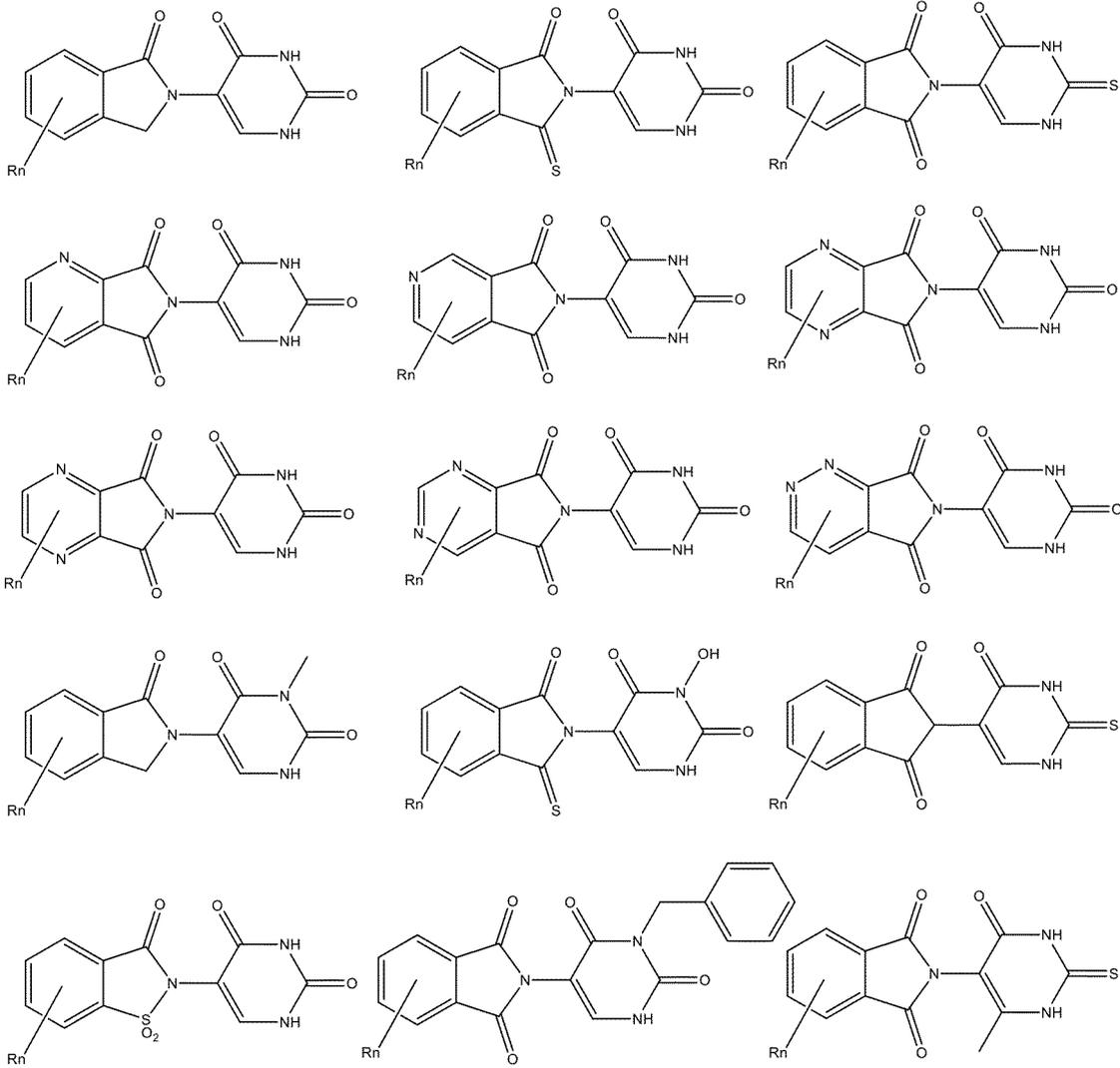
20

30

40

【 0 5 2 2 】

【化 1 8 5 - 2】



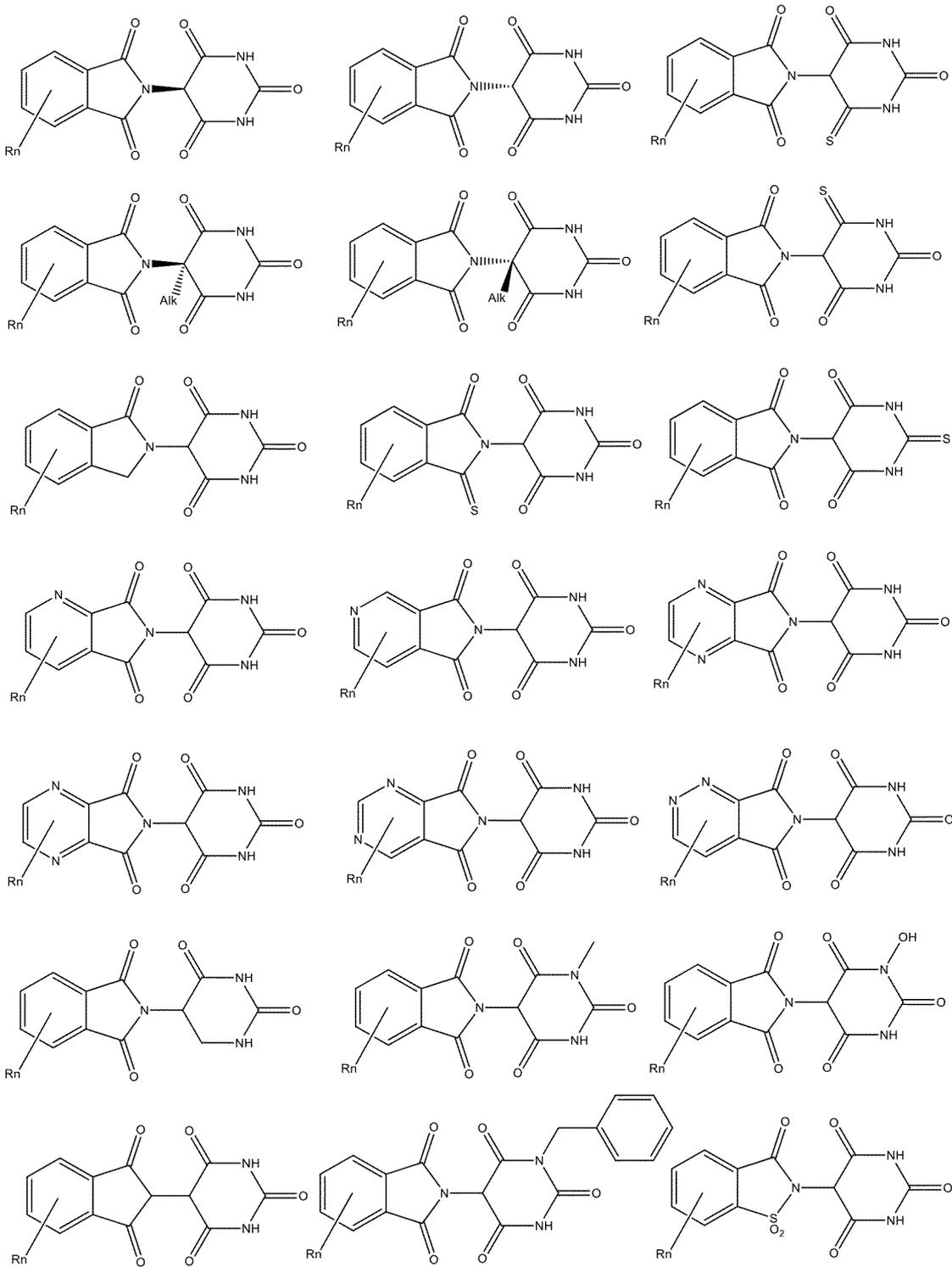
10

20

30

【 0 5 2 3】

【化 1 8 5 - 3】



10

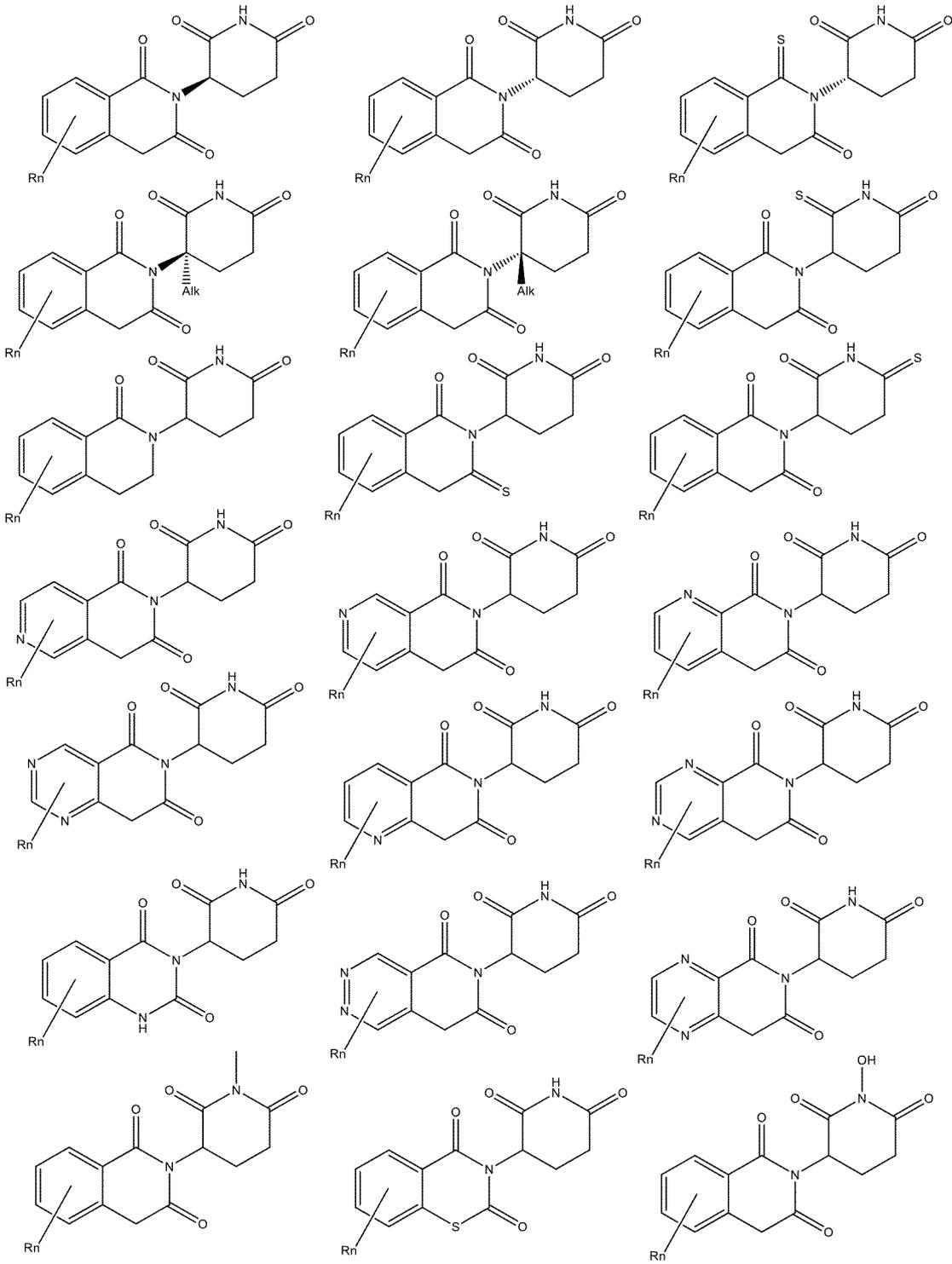
20

30

40

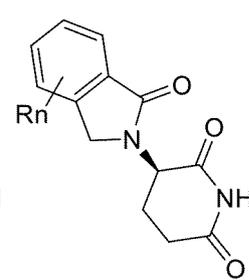
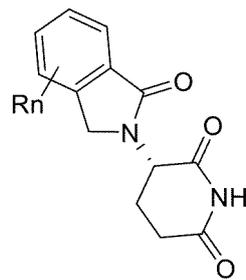
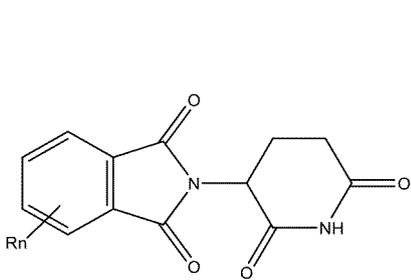
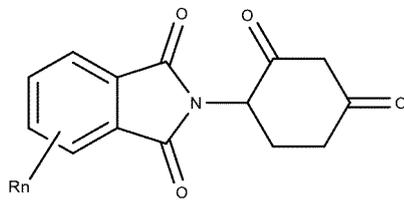
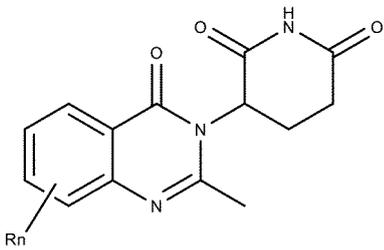
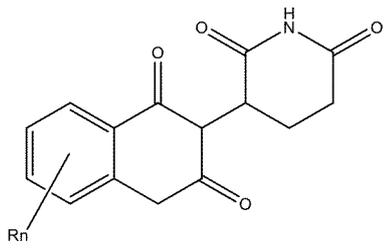
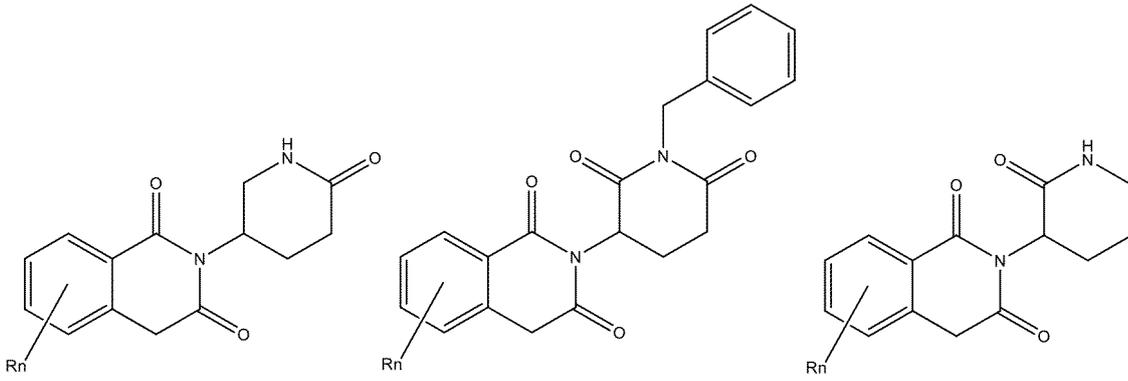
【 0 5 2 4 】

【化 1 8 5 - 4】



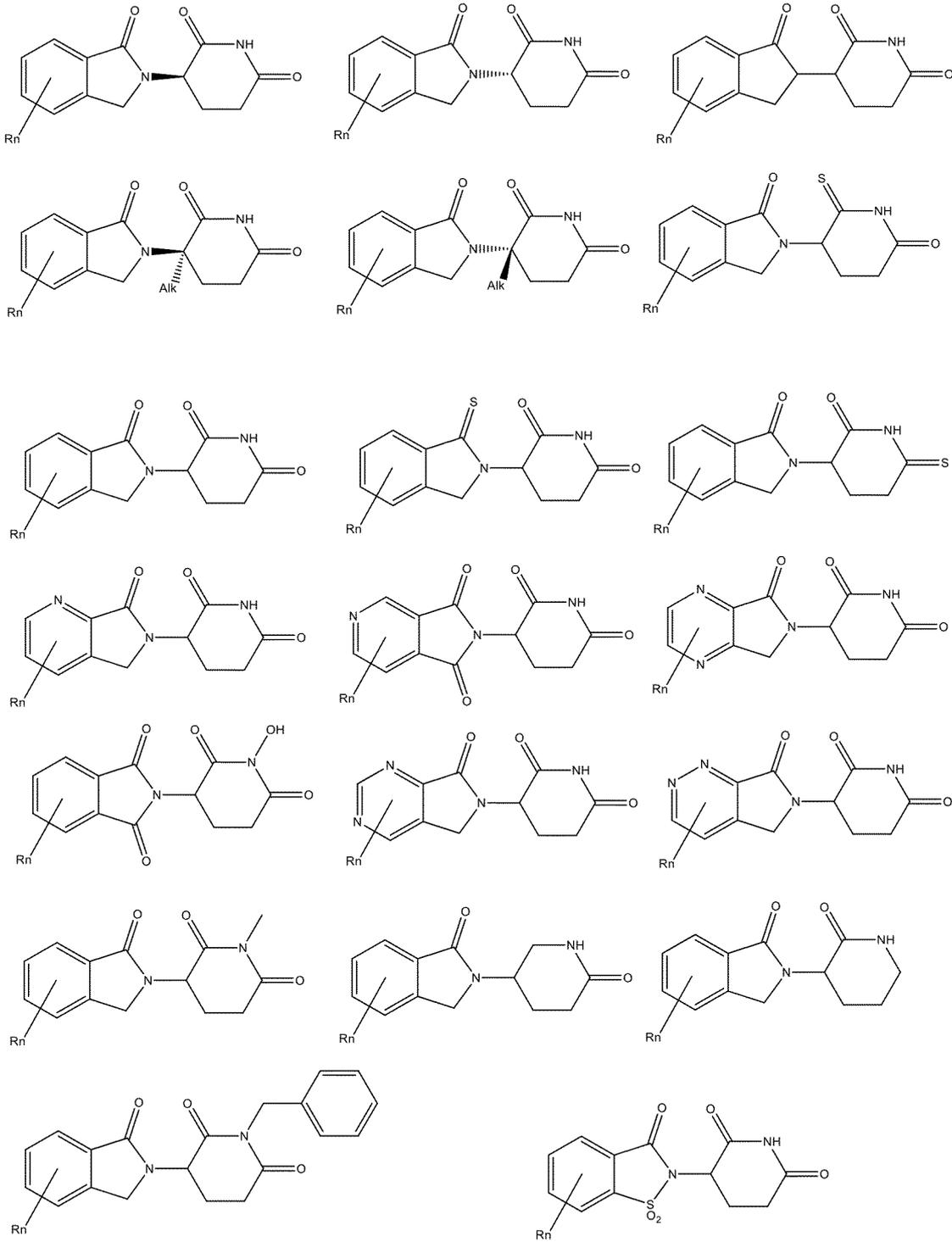
【 0 5 2 5 】

【化 1 8 5 - 5】



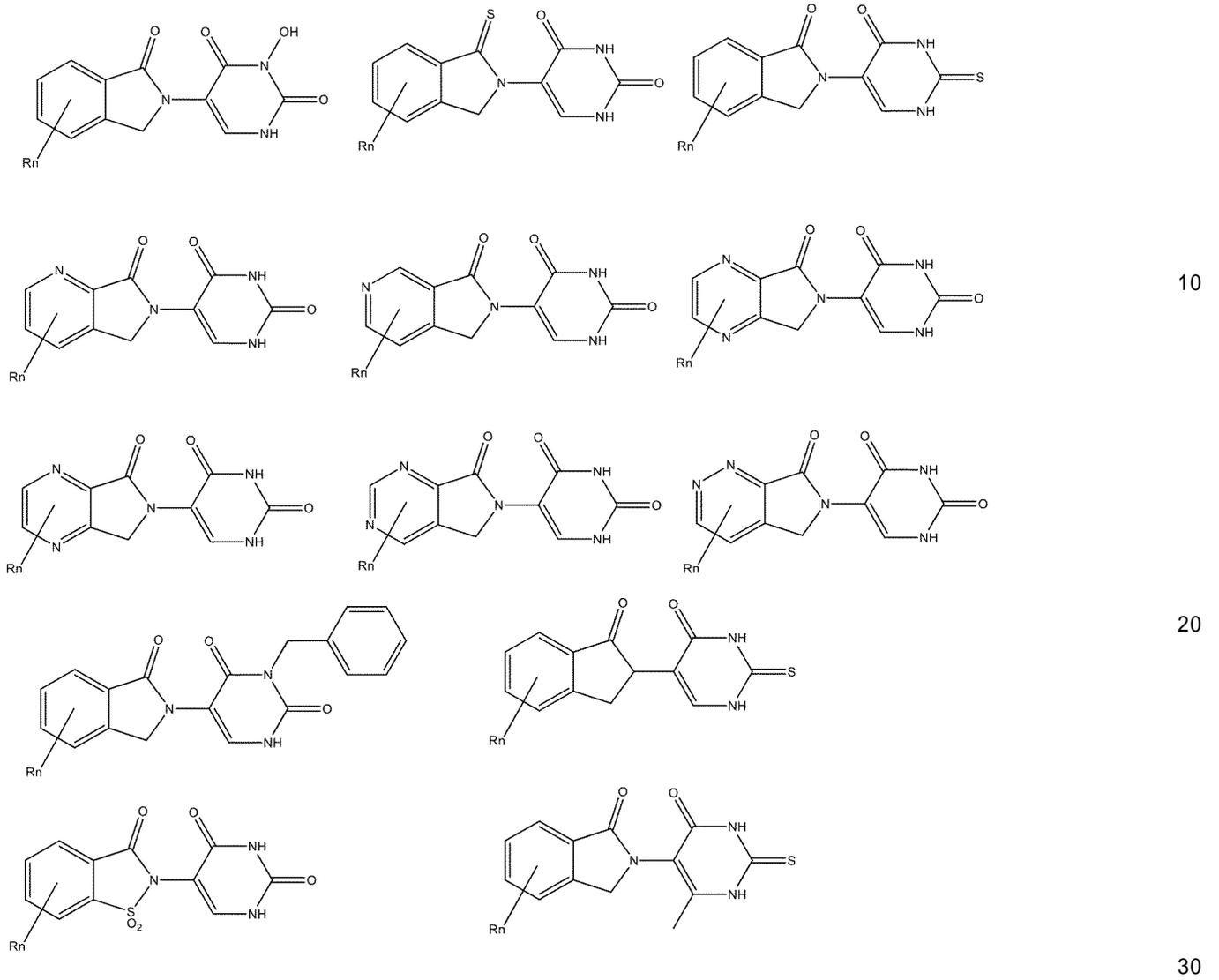
【 0 5 2 6 】

【化 1 8 5 - 6】



【 0 5 2 7 】

【化 1 8 5 - 7】



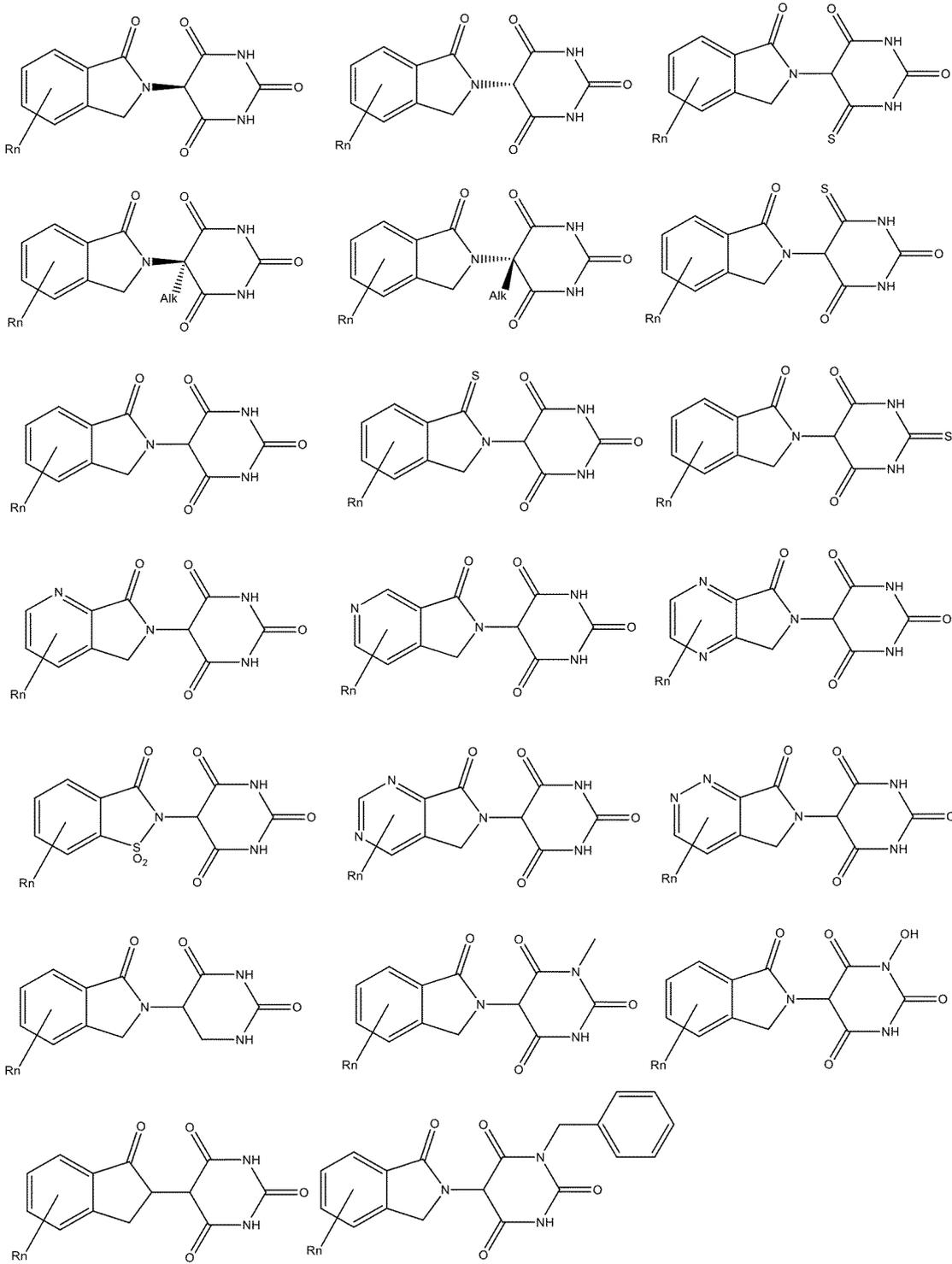
【 0 5 2 8 】

10

20

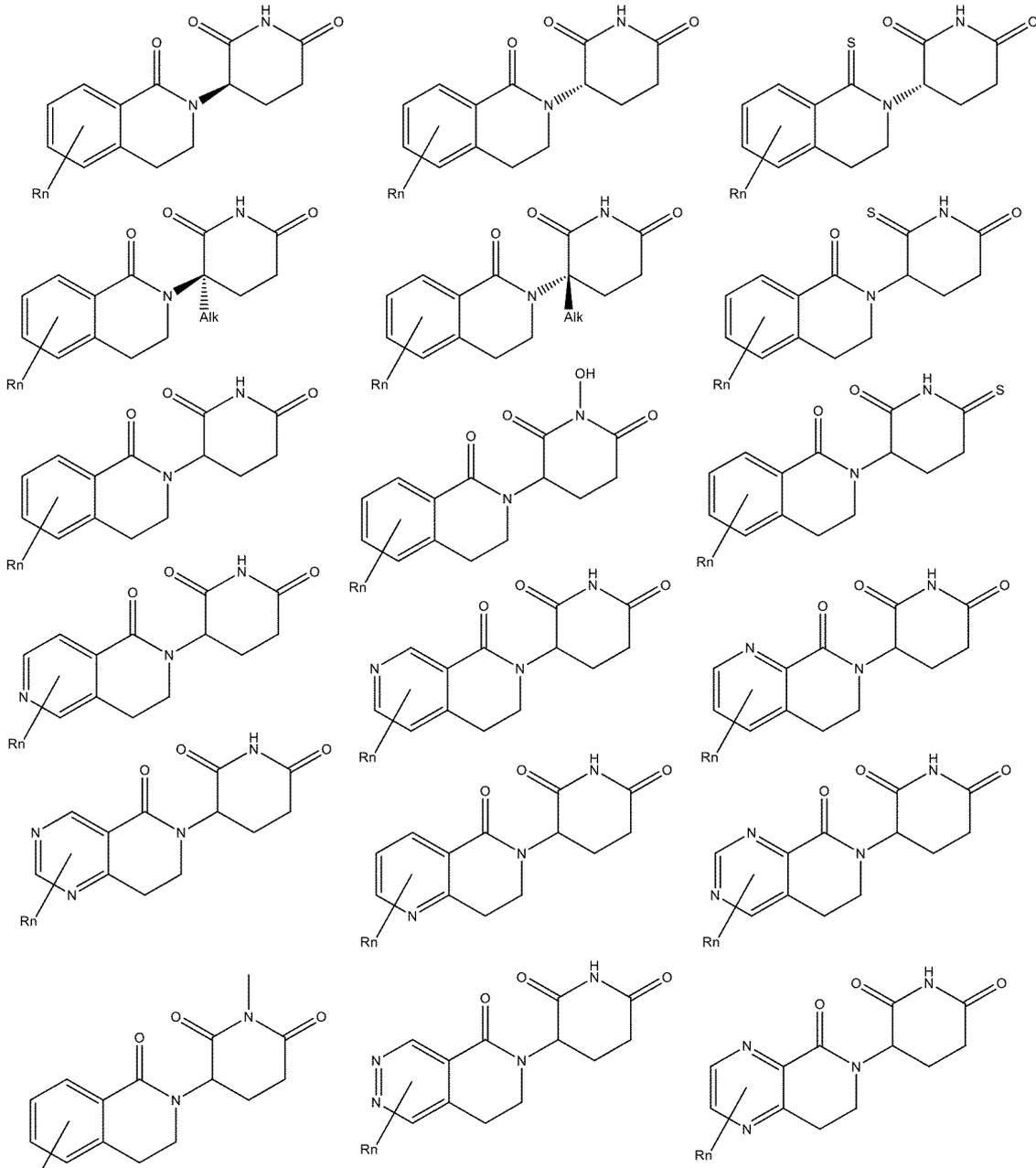
30

【化 1 8 5 - 8】



【 0 5 2 9 】

【化 1 8 5 - 9】



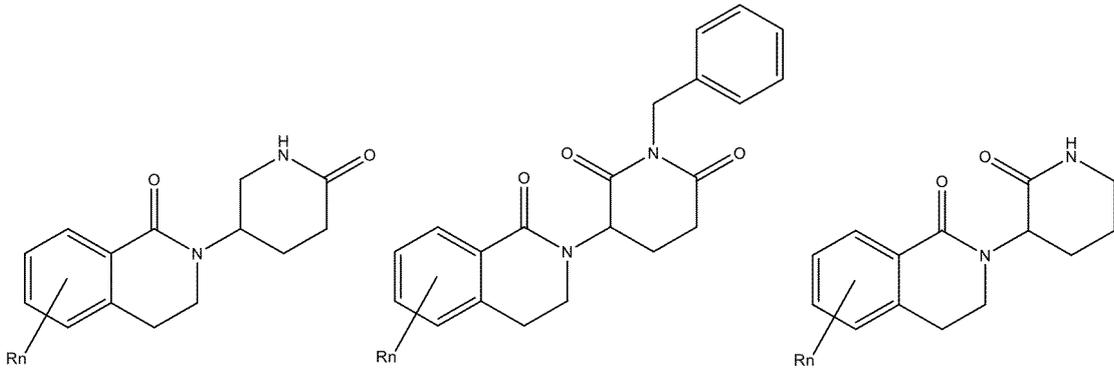
10

20

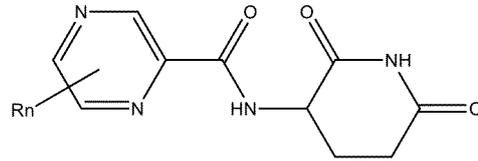
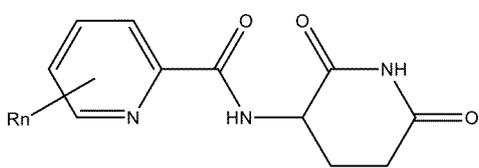
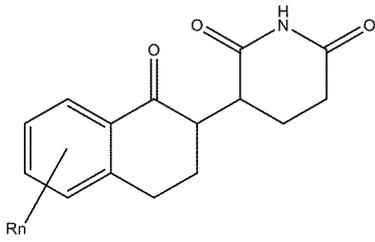
30

【 0 5 3 0 】

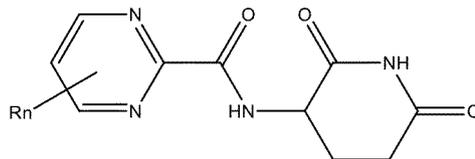
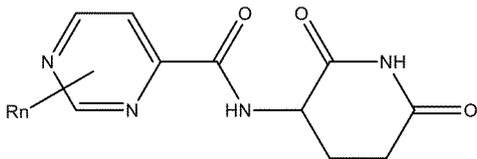
【化185-10】



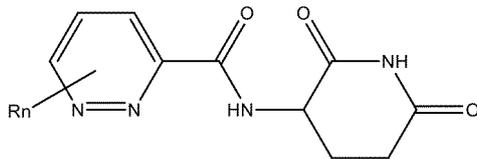
10



20



30

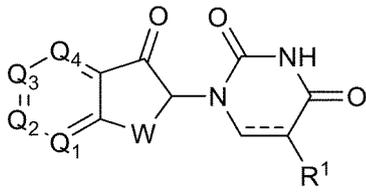


【0531】

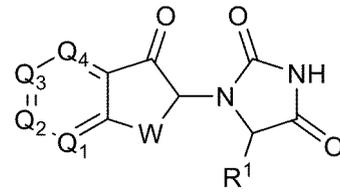
本明細書に記載される化合物のいずれにおいても、CLMは、以下の群：

【0532】

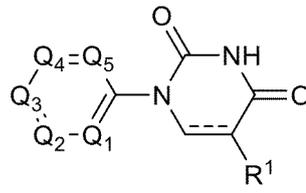
【化 1 8 6 - 1】



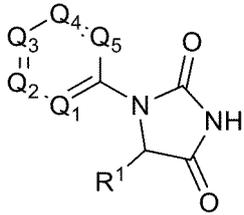
(h)



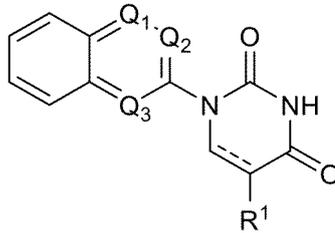
(i)



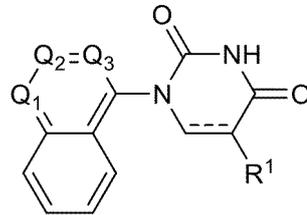
(j)



(k)

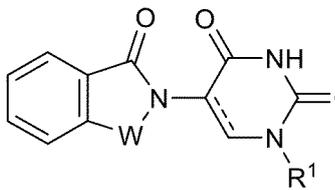


(l)

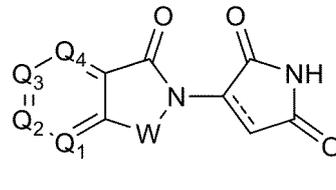


(m)

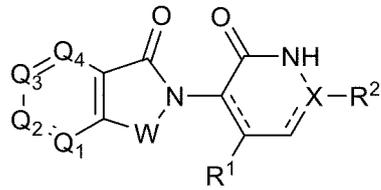
10



(n)

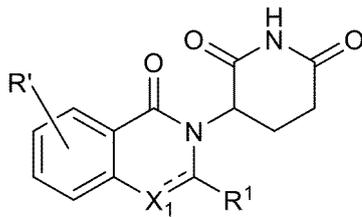


(o)

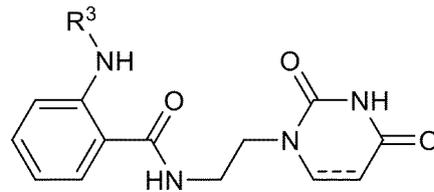


(p)

20



(q)

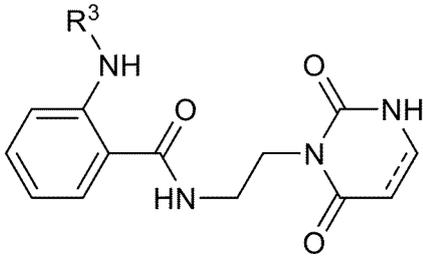


(r)

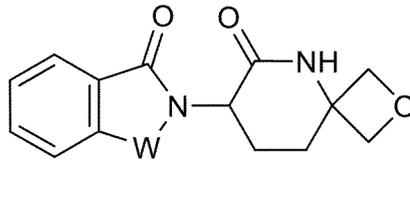
30

【 0 5 3 3 】

【化 1 8 6 - 2】

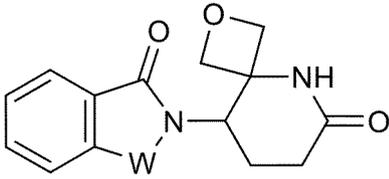


(s)

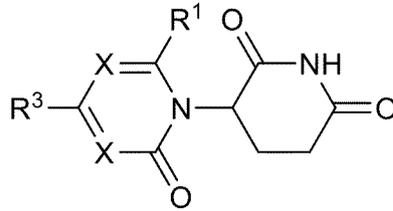


(t)

10

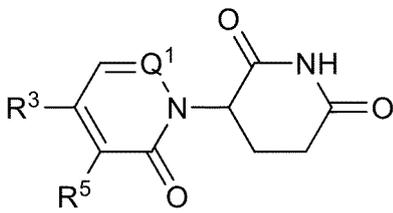


(u)

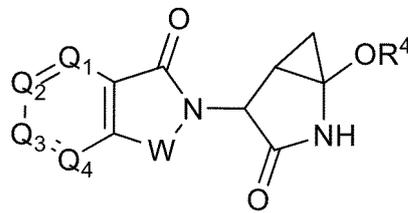


(v)

20

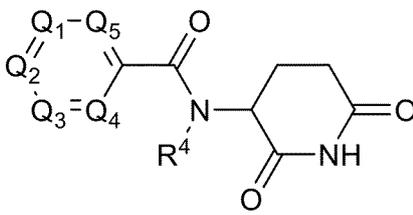


(w)

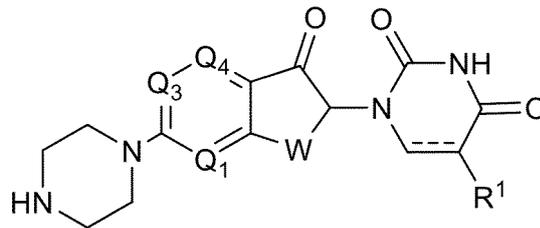


(x)

30

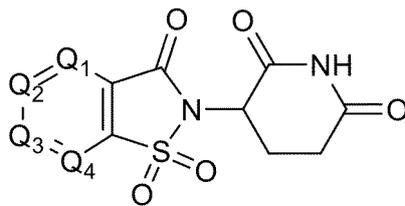


(y)



(z)

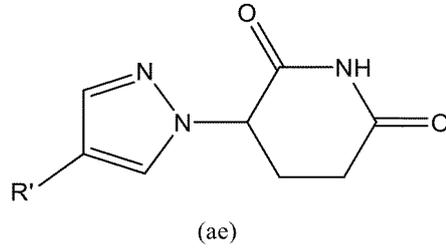
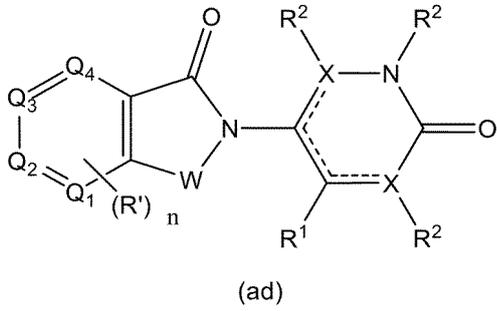
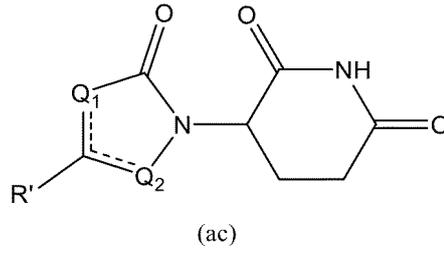
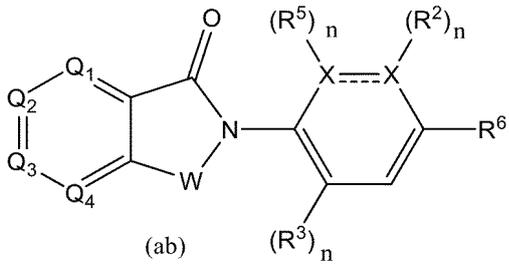
40



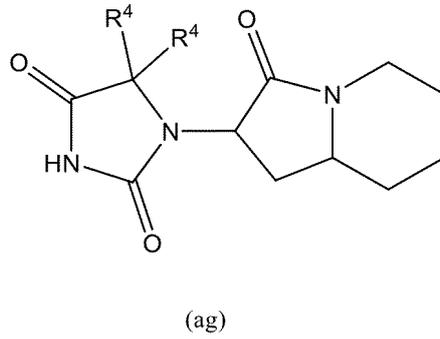
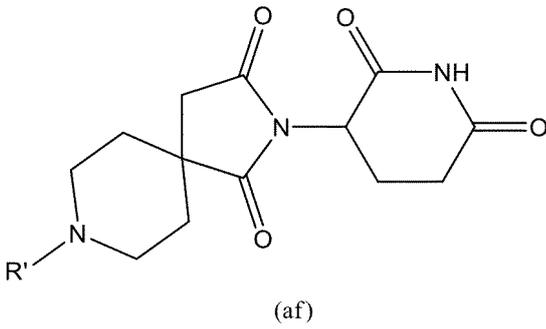
(aa)

【 0 5 3 4】

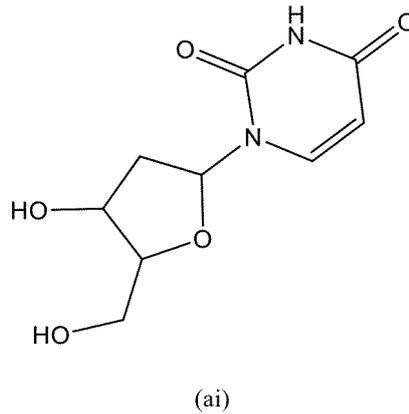
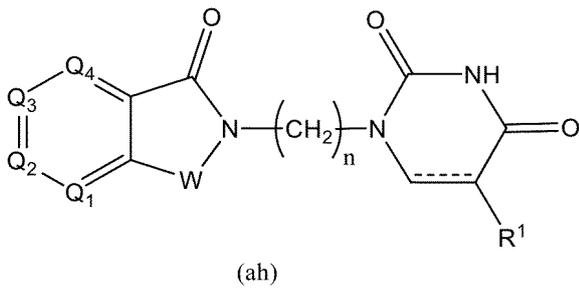
【化 1 8 6 - 3】



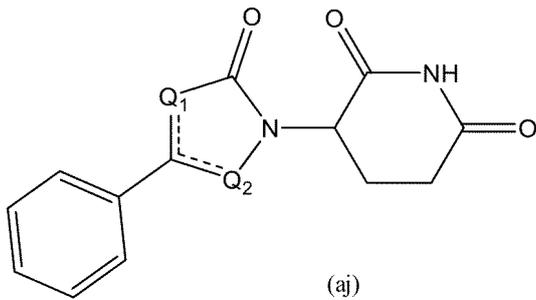
10



20



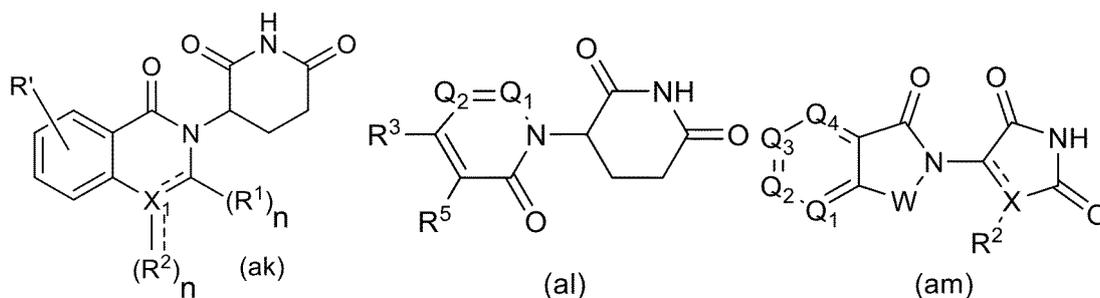
30



40

【 0 5 3 5】

【化186-4】



10

【0536】

から選択される化学構造を含み、式中、

Wが、独立して、CH₂、CHR、C=O、SO₂、NHおよびN-アルキルから選択され、

Q₁、Q₂、Q₃、Q₄およびQ₅は、各々独立して、R'、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素CまたはNを表し、

R¹が、存在しないか、H、OH、CN、C₁-C₃アルキル、C=Oから選択され、

R²が、存在しないか、H、OH、CN、C₁-C₃アルキル、CHF₂、CF₃、CHO、C(=O)NH₂の群から選択され、

R³が、H、アルキル(例えば、C₁-C₆またはC₁-C₃アルキル)、置換アルキル(例えば、置換C₁-C₆またはC₁-C₃アルキル)、アルコキシ(例えば、C₁-C₆またはC₁-C₃アルコキシル)、置換アルコキシ(例えば、置換C₁-C₆またはC₁-C₃アルコキシル)から選択され、

R⁴が、H、アルキル、置換アルキルから選択され、

R⁵およびR⁶が、各々独立して、H、ハロゲン、C(=O)R'、CN、OH、CF₃であり、

Xが、C、CH、C=OまたはNであり、

X₁は、C=O、N、CHまたはCH₂であり、

R'は、H、ハロゲン、アミン、アルキル(例えば、C₁-C₃アルキル)、置換アルキル(例えば、置換C₁-C₃アルキル)、アルコキシ(例えば、C₁-C₃アルコキシル)、置換アルコキシ(例えば、置換C₁-C₃アルコキシル)、NR²R³、C(=O)OR²、任意に置換されたフェニルから選択され、

nが、0~4であり、

【0537】

【化187】

//

【0538】

が、単結合または二重結合であり、

CLMが、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM(またはCLM')、またはこれらの組み合わせに共有結合する。

【0539】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、CLMまたはCLM'が、R基(例えば、R、R¹、R²、R³、R⁴またはR')、W、XまたはQ基(例えば、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄またはQ₅)を介して、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'、またはこれらの組み合わせに共有結合している。

【0540】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、CLMまたはCLM'が、W、X、R、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R'、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄およびQ₅を介して、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'、またはこれらの組み合わせ

50

に共有結合している。

【0541】

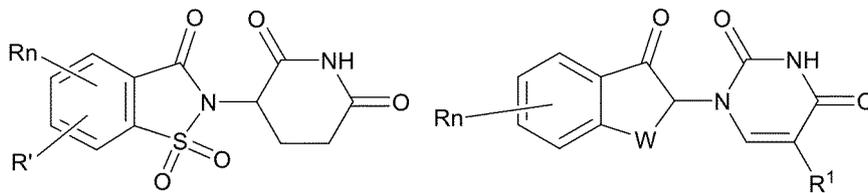
本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、W、X、R¹、R²、R³、R⁴、R'¹、Q₁、Q₂、Q₃、Q₄およびQ₅が、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMまたはCLM'基に接続するリンカーに共有結合することができる。

【0542】

より具体的には、CLMの非限定的な例としては、以下に示されるもの、ならびに以下の化合物の1つ以上の特徴を組み合わせることから生じる「ハイブリッド」分子または化合物が挙げられ、

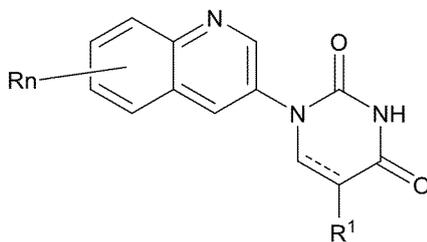
【0543】

【化188-1】

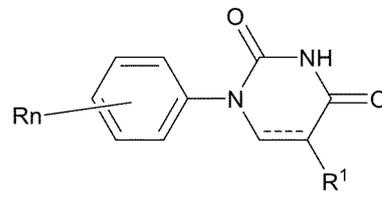


(an)

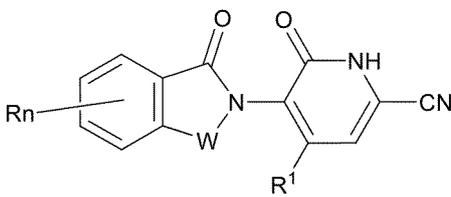
(ao)



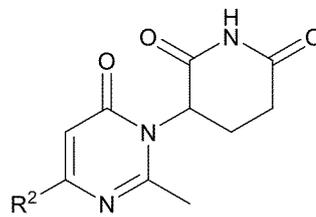
(ap)



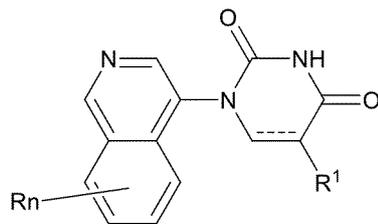
(aq)



(ar)



(as)



(at)

【0544】

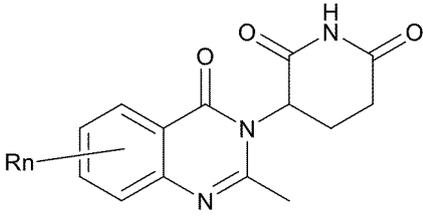
10

20

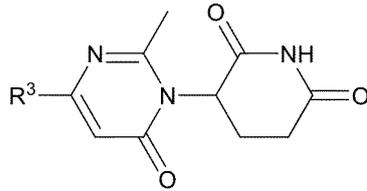
30

40

【化 1 8 8 - 2】

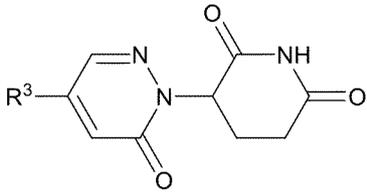


(au)

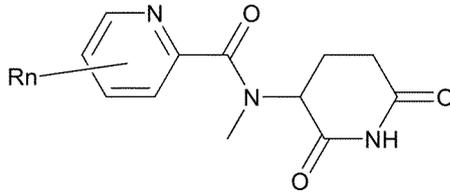


(av)

10

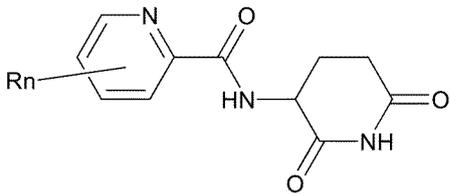


(aw)



(ax)

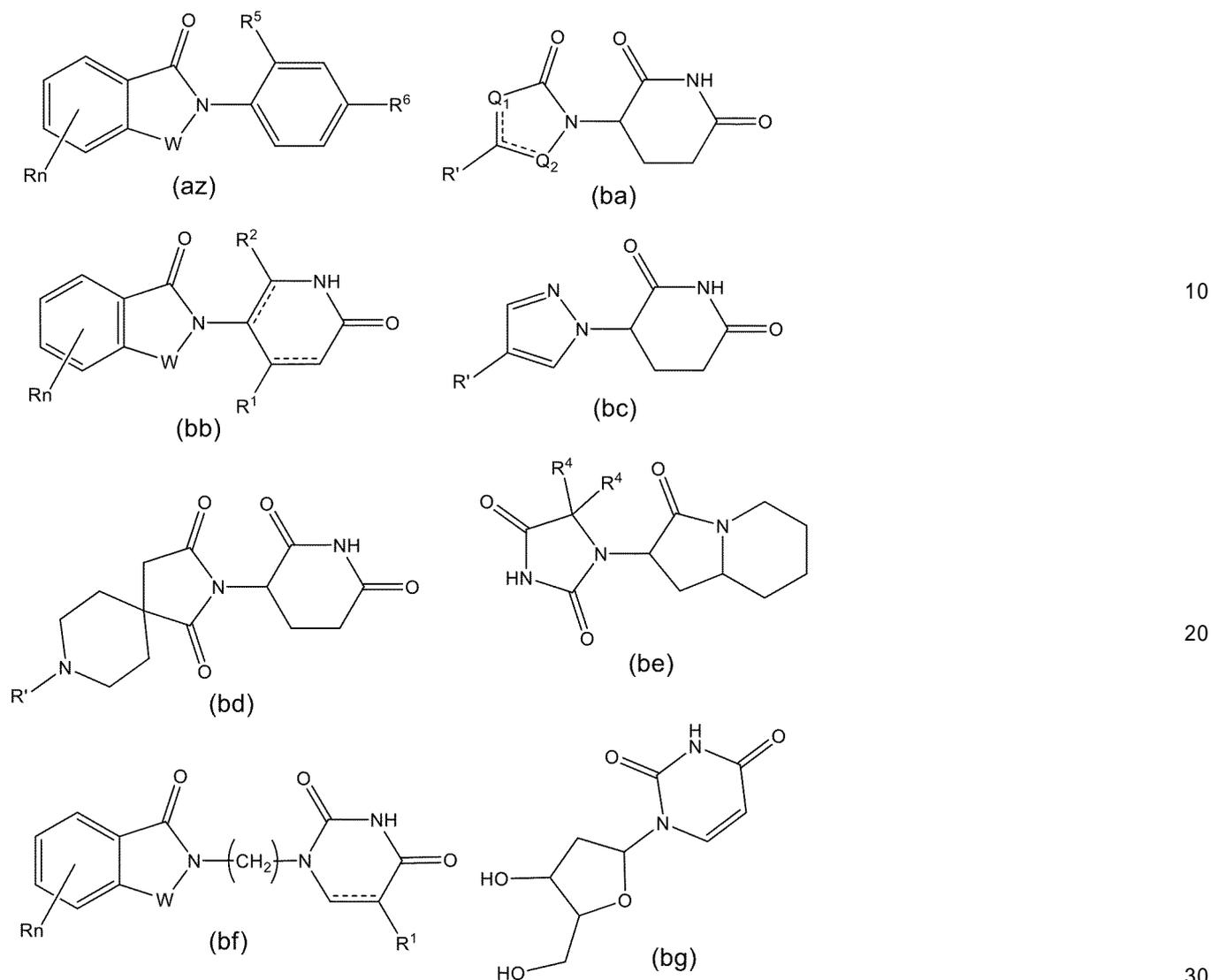
20



(ay)

【 0 5 4 5 】

【化188-3】



【0546】

式中、

Wが、独立して、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH およびN-アルキルの群から選択され、

R^1 が、存在しないか、 H 、 CH 、 CN 、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルの群から選択され、

R^2 が、 H または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルであり、

R^3 が、 H 、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシから選択され、

R^4 が、メチルまたはエチルであり、

R^5 が、 H またはハロであり、

R^6 が、 H またはハロであり、

CLMのRが、 H であり、

R' は、 H であるか、またはPTM、PTM'、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、CLM'の接続点であり、

Q_1 および Q_2 が、各々独立して、 H または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキルから独立して選択される基で置換されたCまたはNであり、

【0547】

【化189】

//

【0548】

が、単結合または二重結合であり、

R_n は、官能基または原子を含む。

【0549】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、 W 、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 および R_n は、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMまたはCLM'基に接続するリンカーに共有結合することができる。

【0550】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、 R^1 、 R^2 、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 および R_n は、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMまたはCLM'基に接続するリンカーに共有結合することができる。

10

【0551】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、 Q_1 、 Q_2 、 Q_3 、 Q_4 および R_n は、独立して、リンカーおよび/または1つ以上のPTM、ULM、ULM'、CLMまたはCLM'基に接続するリンカーに共有結合することができる。

【0552】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、 R_n は、リンカー基(L)、PTM、ULM、CLMと同じ化学構造を有する第2のCLM、CLM'、第2のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせに共有結合するように修飾される。

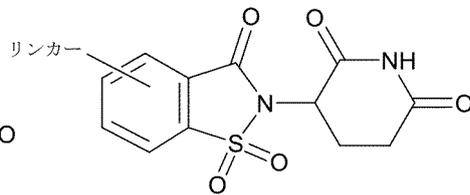
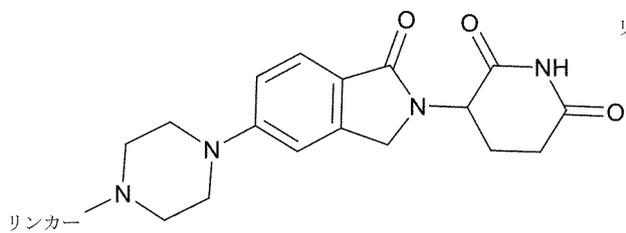
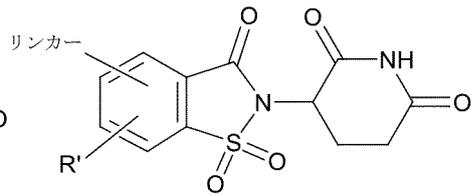
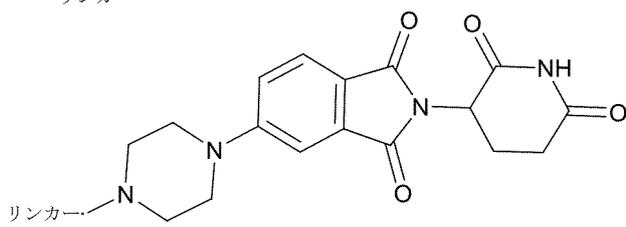
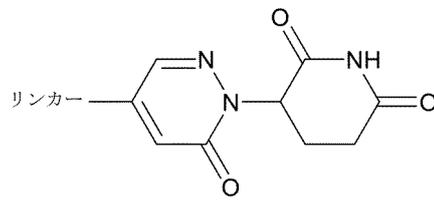
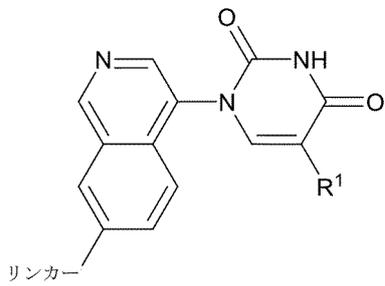
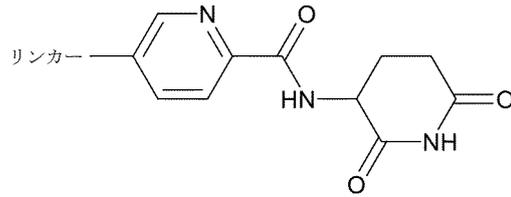
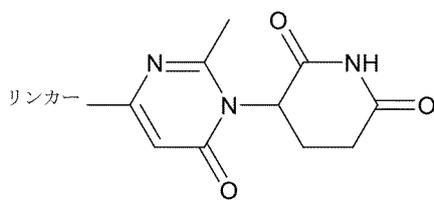
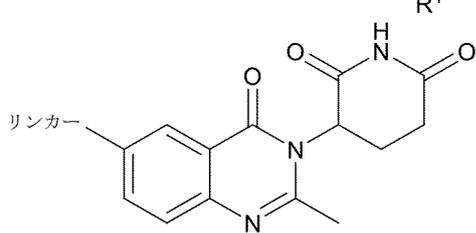
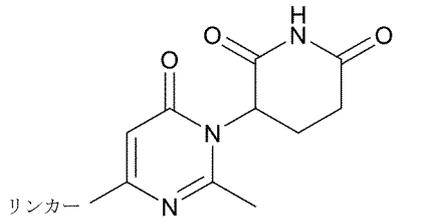
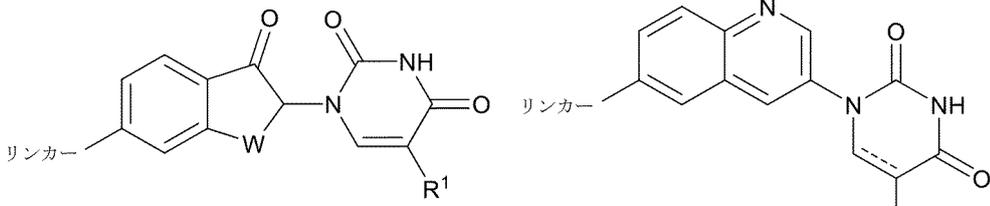
【0553】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、CLMは、

20

【0554】

【化190-1】



【0555】

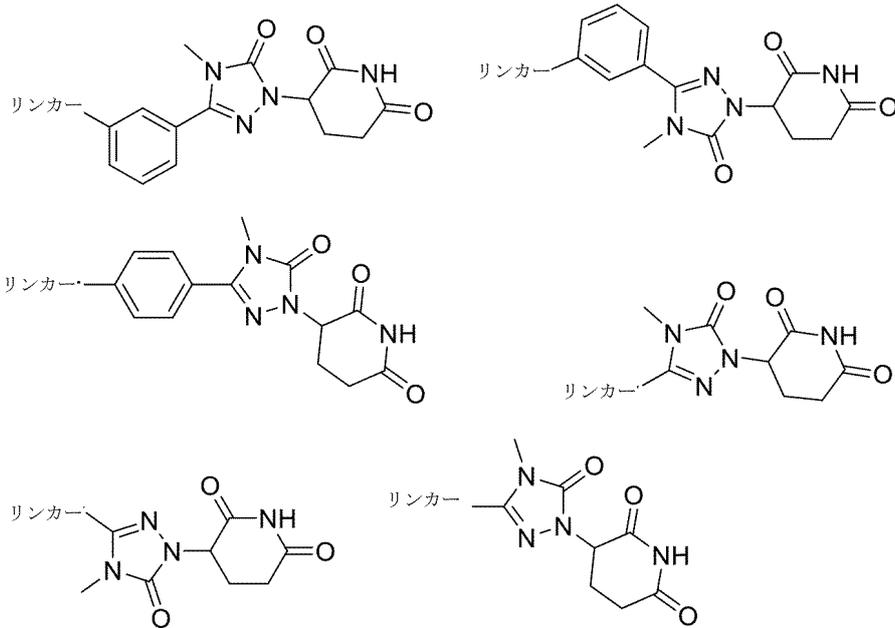
10

20

30

40

【化190-2】



10

【0556】

20

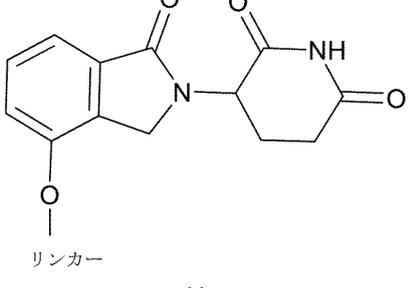
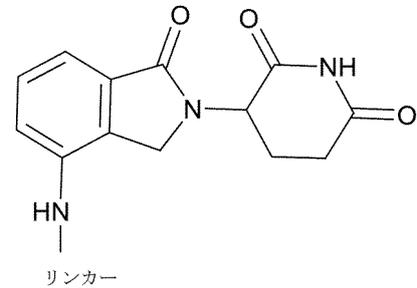
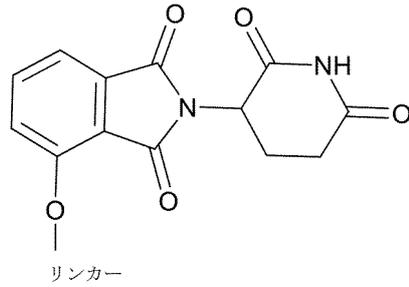
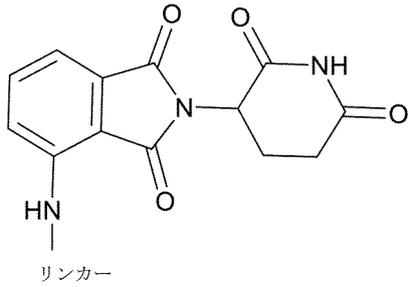
から選択され、式中、 R^1 がハロゲンであり、 R^2 が、本明細書に記載される任意の態様または実施形態に記載される通りである。

【0557】

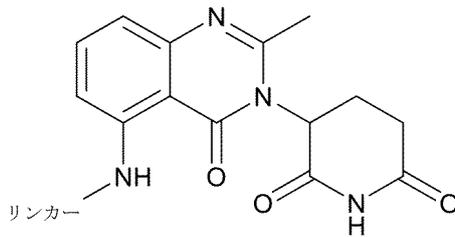
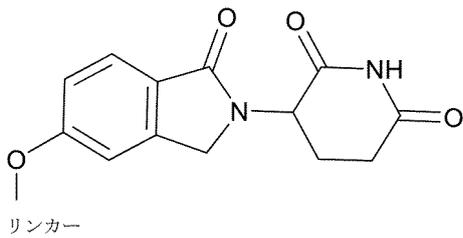
特定の場合に、「CLM」は、セレブロンE3リガーゼに結合するイミドであってもよい。これらのイミドおよびリンカー接続点は、限定されないが、以下の構造であってもよい。

【0558】

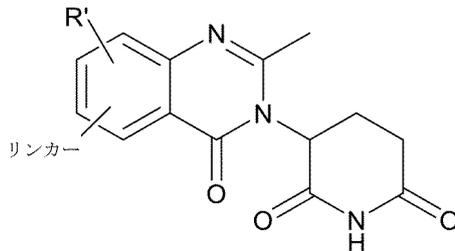
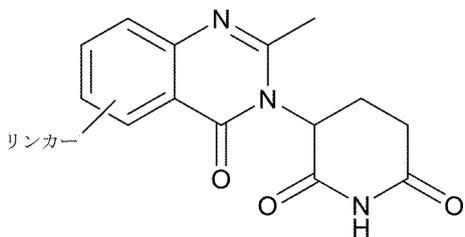
【化191】



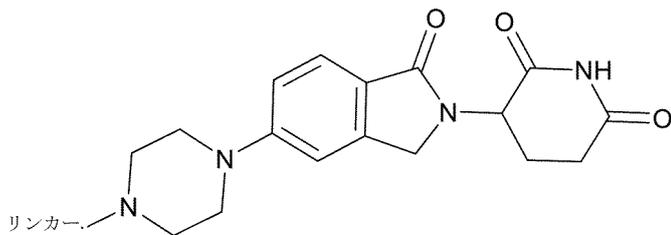
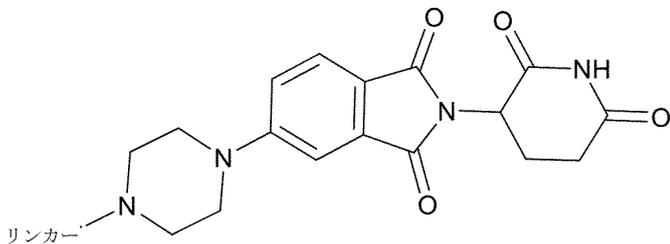
10



20



30



40

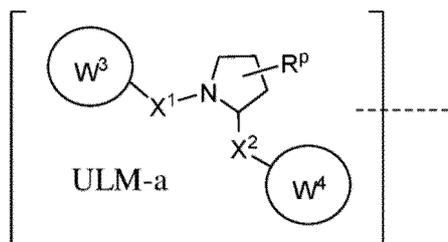
【0559】

例示的なVLM

本明細書に記載される化合物のある特定の実施形態では、ULMは、VLMであり、かつ以下のULM - a群から選択される化学構造を含み、

【0560】

【化192】



【0561】

式中、

10

破線は、少なくとも1つのPTM、別のULMもしくはVLMもしくはMLMもしくはILMもしくはCLM（すなわち、ULM'もしくはVLM'もしくはCLM'もしくはILM'もしくはMLM'）、または少なくとも1つのPTM、ULM'、もしくはVLM'もしくはCLM'もしくはILM'もしくはMLM'をリンカーの他方の端部に結合させる化学リンカー部分の結合を示し、

式ULM-aの X^1 、 X^2 は、各々独立して、結合、O、 NR^{Y3} 、 $CR^{Y3}R^{Y4}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO 、および SO_2 の群から選択され、

式ULM-aの R^{Y3} 、 R^{Y4} は、各々独立して、H、1つ以上の八口で任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル、任意に置換された（例えば、0~3個の R^p 基で任意に置換された） C_{1-6} アルコキシルからなる群から選択され、

20

式ULM-aの R^p は、各々独立して、H、八口、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 $C=O$ の群から選択される、0、1、2、または3個の基であり、

式ULM-aの W^3 は、任意に置換されたT、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$ 、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})$ 、任意に置換された $-T$ -アリーール、任意に置換された $-T$ -ヘテロアリーール、任意に置換された T -ビヘテロアリーール、任意に置換された $-T$ -ヘテロシクリル、任意に置換された $-T$ -ビヘテロシクリル、任意に置換された $-NR^1-T$ -アリーール、任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロアリーール、または任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロシクリルの群から選択され、

式ULM-aの X^3 は、 $C=O$ 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} であり、

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} の各々は、独立して、H、1つ以上の八口または $-OH$ 基で任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_1-C_6 アルキル基、 $R^{Y3}C=O$ 、 $R^{Y3}C=S$ 、 $R^{Y3}SO$ 、 $R^{Y3}SO_2$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ および $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$ からなる群から選択され、

30

式ULM-aのTは、任意に置換されたアルキル、 $-(CH_2)_n$ -基の群から選択され、式中、メチレン基の各々が、八口ゲン、メチル、1つ以上の八口ゲンで任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_1-C_6 アルキル基、 $C(O)NR^1R^{1a}$ 、または NR^1R^{1a} の群から選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換されるか、または R^1 と R^{1a} は接続して、任意に置換されたヘテロシクリル、または $-OH$ 基または任意に置換されたアミノ酸側鎖を形成し、

式ULM-aの W^4 は、任意に置換された $-NR^1-T$ -アリーールであり、式中、アリーール基は、任意に置換された5~6員ヘテロアリーール、または任意に置換されたアリーール、任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロ環であり得、式中、 $-NR^1$ は X^2 に共有結合し、 R^1 はHまたは CH_3 、好ましくはHであり、

40

n は0~6、多くの場合、0、1、2、または3、好ましくは0または1である。

【0562】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、Tは、任意に置換されたアルキル、 $-(CH_2)_n$ -基の群から選択され、式中、メチレン基の各々は、八口ゲン、メチル、任意に置換されたアルコキシ、1個以上の八口ゲンで任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖 C_1-C_6 アルキル基、 $C(O)NR^1R^{1a}$ 、または NR^1R^{1a} の群から選択される1個または2個の置換基で任意に置換されるか、あるいは R^1 および R^{1a} は、結合され

50

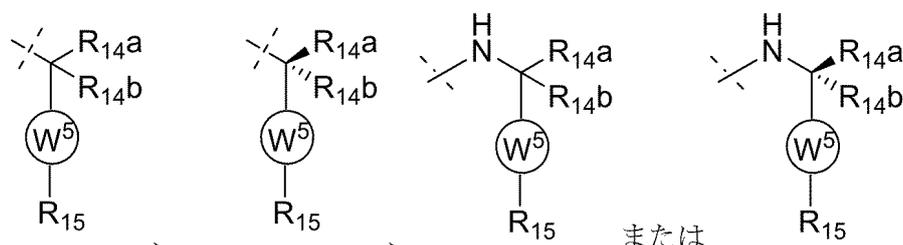
て、任意に置換されたヘテロ環、または -OH 基、または任意に置換されたアミノ酸側鎖を形成し、n は、0 ~ 6、多くの場合 0、1、2、または 3、好ましくは 0 または 1 である。

【0563】

特定の実施形態では、式 ULM - a の W^4 が、

【0564】

【化193】



10

【0565】

であり、 W^5 が、任意に置換されたフェニル、または任意に置換された 5 ~ 10 員環ヘテロアール（例えば、1 個以上の [1、2、3、4、または 5 個の] 八口、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換された八口アルコキシで任意に置換されている）であり、 R^{14a} 、 R^{14b} が、各々独立して、H、八口アルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択される。

20

【0566】

実施形態のいずれかでは、式 ULM - a の W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 ~ 10 員環ヘテロアール（例えば、 W^5 が、1 つ以上 [例えば、1、2、3、4 または 5 個の] 八口、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換された八口アルコキシで任意に置換される）の群から選択され、

式 ULM - a の R_{15} が、H、八口ゲン、CN、OH、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換された八口アルコキシ、任意に置換されたアール、任意に置換されたヘテロアール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルの群から選択される。

30

【0567】

追加の実施形態では、本開示における使用のための W^4 置換基はまた、本明細書に開示される特定の化合物中に見出される W^4 置換基を特異的に含む（かつ、開示される特定の化合物に限定されない）。これらの W^4 置換基の各々は、本明細書にも開示される任意の数の W^3 置換基と併せて使用され得る。

【0568】

ある特定の追加の実施形態では、ULM - a は、ピロリジン部分中の 0 ~ 3 個の R^P 基によって任意に置換される。各 R^P は、独立して、H、八口、-OH、 C_{1-3} アルキル、 $C=O$ である。

40

【0569】

本明細書に記載される実施形態のいずれかでは、式 ULM - a の W^3 、 W^4 は、独立して、1 つ以上の PTM 基に結合しているリンカーに共有結合することができ、式中、破線は、少なくとも 1 つの PTM、別の ULM (ULM')、または少なくとも 1 つの PTM もしくは ULM' もしくは両方を ULM に結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す。

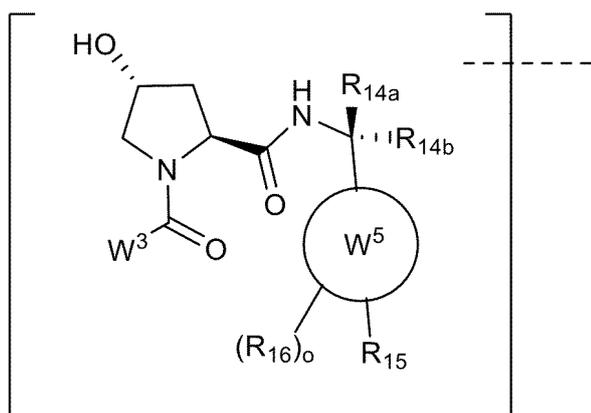
【0570】

ある特定の実施形態では、ULM は、VHL であり、かつ以下の構造によって表され、

50

【 0 5 7 1 】

【 化 1 9 4 】



U L M - b

10

【 0 5 7 2 】

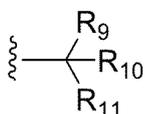
式中、

式 U L M - b の W^3 が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

【 0 5 7 3 】

20

【 化 1 9 5 】



【 0 5 7 4 】

の群から選択され、

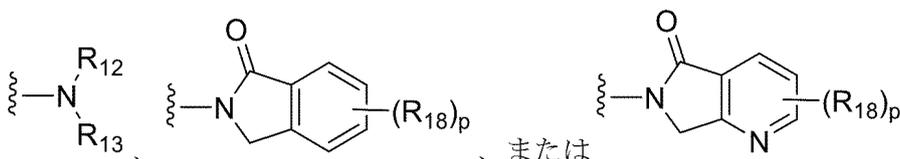
式 U L M - b の R_9 および R_{10} が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、もしくはハロアルキルであるか、または R_9 、 R_{10} 、およびそれらが結合している炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

30

式 U L M - b の R_{11} が、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【 0 5 7 5 】

【 化 1 9 6 】



、または

40

【 0 5 7 6 】

の群から選択され、

式 U L M - b の R_{12} が、H または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

式 U L M - b の R_{13} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された(シクロアルキル)アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された(ヘテロシクリル)カルボニル、または任意に置換されたアラルキルの群から選択され、

式 U L M - b の R_{14a} 、 R_{14b} が、各々独立して、H、ハロアルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

式 U L M - b の W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された 5 ~ 10 員

50

環ヘテロアリアル（例えば、 W^5 が、1つ以上 [例えば、1、2、3、4または5個の] 八口、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換された八口アルコキシで任意に置換される）の群から選択され、

式 ULM - b の R_{15} は、H、ハロゲン、CN、OH、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換された八口アルコキシ、アリール、ヘテロアリアル、シクロアルキル、またはシクロヘテロアルキル（各々は任意に置換された）の群から選択され、

式 ULM - b の各 R^{16} が、独立して、八口、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換された八口アルコキシの群から選択され、

式 ULM - b の o が、0、1、2、3、または4であり、

式 ULM - b の R_{18} が、独立して、H、八口、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、八口アルキル、八口アルコキシ、またはリンカーの群から選択され、

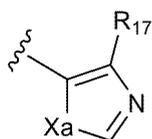
式 ULM - b の p が、0、1、2、3、または4であり、式中、破線が、少なくとも1つの PTM、別の ULM (ULM')、または少なくとも1つの PTM もしくは ULM' もしくは両方を ULM に結合させる化学リンカー部分の結合部位を示す。

【0577】

ある特定の実施形態では、式 ULM - b の R_{15} は、

【0578】

【化197】



【0579】

であり、式中、 R_{17} は、H、八口、任意に置換された C_{3-6} シクロアルキル、任意に置換された C_{1-6} アルキル、任意に置換された C_{1-6} アルケニル、および C_{1-6} 八口アルキルであり、 Xa は、S または O である。

【0580】

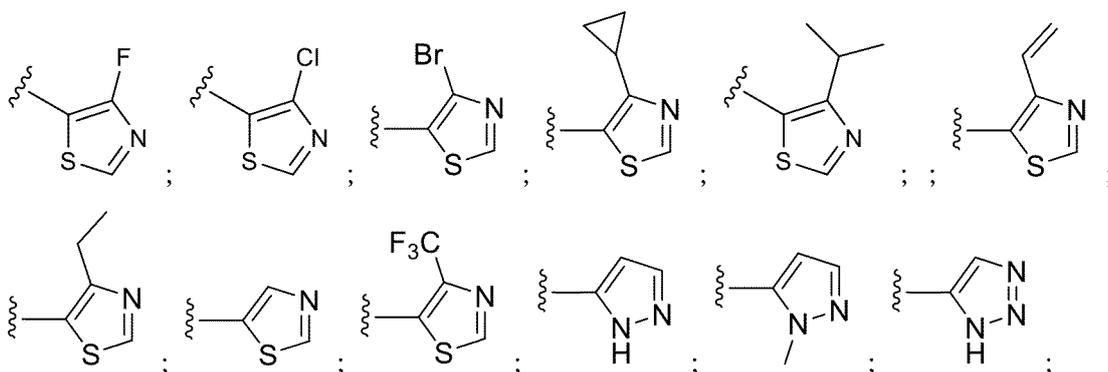
ある特定の実施形態では、式 ULM - b の R_{17} は、メチル、エチル、イソプロピル、およびシクロプロピルの群から選択される。

【0581】

ある特定の追加の実施形態では、式 ULM - b の R_{15} は、以下からなる群から選択される。

【0582】

【化198-1】



【0583】

10

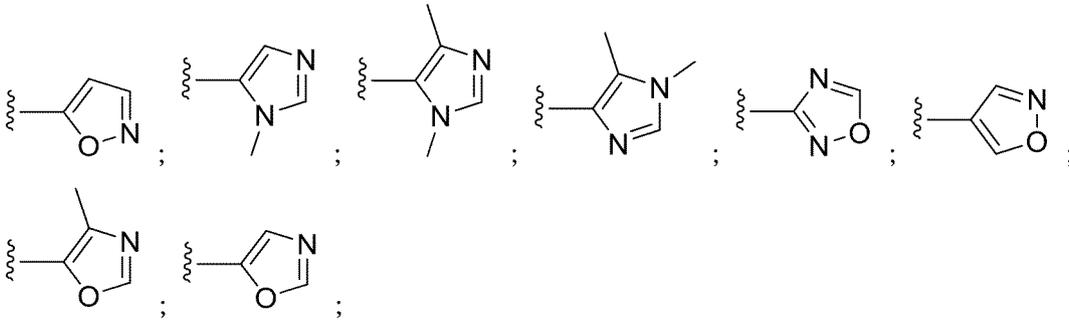
20

30

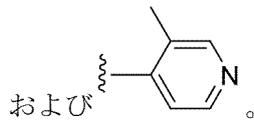
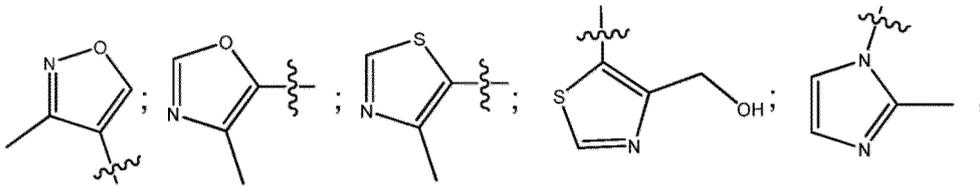
40

50

【化198-2】



10



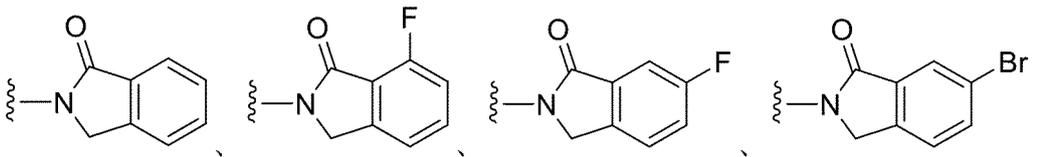
20

【0584】

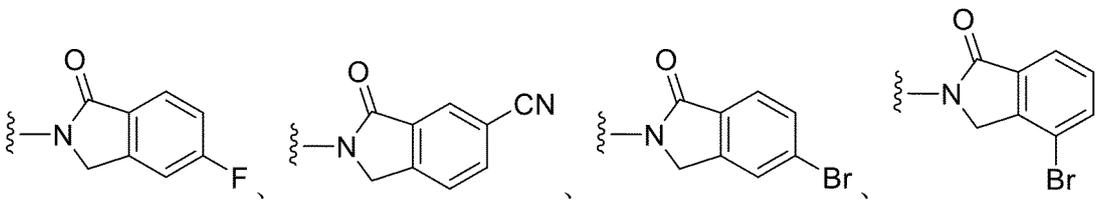
ある特定の実施形態では、式ULM-bのR₁₁は、以下からなる群から選択される。

【0585】

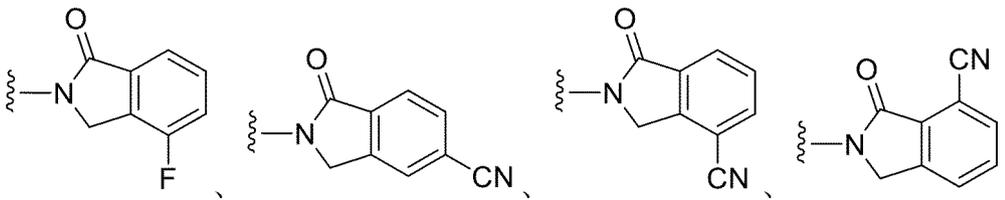
【化199-1】



30

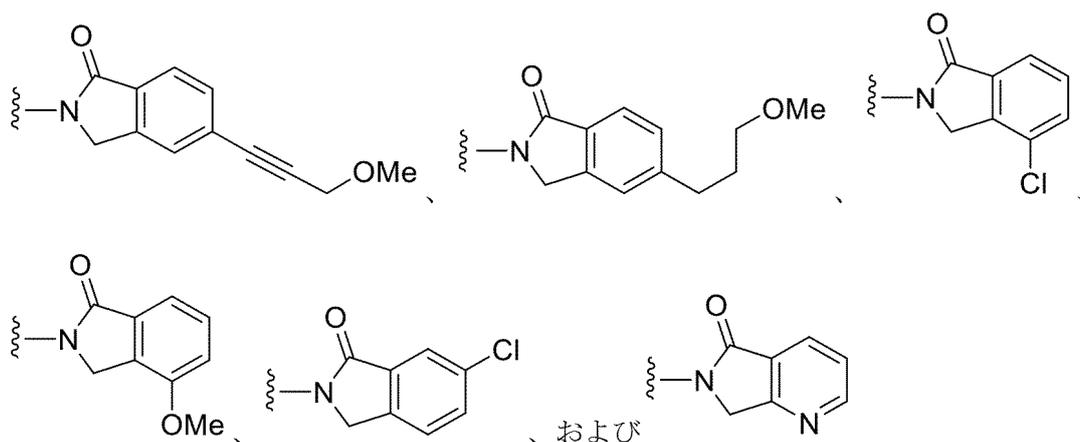


40



【0586】

【化199-2】



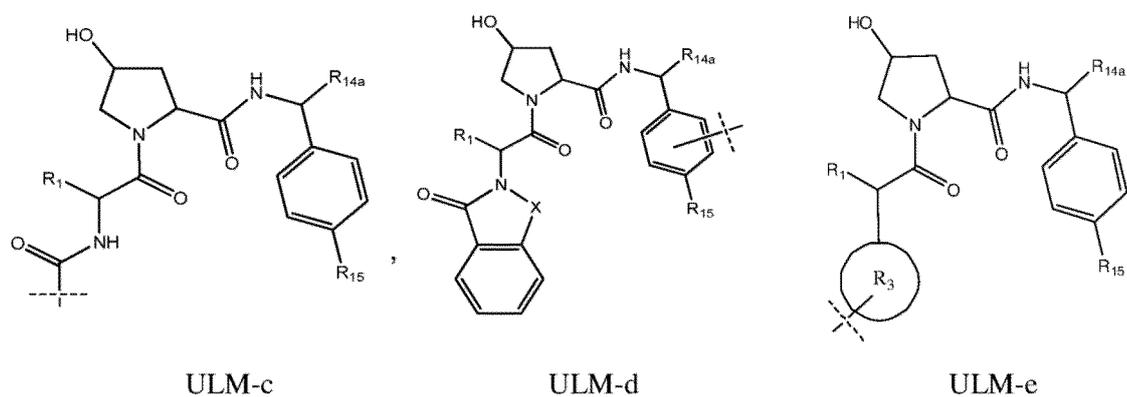
10

【0587】

特定の実施形態では、ULMは、以下の群から選択される化学構造を有し、

【0588】

【化200】



20

【0589】

式中、

30

ULM-c、ULM-dおよびULM-eの R_1 が、H、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアリル、任意に置換されたヘテロアリル、またはハロアルキルであり、

ULM-c、ULM-dおよびULM-eの R_{14a} が、H、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

ULM-c、ULM-dおよびULM-eの R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、NO₂、任意に置換されたヘテロアリル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換された任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルからなる群から選択され、

40

ULM-c、ULM-dおよびULM-eのXが、C、CH₂またはC=Oであり、

ULM-c、ULM-dおよびULM-eの R_3 が、存在しないか、または任意に置換された5員環もしくは6員環のヘテロアリールであり、

破線は、少なくとも1つのPTM、別のULM (ULM')、または少なくとも1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す。

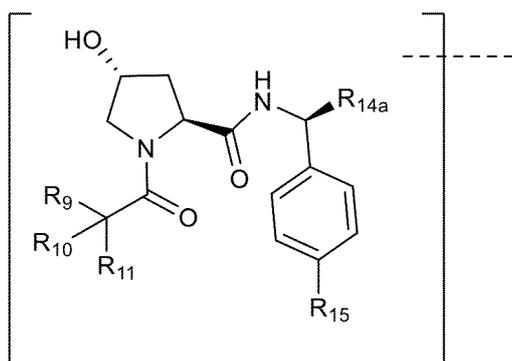
【0590】

ある特定の実施形態では、ULMは、以下の化学構造に従う基を含み、

50

【 0 5 9 1 】

【 化 2 0 1 】



ULM-f

10

【 0 5 9 2 】

式中、

式 ULM-f の R_{14a} が、H、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

式 ULM-f の R_9 が、Hであり、

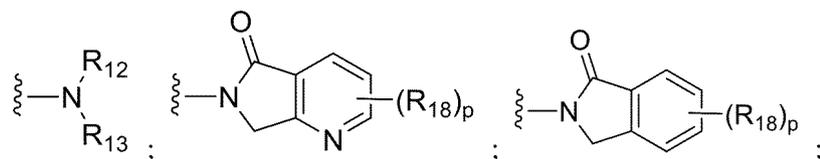
式 ULM-f の R_{10} が、H、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、

20

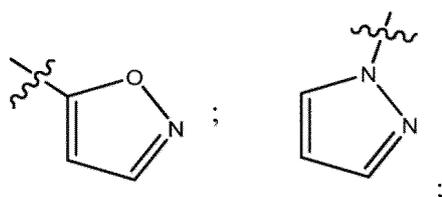
式 ULM-f の R_{11} が、

【 0 5 9 3 】

【 化 2 0 2 】

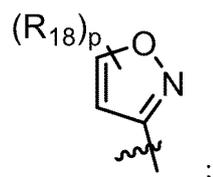


30



【 0 5 9 4 】

【 化 2 0 3 】



40

【 0 5 9 5 】

または任意に置換されたヘテロアリールであり、

式 ULM-f の p が、0、1、2、3、または4であり、

式 ULM-f の各 R_{18} が、独立して、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、またはリンカーであり、

式 ULM-f の R_{12} が、H、C=Oであり、

式 ULM-f の R_{13} が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された(シクロアルキル)アルキルカルボニル、任意に置換され

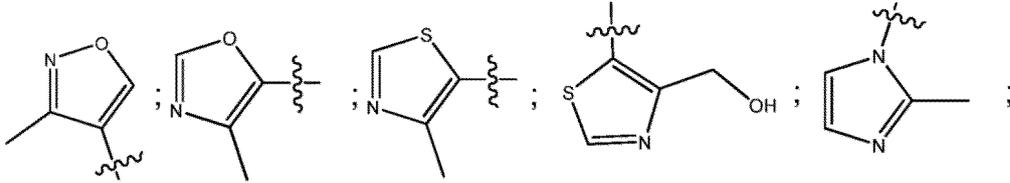
50

たアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラルキルであり、

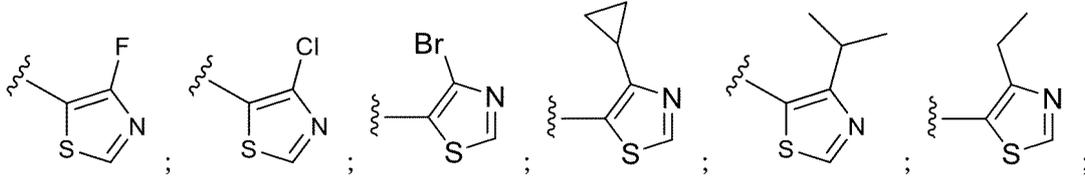
式 U L M - f の R₁₅ が、H、ハロゲン、Cl、CN、OH、NO₂、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【 0 5 9 6 】

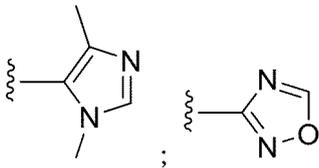
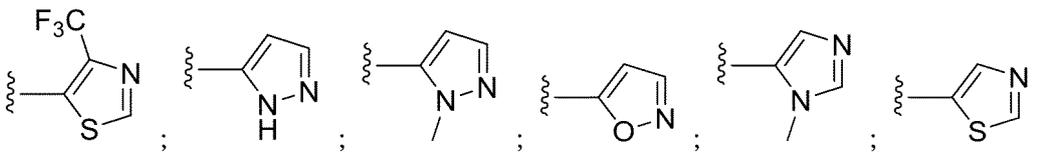
【 化 2 0 4 】



10



20



【 0 5 9 7 】

であり、

式中、式 U L M - f の破線が、少なくとも 1 つの P T M、別の U L M (U L M ')、または少なくとも 1 つの P T M もしくは U L M ' もしくは両方を U L M に結合させる化学リンカー部分の結合部位を示す。

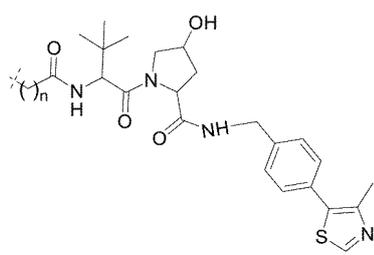
30

【 0 5 9 8 】

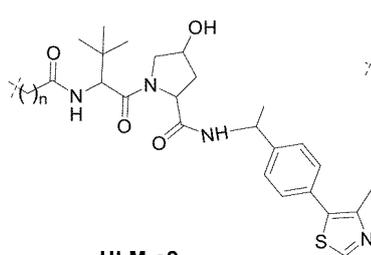
ある特定の実施形態では、U L M は、以下の構造から選択され、

【 0 5 9 9 】

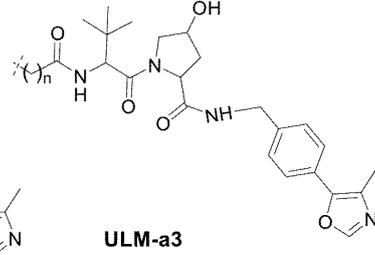
【化205-1】



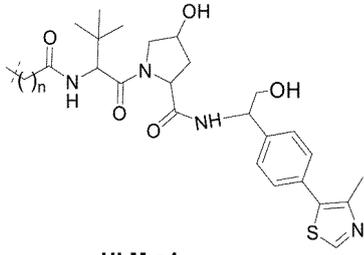
ULM-a2



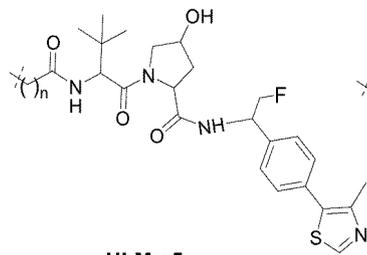
ULM-a3



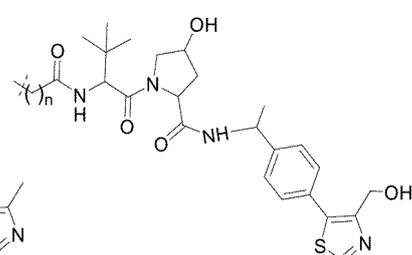
10



ULM-a4

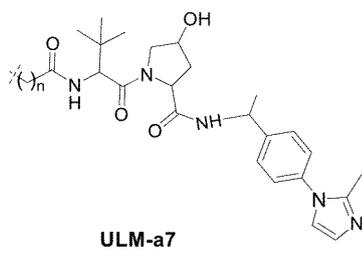


ULM-a5

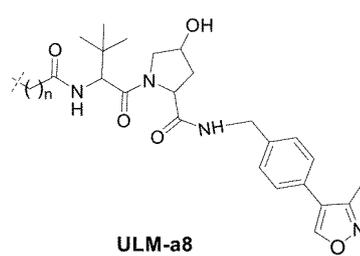


ULM-a6

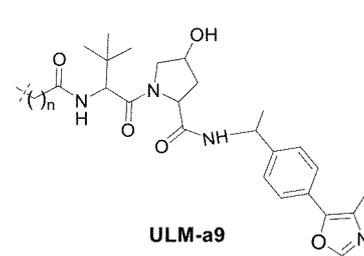
20



ULM-a7

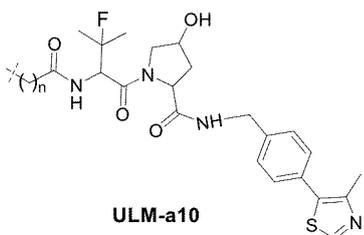


ULM-a8

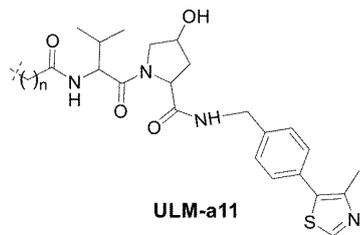


ULM-a9

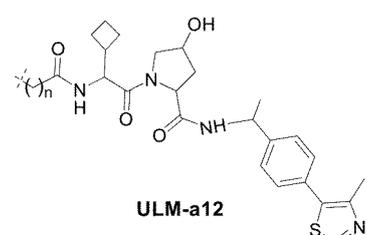
30



ULM-a10



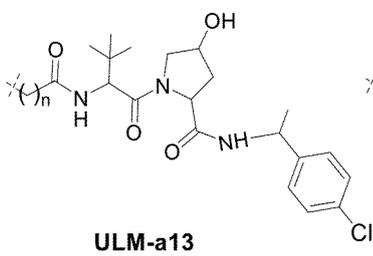
ULM-a11



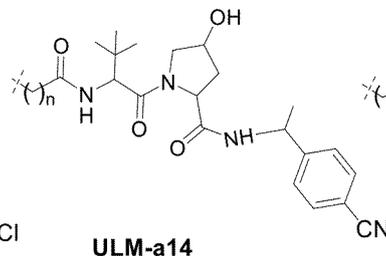
ULM-a12

【0600】

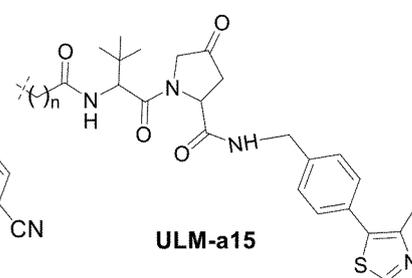
【化205-2】



ULM-a13



ULM-a14



ULM-a15

40

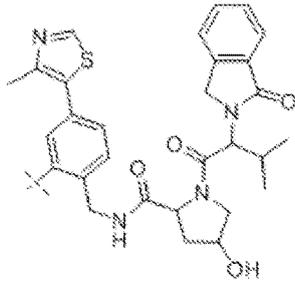
【0601】

式中、nは、0または1である。

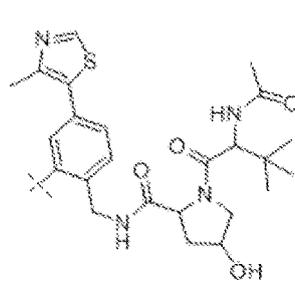
ある特定の実施形態では、ULMは、以下の構造から選択され、

【0602】

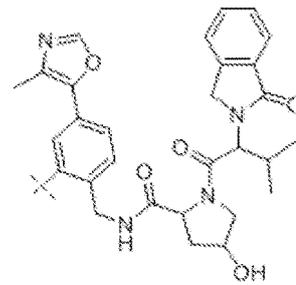
【化 2 0 6 - 1】



ULM-b1

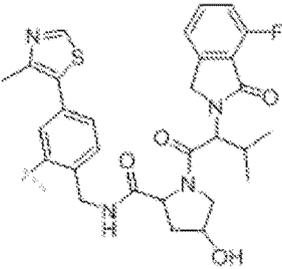


ULM-b2

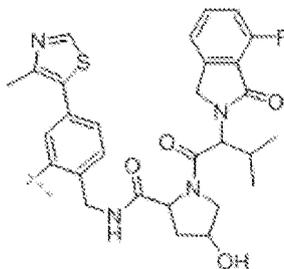


ULM-b3

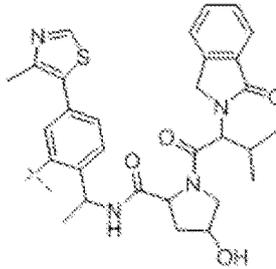
10



ULM-b4

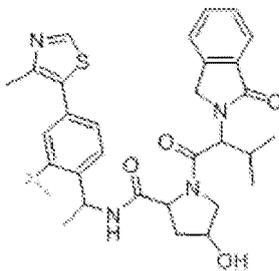


ULM-b5

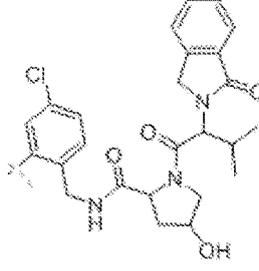


ULM-b6

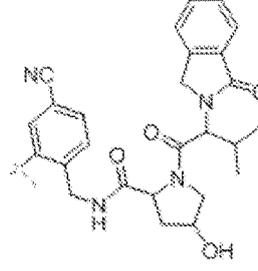
20



ULM-b7

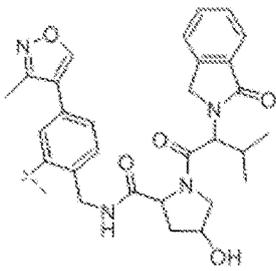


ULM-b8

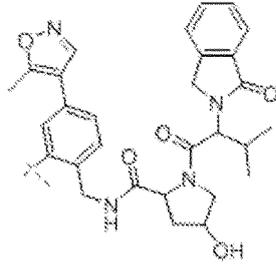


ULM-b9

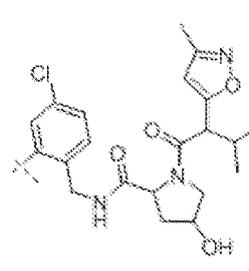
30



ULM-b10



ULM-b11

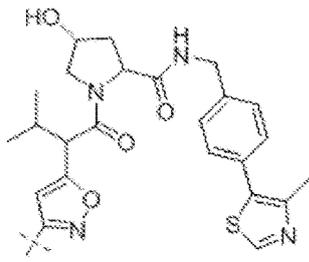


ULM-b12

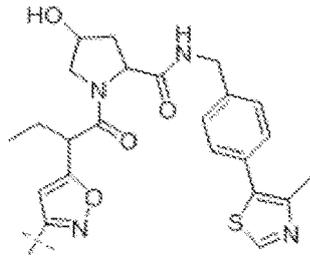
40

【 0 6 0 3】

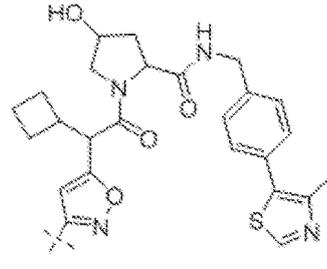
【化 2 0 6 - 2】



ULM-c1

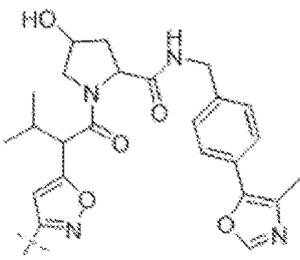


ULM-c2

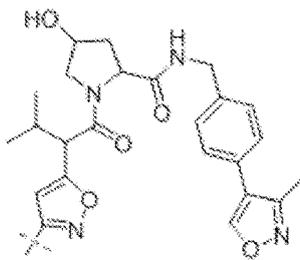


ULM-c3

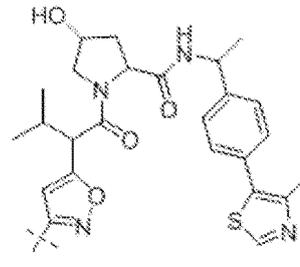
10



ULM-c4

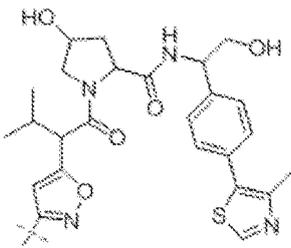


ULM-c5

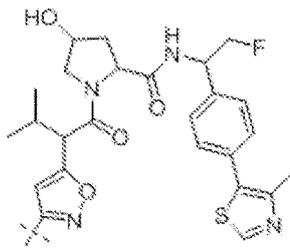


ULM-c6

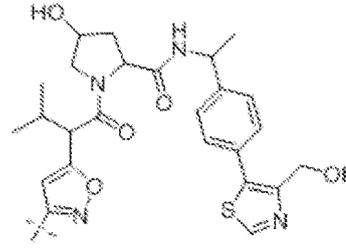
20



ULM-c7

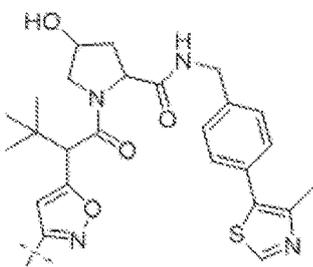


ULM-c8

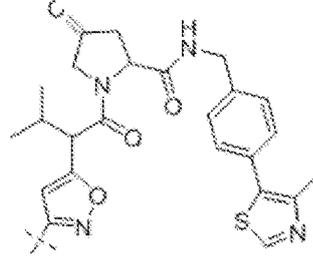


ULM-c9

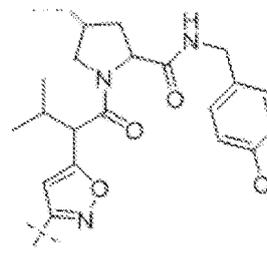
30



ULM-c10



ULM-c11

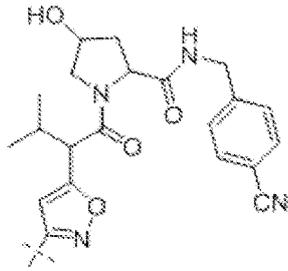


ULM-c12

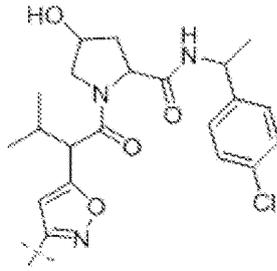
40

【 0 6 0 4】

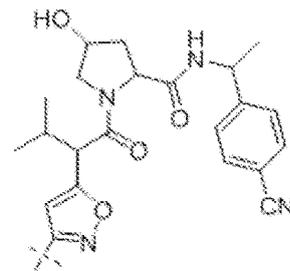
【化206-3】



ULM-c13

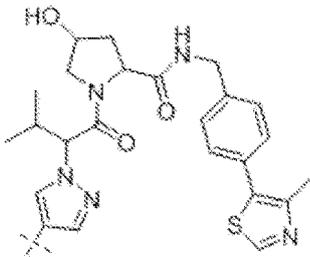


ULM-c14

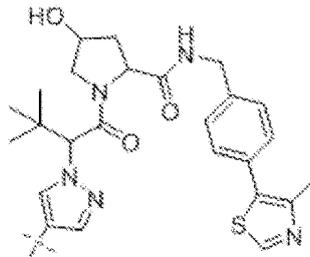


ULM-c15

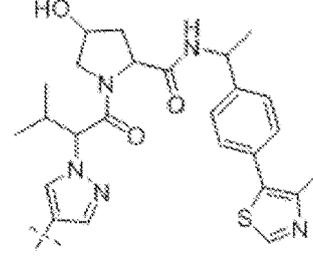
10



ULM-d1

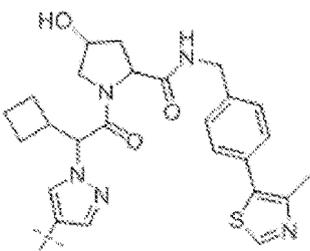


ULM-d2

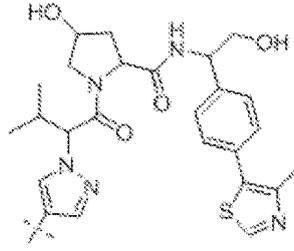


ULM-d3

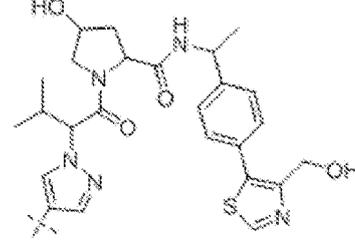
20



ULM-d4

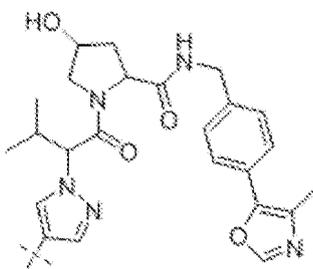


ULM-d5

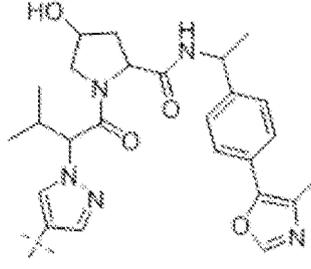


ULM-d6

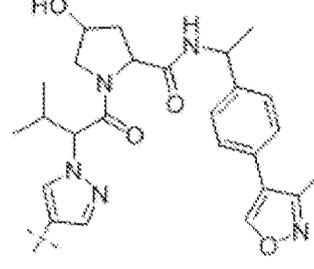
30



ULM-d7



ULM-d8



ULM-d9

40

【0605】

式中、ULM-a1～ULM-a15、ULM-b1～ULM-b12、ULM-c1～ULM-c15、およびULM-d1～ULM-d9中のフェニル環が、フッ素、低級アルキル、およびアルコキシ基で任意に置換され、式中、破線が、少なくとも1つのPTM、別のULM(ULM')、または少なくとも1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の結合部位を示す。

【0606】

一実施形態では、ULM-a1～ULM-a15、ULM-b1～ULM-b12、U

50

LM - c 1 ~ ULM - c 1 5、および ULM - d 1 ~ ULM - d 9 中のフェニル環をエステルとして官能化して、プロドラッグの一部にすることができる。

【0607】

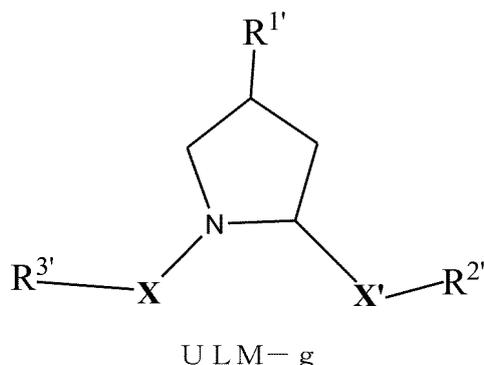
ある特定の実施形態では、ULM - a 1 ~ ULM - a 1 5、ULM - b 1 ~ ULM - b 1 2、ULM - c 1 ~ ULM - c 1 5、および ULM - d 1 ~ ULM - d 9 のピロリジン環上のヒドロキシル基は、それぞれ、エステル結合プロドラッグ部分を含む。

【0608】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかでは、ULM、および存在する場合 ULM' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基、

【0609】

【化207】



【0610】

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

ULM - g の $R^{1'}$ は、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n OH$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n SH$ 、任意に置換された $(CH_2)_n - O - (C_1 - C_6)$ アルキル基、エポキシド部分 $WCOCW$ を含有し、各 W が独立して H または $C_1 - C_3$ アルキル基である、任意に置換された $(CH_2)_n - WCOCW - (C_0 - C_6)$ アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n COOH$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n C(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(CH_2)_n NHC(O) - R_1$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n C(O) - NR_1 R_2$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n OC(O) - NR_1 R_2$ 、 $-(CH_2O)_n H$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n OC(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(CH_2)_n C(O) - O - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(CH_2O)_n COOH$ 、任意に置換された $-(OCH_2)_n O - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(CH_2O)_n C(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(OCH_2)_n NHC(O) - R_1$ 、任意に置換された $-(CH_2O)_n C(O) - NR_1 R_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n H$ 、任意に置換された $-(CH_2CH_2O)_n COOH$ 、任意に置換された $-(OCH_2CH_2)_n O - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(CH_2CH_2O)_n C(O) - (C_1 - C_6)$ アルキル、任意に置換された $-(OCH_2CH_2)_n NHC(O) - R_1$ 、任意に置換された $-(CH_2CH_2O)_n C(O) - NR_1 R_2$ 、任意に置換された $-SO_2 R_s$ 、任意に置換された $S(O)R_s$ 、 NO_2 、 CN 、またはハロゲン (F 、 Cl 、 Br 、 I 、好ましくは F または Cl) であり、

ULM - g の R_1 および R_2 が、各々独立して、 H 、または 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン基 (好ましくは、フッ素) で任意に置換されていてもよい $C_1 - C_6$ アルキル基であり、

ULM - g の R_s が、 $C_1 - C_6$ アルキル基、任意に置換されたアリーール、ヘテロアリーールもしくはヘテロ環基、または $-(CH_2)_m NR_1 R_2$ 基であり、

ULM - g の X および X' が、各々独立して、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $-S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり (好ましくは、 X および X' が、両方とも $C=O$ であり)、

ULM - g の $R^{2'}$ は、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v$

10

20

30

40

50

(SO₂)_w アルキル基、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v
 (SO₂)_w NR₁ NR₂ N 基、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR
 1)_v (SO₂)_w - アリール、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR
 1)_v (SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換された - (CH₂)_n - (C=O)_v
 NR₁ (SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u
 (NR₁)_v (SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(
 O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ NR₂ N、任意に置換された - NR¹ - (CH
 2)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ C(O)R₁ N、任意に置換され
 た - NR¹ - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アリール、任意に
 置換された - NR¹ - (CH₂)_n - アリール - ヘテロアリール、任意に置換された - N
 R¹ - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテロアリール、または
 任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - (C=O)_v NR₁ (SO₂)_w - ヘテロ環
 、任意に置換された - X^{R2'} - アルキル基、任意に置換された - X^{R2'} - アリール基
 、任意に置換された - X^{R2'} - ヘテロアリール基、任意に置換された - X^{R2'} - ヘテ
 ロ環基、任意に置換されたものであり、

ULM - g の R^{3'} は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された - (CH₂)_n
 - (O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - (CH₂)_n - C
 (O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ NR₂ N、任意に置換された - (CH₂)_n
 - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ C(O)R₁ N、任意に置換された - (
 CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - C(O)NR₁R₂、任意に置換され
 20
 た - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アリール、任意に置換され
 た - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換
 された - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換さ
 れた - NR₁ - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アルキル、任意に
 置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ NR
 2 N、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w
 - NR₁ C(O)R₁ N、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u (NR
 1)_v (SO₂)_w - アリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n - C(O)_u
 (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテロアリール、任意に置換された - NR¹ - (CH₂)_n
 - C(O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテロ環、任意に置換された - O - (CH₂)
 30
 n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アルキル、任意に置換された - O - (CH
 2)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ NR₂ N、任意に置換された -
 O - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - NR₁ C(O)R₁ N、任
 意に置換された - O - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - アリール
 、任意に置換された - O - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (SO₂)_w - ヘテ
 ロアリールまたは任意に置換された - O - (CH₂)_n - (C=O)_u (NR₁)_v (S
 O₂)_w - ヘテロ環、 - (CH₂)_n - (V)_n、 - (CH₂)_n - (V)_n、 - アルキ
 ル基、任意に置換された - (CH₂)_n - (V)_n、 - (CH₂)_n - (V)_n、 - アリ
 ール基、任意に置換された - (CH₂)_n - (V)_n、 - (CH₂)_n - (V)_n、 - ヘ
 テロアリール基、任意に置換された - (CH₂)_n - (V)_n、 - (CH₂)_n - (V)
 40
 n、 - ヘテロ環基、任意に置換された - (CH₂)_n - N(R₁) (C=O)_m、 - (
 V)_n、 - アルキル基、任意に置換された - (CH₂)_n - N(R₁) (C=O)_m、
 - (V)_n、 - アリール基、任意に置換された - (CH₂)_n - N(R₁) (C=O)
 m、 - (V)_n、 - ヘテロアリール基、任意に置換された - (CH₂)_n - N(R₁)
 (C=O)_m、 - (V)_n、 - ヘテロ環基、任意に置換された - X^{R3'} - アルキル基、
 任意に置換された - X^{R3'} - アリール基、任意に置換された - X^{R3'} - ヘテロアリー
 ル基、任意に置換された - X^{R3'} - ヘテロ環基、

ULM - g の R₁ N および R₂ N が、各々独立して、H、1個もしくは2個のヒドロキ
 シル基および最大3個のハロゲン基で任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、または任意
 に置換された - (CH₂)_n - アリール、 - (CH₂)_n - ヘテロアリール、または - (

10

20

30

40

50

$(CH_2)_n$ - ヘテロ環基であり、

ULM - g の V が、O、S または NR_1 であり、

ULM - g の R_1 が、上述のものと同じであり、

ULM - g の R^1 および R_1 が、各々独立して、H または $C_1 - C_3$ アルキル基であり、

ULM - g の X^{R^2} および X^{R^3} が、各々独立して、任意に置換された $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$ (シスもしくはトランス)、 $-(CH_2)_n-CH-CH-$ 、 $-(CH_2CH_2O)_n-$ または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基であり、式中、 X_v が、H、ハロまたは任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であり、

10

ULM - g の各 m が、独立して、0、1、2、3、4、5、6 であり、

ULM - g の各 m' が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、6 であり、

ULM - g の各 n' が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 u が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 v が、独立して、0 または 1 であり、

ULM - g の各 w が、独立して、0 または 1 であり、

PTM が ULM' でない場合、ULM - g の R^1 、 R^2 、 R^3 、 X および X' のうちのいずれか 1 つ以上が任意に修飾され、リンカー基を介して前記 PTM 基に共有結合するか、または PTM が ULM' である場合、ULM および ULM' の各々の R^1 、 R^2 、 R^3 、 X および X' のうちのいずれか 1 つ以上が任意に修飾され、直接的に、またはリンカー基を介して互いに共有結合する、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形。

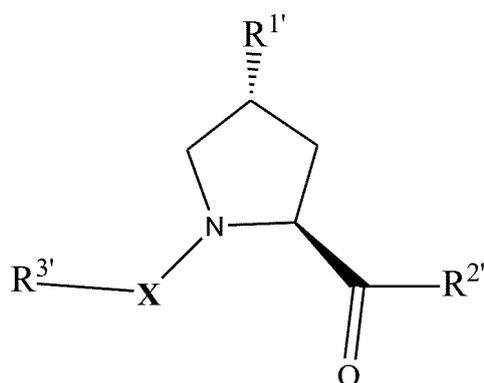
20

【0611】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかでは、ULM、および存在する場合 ULM' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であって、

【0612】

【化208】



30

ULM-h

40

【0613】

式中、

ULM - h の各 R^1 、 R^2 、および R^3 が、上記と同じであり、 X が、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $-S(O)$ 基、または $S(O)_2$ 基、より好ましくは、 $C=O$ 基であり、

PTM が ULM' でない場合、ULM - h の R^1 、 R^2 、および R^3 のうちのいずれか 1 つ以上が任意に修飾されて、PTM 基にさらに共有結合するか、または PTM が ULM' である場合、ULM および ULM' の各々の R^1 、 R^2 、 R^3 のうちのいずれか 1 つ以上が任意に修飾されて、直接もしくはリンカー基を介して互いに共有結合する、基、または

50

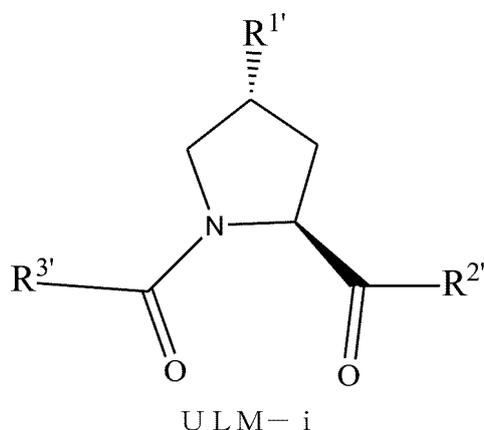
その薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、もしくは多形である。

【0614】

本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかでは、ULM、および存在する場合ULM'は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であって、

【0615】

【化209】



10

【0616】

20

式中、

PTMがULM'でない場合、ULM-IのR^{1'}、R^{2'}、およびR^{3'}のうちいずれか1つ以上が任意に修飾されて、PTM基にさらに共有結合するか、またはPTMがULM'である場合、ULMおよびULM'の各々のR^{1'}、R^{2'}、R^{3'}のうちいずれか1つ以上が任意に修飾されて、直接もしくはリンカー基を介して互いに共有結合する、基、または

その薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、もしくは多形である。

【0617】

30

本開示のさらなる好ましい態様では、ULM-g~ULM-iのR^{1'}は、好ましくは、ヒドロキシル基、または化合物が活性化合物のプロドラッグ形態を表すようにヒドロキシルもしくはカルボン酸基に代謝され得る基である。例示的な好ましいR^{1'}基としては、例えば、-(CH₂)_nOH、(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)アルキル基、-(CH₂)_nCOOH、-(CH₂O)_nH、任意に置換された-(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆アルキル)、または任意に置換された-(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆アルキル)が挙げられ、式中、nが、0または1である。R^{1'}が、カルボン酸基、ヒドロキシル基、もしくはアミン基であるか、またはそれらを含む場合、ヒドロキシル基、カルボン酸基、またはアミン(それらの各々が、任意に置換され得る)はさらに化学的に修飾されて、PTM基(ULM'基を含む)が結合されるリンカー基への共有結合を提供し得る。

40

【0618】

ULM-gおよびULM-hのXおよびX'は、存在する場合、好ましくは、C=O、C=S、-S(O)基、またはS(O)₂基、より好ましくは、C=O基である。

【0619】

ULM-g~ULM-iのR^{2'}は、好ましくは、任意に置換された-NR¹-T-アリアル(例えば、任意に置換されたNH-T-アリアルもしくは任意に置換されたN(CH₃)-T-アリアル)、任意に置換された-NR¹-T-ヘテロアリアル基(例えば、任意に置換されたNH-T-ヘテロアリアルもしくは任意に置換されたN(CH₃)-T-ヘテロアリアル)、または任意に置換された-NR¹-T-ヘテロシクリル(例えば、任意に置換されたNH-T-ヘテロシクリルもしくは任意に置換されたN(CH₃)-T

50

-ヘテロシクリル)であり、式中、 R^1 はHまたは CH_3 、好ましくはHであり、Tは、任意に置換された $-(CH_2)_n$ -基であり、メチレン基の各々は、好ましくは、ハロゲン、本明細書に別途記載されるアミノ酸側鎖、または C_1-C_3 アルキル基、好ましくは任意に置換され得る1個もしくは2個のメチル基から選択される1個または2個の置換基で任意に置換され得、nは、0~6、多くの場合0、1、2、または3、好ましくは0または1である。あるいは、Tはまた、 $-(CH_2O)_n$ -基、 $a-(OCH_2)_n$ -基、 $a-(CH_2CH_2O)_n$ -基、 $-(OCH_2CH_2)_n$ -基であり得、それらのすべての基は任意に置換されている。

【0620】

ULM-g~ULM-iの R^2 'のための好ましいアリール基としては、任意に置換されたフェニル基またはナフチル基、好ましくはフェニル基が挙げられ、式中、フェニルまたはナフチル基が、リンカー基を有するPTM(ULM'基を含む)に連結され、および/または任意にハロゲン(好ましくはFまたはCl)、アミン、モノアルキル、もしくはジアルキルアミン(好ましくはジメチルアミン)、F、Cl、OH、COOH、 C_1-C_6 アルキル、好ましくは CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、またはCN基(それらの各々が、フェニル環のオーソ、メタ、および/またはパラ位置、好ましくはパラ位置で置換され得る)で任意に置換され、任意に置換されたフェニル基(フェニル基自体が、リンカー基を有するULM'を含むPTM基に任意に連結されている)、および/またはF、Cl、OH、COOH、 CH_3 、 CF_3 、OMe、 OCF_3 、 NO_2 、もしくはCN基のうち少なくとも1つで(フェニル環のオーソ、メタ、および/またはパラ位置、好ましくはパラ位置で)置換され、任意に置換され得るナフチル基、任意に置換されたヘテロアリール、好ましくはメチル置換イソキサゾールを含む任意に置換されたイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換イソチアゾールを含む任意に置換されたイソチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたベンズイミダゾールまたはメトキシベンジルイミダゾール、任意に置換されたオキシイミダゾールまたはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換された置換ジアゾール基、メチル置換トリアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、ハロ(好ましくは、F)を含む任意に置換されたピリジン基、もしくはメチル置換ピリジン基、またはオキサピリジン基(ピリジン基が酸素によってフェニル基に結合されている場合)、任意に置換されたフラン、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたジヒドロベンゾフラン、任意に置換されたインドール、インドリジン、またはアザインドリジン(2、3、または4-アザインドリジン)、任意に置換されたキノリン、以下の化学構造に従う任意に置換された基であり、

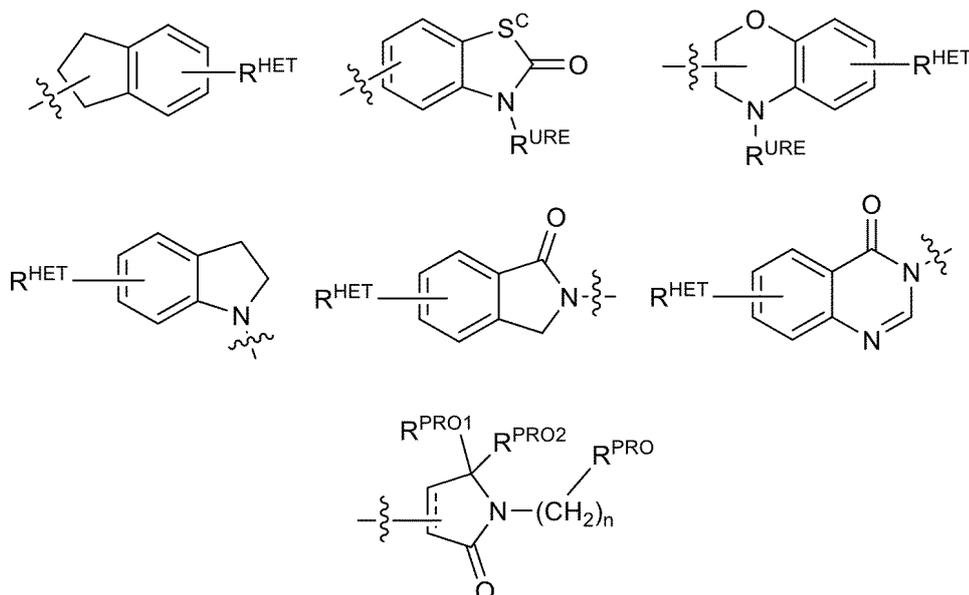
【0621】

10

20

30

【化 2 1 0】



10

【 0 6 2 2】

式中、

U L M - g ~ U L M - i の S^C が、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、または O であり、

20

U L M - g ~ U L M - i の R^{HET} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは C1 または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、 R_a が、H または $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{SS} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは F または C1）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）- $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、

30

U L M - g ~ U L M - i の R^{URE} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル（好ましくは H または $C_1 - C_3$ アルキル）、または - $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、それらの基の各々が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたフェニル基、任意に置換されたヘテロアリアル、または任意に置換されたヘテロ環、好ましくは、例えば、ペペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフランであり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{PRO} が、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ペペリジン、ペペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくは F または C1）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリアル（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリアル、もしくはヘテロ環基であり、

40

U L M - g ~ U L M - i の R^{PRO1} および R^{PRO2} が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

U L M - g ~ U L M - i の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、もしくは 6（

50

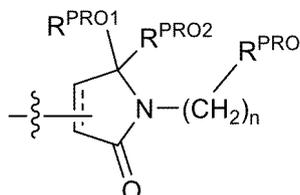
好ましくは0または1)、または任意に置換されたヘテロ環、好ましくはテトラヒドロフラン、テトラヒドロチエン、ピペリジン、ピペラジン、もしくはモルホリン(それらの基の各々が、置換された場合、好ましくはメチルまたはハロ(F、Br、Cl)で置換され、それらの基の各々が、リンカー基を介してPTM基(ULM'基を含む)に任意に結合し得る。

【0623】

ある特定の好ましい態様では、ULM-g~ULM-iの

【0624】

【化211】



10

【0625】

は、

【0626】

【化212】



20

【0627】

基であり、

式中、ULM-g~ULM-iのR^{PRO}およびnが、上記と同じである。

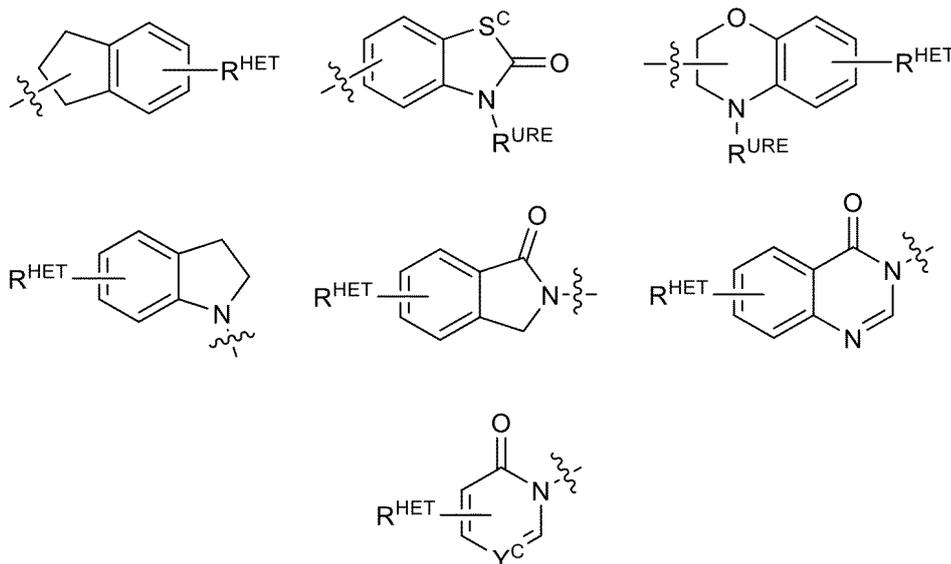
【0628】

ULM-g~ULM-iのR^{2'}のための好ましいヘテロアール基としては、任意に置換されたキノリン(これはファーマコフォアに結合し得るか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る)、任意に置換されたインドール、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン、任意に置換されたベンゾフラン(任意に置換されたベンゾフランを含む)、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたチアゾール、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたピリジン(2-、3-、または4-ピリジン)、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたピロール、任意に置換されたジアゾール、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に置換されたオキシイミダゾール、または以下の化学構造に従う基が挙げられ、

30

【0629】

【化 2 1 3】



10

【0630】

式中、

U L M - g ~ U L M - i の S^C が、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、または O であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{HET} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、U L M - g ~ U L M - i の R_a が、H または $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）であり、

20

U L M - g ~ U L M - i の R^{SS} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは F または Cl）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）- $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、

30

U L M - g ~ U L M - i の R^{URE} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル（好ましくは H または $C_1 - C_3$ アルキル）、または - $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、それらの基の各々が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、N または $C - R^{YC}$ であり、式中、 R^{YC} が、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、 R_a が、H または $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）であり、それらの基の各々が、リンカー基を介して PTM 基（U L M ' 基を含む）に任意に連結され得る。

40

【0631】

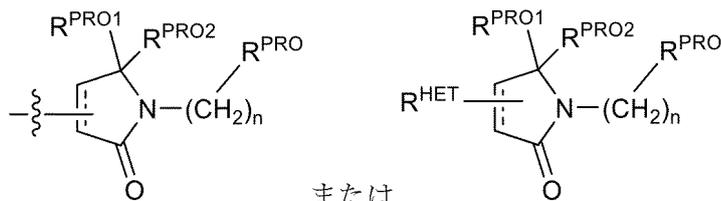
U L M - g ~ U L M - i の $R^{2'}$ のための好ましいヘテロ環基としては、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエン、テトラヒドロキノリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、オキサンまたはチアンが挙げられ、それらの基の各々は、任意に置換

50

され得るか、または以下の化学構造に従う基であり得る。

【0632】

【化214】

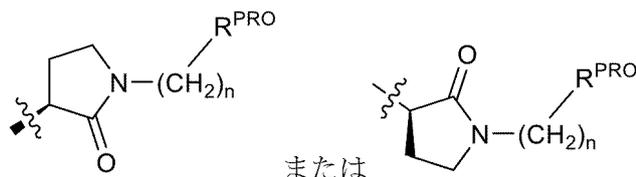


【0633】

好ましくは、

【0634】

【化215】



【0635】

基であり、

式中、

ULM-g ~ ULM-i の R^{PRO} が、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基であり、

ULM-g ~ ULM-i の R^{PRO1} および R^{PRO2} が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

ULM-g ~ ULM-i の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、もしくは6（多くの場合、0または1）であり、それらの基の各々が、リンカー基を介してPTM基（ULM'基を含む）に任意に連結し得る。

【0636】

ULM-g ~ ULM-i の好ましい R^2 置換基はまた、本明細書に開示される特定された化合物（本明細書およびそれに添付される図面において開示される特定の化合物を含む）中に見出される R^2 置換基を特異的に（かつ開示される特定の化合物に限定することなく）含む。これらの R^2 置換基の各々は、本明細書にも開示される任意の数の R^3 置換基と併せて使用され得る。

【0637】

ULM-g から ULM-i の R^3 は、好ましくは、任意に置換されたT-アリール、任意に置換されたT-ヘテロアリール、任意に置換されたT-ヘテロシクリル、任意に置換された NR^1 -T-アリール（例えば、任意に置換されたNH-T-アリール、任意に置換された $N(CH_3)$ -T-アリール、または任意に置換された $N(C_1 - C_3$ アルキル)-T-アリール）、任意に置換された $-NR^1$ -T-ヘテロアリール（例えば、任意に置換されたNH-T-ヘテロアリール、任意に置換された $N(CH_3)$ -T-アリール、または任意に置換された $N(C_1 - C_3$ アルキル)-T-ヘテロアリール）、または任意に置換された NR^1 -T-ヘテロシクリル（例えば、任意に置換されたNH-T-ヘテロシクリル、任意に置換された $N(CH_3)$ -T-ヘテロシクリル、または任意に置換された $N(C_1 - C_3$ アルキル)-T-ヘテロシクリル）であり、式中、 R^1 が、Hまたは $C_1 - C_3$ アルキル基、好ましくはHまたは CH_3 であり、Tが、任意に置換された $-(CH_2)_n$ -基であり、メチレン基のそれぞれ1つは、1個または2個の置換基で任意に置換されてもよく、好ましくは、ハロゲン、 $C_1 - C_3$ アルキル基、または本明細書に別途記載されるアミノ酸の側鎖、好ましくは任意に置換され得るメチルから選択される置換基で置換されてもよく、 n は、0 ~ 6、多くの場合0、1、2、または3、好ましくは0

10

20

30

40

50

または1である。あるいは、Tはまた、 $-(CH_2O)_n$ -基、 $-(OCH_2)_n$ -基、 $-(CH_2CH_2O)_n$ -基、 $-(OCH_2CH_2)_n$ -基であってもよく、それらの基の各々は任意に置換されている。

【0638】

ULM-g ~ ULM-i の R^{3'} のための好ましいアリール基としては、任意に置換されたフェニルまたはナフチル基、好ましくはフェニル基が挙げられ、フェニルまたはナフチル基は、リンカー基を介してPTM基 (ULM' 基を含む) に任意に連結され、かつ/あるいはハロゲン (好ましくはFまたはCl)、アミン、モノアルキル-もしくはジアルキルアミン (好ましくはジメチルアミン)、アミド基 (好ましくは $-(CH_2)_m-NR_1C(O)R_2$ 基 (式中、m、R₁、およびR₂が、上記と同じである))、ハロ (多くの場合、FまたはCl)、OH、CH₃、CF₃、OMe、OCF₃、NO₂、CN、またはS(O)₂R₅基 (R₅が、C₁-C₆アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロシクリル基、または $-(CH_2)_m(R)$ 基である) で任意に置換され、それらの各々は、フェニル環上のオーソ、メタ、および/もしくはパラ位置 (好ましくはパラ位置) で置換され得るか、またはアリール (好ましくはフェニル)、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環であり得る。好ましくは、該置換フェニル基は、任意に置換されたフェニル基 (すなわち、置換フェニル基自体が、好ましくは、F、Cl、OH、SH、COOH、CH₃、CF₃、OMe、OCF₃、NO₂、CN、またはPTM基 (ULM' 基を含む) に結合されているリンカー基のうち少なくとも1つで置換され、この置換が、フェニル環のオーソ、メタ、および/またはパラ位置、好ましくはパラ位置において起こる)、上記のようなものを含む任意に置換され得るナフチル基、任意に置換されたヘテロアリール (好ましくはメチル置換イソキサゾールを含む任意に置換されたイソキサゾール、メチル置換オキサゾールを含む任意に置換されたオキサゾール、メチル置換チアゾールを含む任意に置換されたチアゾール、メチル置換ピロールを含む任意に置換されたピロール、メチルイミダゾールを含む任意に置換されたイミダゾール、ベンジリイミダゾールもしくはメトキシベンジリイミダゾール、オキシイミダゾールもしくはメチルオキシイミダゾール、メチルジアゾール基を含む任意に置換されたジアゾール基、メチル置換トリアゾール基を含む任意に置換されたトリアゾール基、ハロ- (好ましくは、F) もしくはメチル置換ピリジン基を含むピリジン基、またはオキサピリジン基 (ここで、ピリジン基は、酸素によってフェニル基に結合されている)、または任意に置換されたヘテロ環 (テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン、ピペラジン、テトラヒドラキノリン、オキサソ、またはチアンである。アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環基の各々は、リンカー基を介してPTM基 (ULM' 基を含む) に任意に連結され得る。

【0639】

ULM-g ~ ULM-i の R^{3'} のための好ましいヘテロアリール基としては、任意に置換されたキノリン (これはファーマコフォアに結合し得るか、またはキノリン環内の任意の炭素原子上で置換され得る)、任意に置換されたインドール (ジヒドロインドールを含む)、任意に置換されたインドリジン、任意に置換されたアザインドリジン (2、3、または4-アザインドリジン)、任意に置換されたベンズイミダゾール、ベンゾジアゾール、ベンゾキソフラン、任意に置換されたイミダゾール、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたオキサゾール (好ましくはメチル置換)、任意に置換されたジアゾール、任意に置換されたトリアゾール、テトラゾール、任意に置換されたベンゾフラン、任意に置換されたチオフェン、任意に置換されたチアゾール (好ましくはメチルおよび/またはチオール置換)、任意に置換されたイソチアゾール、任意に置換されたトリアゾール (好ましくはメチル基、トリイソプロピルシリル基、任意に置換された $-(CH_2)_m-O-C_1-C_6$ アルキル基、または任意に置換された $-(CH_2)_m-C(O)-O-C_1-C_6$ アルキル基で置換された1、2、3-トリアゾール)、任意に置換されたピリジン (2-、3、または4-ピリジン)、または以下の化学構造に従う基が挙げられ、

【0640】

10

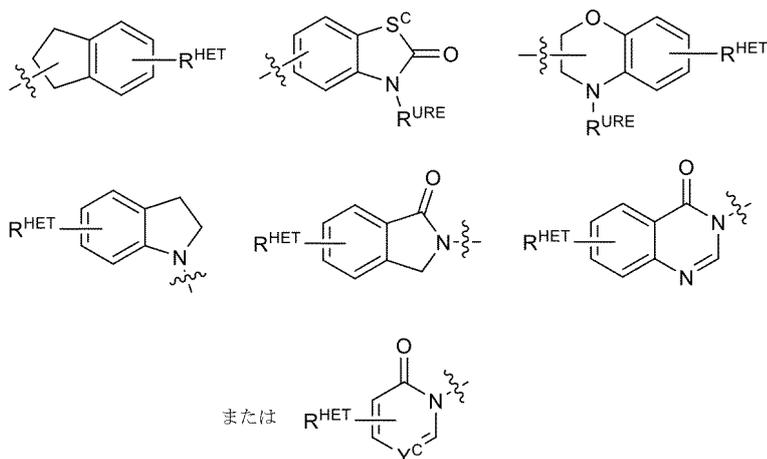
20

30

40

50

【化 2 1 6】



10

【0641】

式中、

U L M - g ~ U L M - i の S^C が、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、または O であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{HET} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、 R_a が、H または $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）であり、

20

U L M - g ~ U L M - i の R^{SS} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは F または Cl）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）- $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、

30

U L M - g ~ U L M - i の R^{URE} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル（好ましくは H または $C_1 - C_3$ アルキル）、または - $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル) であり、それらの基の各々が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、N または $C - R^{YC}$ であり、式中、 R^{YC} が、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、 R_a が、H または $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）である。該ヘテロアリール基の各々は、リンカーを介して PTM 基（U L M' 基を含む）に任意に連結 / 結合され得る。

40

【0642】

U L M - g ~ U L M - i の R^3 のための好ましいヘテロ環基としては、テトラヒドロキノリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、オキサソおよびチアソが挙げられ、それらの各々は、任意に置換され得るか、または以下の化学構造に従う基であり得る。

【0643】

50

【化 2 1 7】



【 0 6 4 4】

、好ましくは、

【 0 6 4 5】

【化 2 1 8】



【 0 6 4 6】

基であり、

式中、

U L M - g ~ U L M - i の $R^{P R O}$ が、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、(各々が、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはFまたはCl)、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール(フェニルまたはナブチル)、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環基であり、

U L M - g ~ U L M - i の $R^{P R O 1}$ および $R^{P R O 2}$ が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

U L M - g ~ U L M - i の各 n が、0、1、2、3、4、5、もしくは6(好ましくは0または1)であり、該ヘテロ環基の各々が、リンカー基を介してPTM基(U L M' 基を含む)に任意に連結/結合し得る。

【 0 6 4 7】

U L M - g ~ U L M - i の好ましい R^3 置換基はまた、本明細書に開示される特定された化合物(本明細書およびそれに添付される図面において開示される特定の化合物を含む)中に見出される R^3 置換基を特異的に(かつ開示される特定の化合物に限定することなく)含む。これらの R^3 置換基の各々は、本明細書にも開示される任意の数の R^2 置換基と併せて使用され得る。

【 0 6 4 8】

ある特定の代替的な好ましい実施形態では、U L M - g ~ U L M - i の R^2 は、任意に置換された $-N R_1 - X^{R 2}$ - アルキル基、 $-N R_1 - X^{R 2}$ - アリール基、任意に置換された $-N R_1 - X^{R 2}$ - H E T、任意に置換された $-N R_1 - X^{R 2}$ - アリール - H E T、または任意に置換された $-N R_1 - X^{R 2}$ - H E T - アリールであり、

式中、

U L M - g ~ U L M - i の R_1 が、H、または $C_1 - C_3$ アルキル基(好ましくはH)

であり、

U L M - g ~ U L M - i の $X^{R 2}$ が、任意に置換された $-(C H_2)_n -$ 、 $-(C H_2)_n - C H(X_v) = C H(X_v) -$ (cis または trans)、 $-(C H_2)_n - C H C H -$ 、 $-(C H_2 C H_2 O)_n -$ 、または $C_3 - C_6$ シクロアルキル基であり、

U L M - g ~ U L M - i の X_v が、H、ハロ、または1個もしくは2個のヒドロキシル

10

20

30

40

50

基または最大3個のハロゲン基で任意に置換されたC₁ - C₃アルキル基であり、

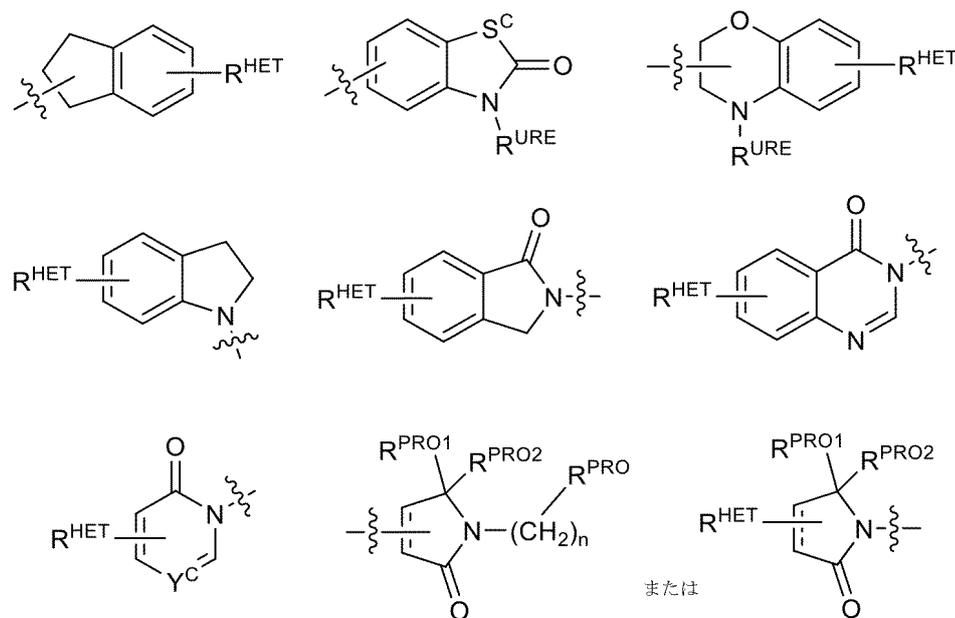
U L M - g ~ U L M - i のアルキルが、任意に置換されたC₁ - C₁₀アルキル（好ましくはC₁ - C₆アルキル）基（ある特定の好ましい実施形態では、アルキル基は、ハロ基、多くの場合、ClまたはBrで末端キャップされる）であり、

U L M - g ~ U L M - i のアリールが、任意に置換されたフェニルまたはナフチル基（好ましくは、フェニル基）であり、

U L M - g ~ U L M - i のH E T が、任意に置換されたオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ペリジン、ペラジン、モルホリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、キノリン（置換されている場合、各々が好ましくはC₁ - C₃アルキル基、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはFまたはClで置換されている）、または以下の化学構造に従う基であり、

【0649】

【化219】



【0650】

U L M - g ~ U L M - i のS^cが、CHR^{SS}、NR^{URE}、またはOであり、

U L M - g ~ U L M - i のR^{HET}が、H、CN、NO₂、ハロ（好ましくはClまたはF）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）C₁ - C₆アルキル（例えば、CF₃）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - C - C - R_aであり、式中、R_aが、HまたはC₁ - C₆アルキル基（好ましくはC₁ - C₃アルキル）であり、

U L M - g ~ U L M - i のR^{SS}が、H、CN、NO₂、ハロ（好ましくはFまたはCl）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）C₁ - C₆アルキル、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆アルキル）、または任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）- C (O) (C₁ - C₆アルキル)であり、

U L M - g ~ U L M - i のR^{URE}が、H、C₁ - C₆アルキル（好ましくはHまたはC₁ - C₃アルキル）、または - C (O) (C₁ - C₆アルキル)であり、それらの基の各々が、1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン、好ましくはフッ

10

20

30

40

50

素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、N または C - R^{Y C} であり、式中、R^{Y C} が、H、OH、CN、NO₂、ハロ（好ましくは Cl または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）C₁ - C₆ アルキル（例えば、CF₃）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - C₁ - C₃ - R_a であり、式中、R_a が、H または C₁ - C₆ アルキル基（好ましくは C₁ - C₃ アルキル）である。

【0651】

U L M - g ~ U L M - i の R^{P R O} が、H、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくは C₁ - C₃ アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくは F または Cl）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナブチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環基であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{P R O 1} および R^{P R O 2} が、各々独立して、H、任意に置換された C₁ - C₃ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

U L M - g ~ U L M - i の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、または 6（好ましくは 0 または 1）である。

【0652】

該基の各々は、リンカーを介して P T M 基（U L M' 基を含む）に任意に連結 / 結合され得る。

【0653】

本開示のある特定の代替的な好ましい実施形態では、U L M - g ~ U L M - i の R^{S 3'} は、任意に置換された - (CH₂)_n - (V)_n - (CH₂)_n - (V)_n - R^{S 3} 基、任意に置換された - (CH₂)_n - N(R₁) (C=O)_m - (V)_n - R^{S 3'} 基、任意に置換された - X^{R 3'} - アルキル基、任意に置換された - X^{R 3'} - アリール基、任意に置換された - X^{R 3'} - H E T 基、任意に置換された - X^{R 3'} - アリール - H E T 基、または任意に置換された - X^{R 3'} - H E T - アリール基であり、

式中、R^{S 3'} が、任意に置換されたアルキル基（C₁ - C₁₀、好ましくは C₁ - C₆ アルキル）、任意に置換されたアリール基、または H E T 基であり、

R₁ が、H または C₁ - C₃ アルキル基（好ましくは H）であり、

V が、O、S、または NR₁ であり、

X^{R 3'} が、- (CH₂)_n -、- (CH₂CH₂O)_n -、- (CH₂)_n - CH(X_v) = CH(X_v) - (cis または trans)、- (CH₂)_n - CH₂ - CH₂ -、または C₃ - C₆ シクロアルキル基であり、すべてが任意に置換され、

X_v が、H、ハロ、または 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン基で任意に置換された C₁ - C₃ アルキル基であり、

アルキルが、任意に置換された C₁ - C₁₀ アルキル（好ましくは C₁ - C₆ アルキル）基（ある特定の好ましい実施形態では、アルキル基は、ハロ基、多くの場合、Cl または Br で末端キャップされる）であり、

アリールが、任意に置換されたフェニルまたはナブチル基（好ましくは、フェニル基）であり、

H E T が、任意に置換されたオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン

10

20

30

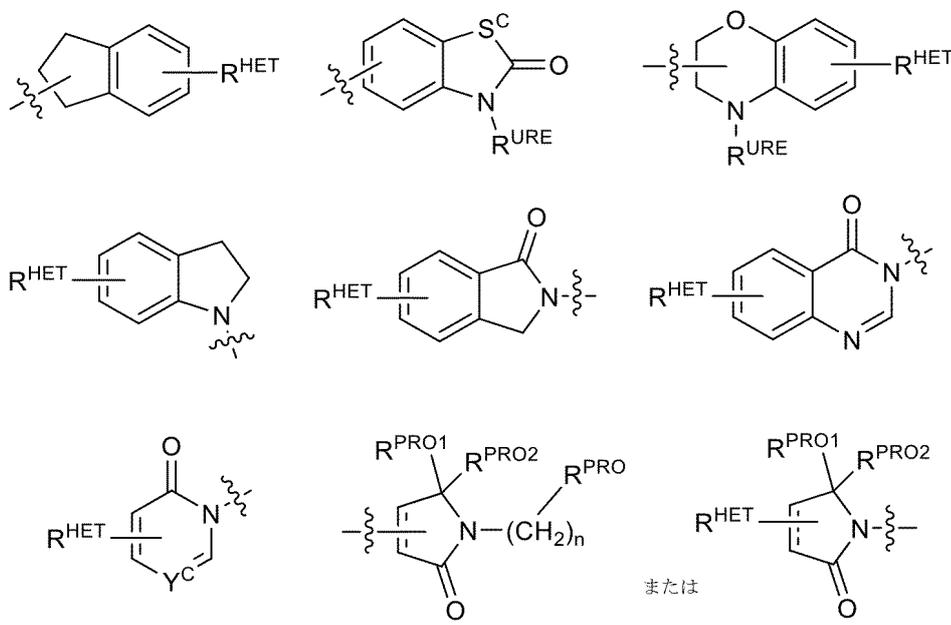
40

50

、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、キノリン（置換されている場合、各々が好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル基、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはFまたはClで置換されている）、または以下の化学構造に従う基であり、

【0654】

【化220】



10

20

【0655】

U L M - g ~ U L M - i の S^C が、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、またはOであり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{HET} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくはClまたはF）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - $C - C - R_a$ であり、式中、 R_a が、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）であり、

30

U L M - g ~ U L M - i の R^{SS} が、H、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくはFまたはCl）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）- $C(O)(C_1 - C_6$ アルキル)であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{URE} が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル（好ましくはHまたは $C_1 - C_3$ アルキル）、または - $C(O)(C_0 - C_6$ アルキル)であり、それらの基の各々が、1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

40

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、Nまたは $C - R^{YC}$ であり、式中、 R^{YC} が、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくはClまたはF）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された）O（ $C_1 - C_6$ アルキル）、または任意に

50

置換されたアセチレン基 - C₂ - R_a であり、式中、R_a が、H または C₁ - C₆ アルキル基（好ましくは C₁ - C₃ アルキル）である。

【0656】

U L M - g ~ U L M - i の R^{P R O} が、H、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、またはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、（各々が、好ましくは C₁ - C₃ アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくは F または Cl）、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール（フェニルまたはナプチル）、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環基であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{P R O 1} および R^{P R O 2} が、各々独立して、H、任意に置換された C₁ - C₃ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

U L M - g ~ U L M - i の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、または 6（好ましくは 0 または 1）であり、

U L M - g ~ U L M - i の各 m' が、0 または 1 であり、

U L M - g ~ U L M - i の各 n' が、0 または 1 であり、

式中、該化合物、好ましくはアルキル、アリール、または H e t 基の各々が、リンカーを介して P T M 基（U L M' 基を含む）に任意に連結 / 結合されている。

【0657】

代替的な実施形態では、U L M - g ~ U L M - i の R³ は、- (C H₂)_n - アリール、- (C H₂ C H₂ O)_n - アリール、- (C H₂)_n - H E T、または - (C H₂ C H₂ O)_n - H E T であり、
式中、

U L M - g ~ U L M - i の該アリールが、1 個または 2 個の置換基で任意に置換されたフェニルであり、該置換基（複数可）が、好ましくは、- (C H₂)_n O H、C₁ - C₆ アルキル（それ自体がさらに C N で任意に置換されている）、ハロ（最大 3 個のハロ基）、O H、- (C H₂)_n O (C₁ - C₆) アルキル、アミン、モノ - またはジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミンから選択され、アミン上のアルキル基が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ（好ましくは F、Cl）基で任意に置換されているか、あるいは

U L M - g ~ U L M - i の該アリール基が、- (C H₂)_n O H、- (C H₂)_n - O - (C₁ - C₆) アルキル、- (C H₂)_n - O - (C H₂)_n - (C₁ - C₆) アルキル、- (C H₂)_n - C (O) (C₀ - C₆) アルキル、- (C H₂)_n - C (O) O (C₀ - C₆) アルキル、- (C H₂)_n - O C (O) (C₀ - C₆) アルキル、アミン、モノ - またはジ - (C₁ - C₆ アルキル) アミンで置換され、アミン上のアルキル基が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ（好ましくは F、Cl）基で任意に置換され、C N、N O₂、任意に置換された - (C H₂)_n - (V)_m - C H₂)_n - (V)_m - (C₁ - C₆) アルキル基、- (V)_m - (C H₂ C H₂ O)_n - R^{P E G} 基であって、式中、V が、O、S、または N R₁ であり、R₁ が、H または C₁ - C₃ アルキル基（好ましくは H）であり、R^{P E G} が、H、または任意に置換された C₁ - C₆ アルキル基（カルボキシル基で任意に置換されることを含む）であるか、あるいは

U L M - g ~ U L M - i の該アリール基が、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される、ヘテロアリールを含むヘテロ環で任意に置換されているか、（置換されている場合、各々が好ましくは C₁ - C₃ アルキル基、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくは F または Cl

10

20

30

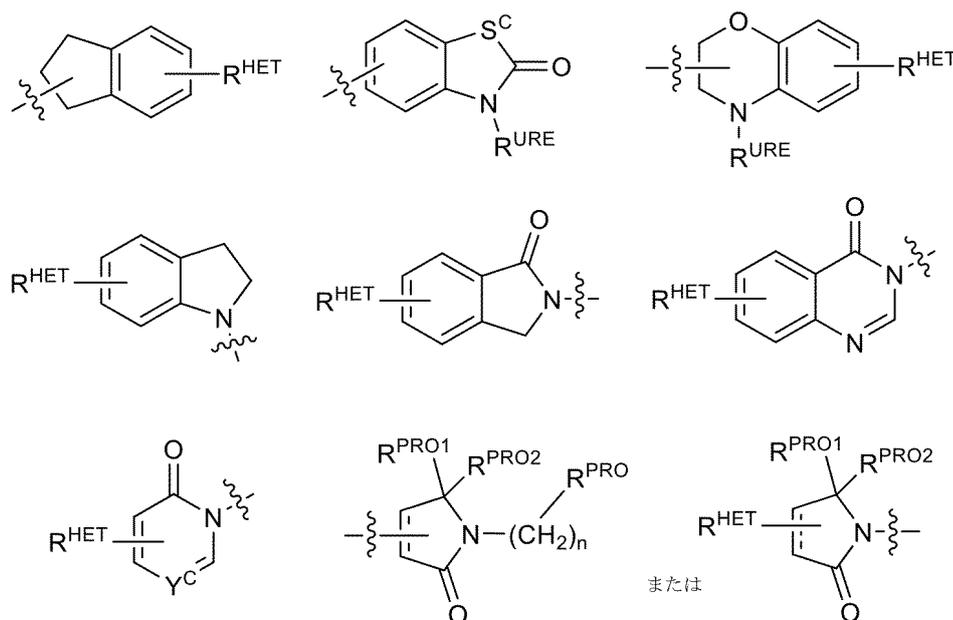
40

50

で置換されている)、または以下の化学構造に従う基であり、

【0658】

【化221】



10

20

【0659】

U L M - g ~ U L M - i の S^C が、C H R^{S S}、N R^{U R E}、または O であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{H E T} が、H、C N、N O₂、ハロ（好ましくは C l または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）C₁ - C₆ アルキル（例えば、C F₃）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - C C - R_a であり、式中、R_a が、H または C₁ - C₆ アルキル基（好ましくは C₁ - C₃ アルキル）であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{S S} が、H、C N、N O₂、ハロ（好ましくは F または C l）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）C₁ - C₆ アルキル、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆ アルキル）、または任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）- C（O）（C₁ - C₆ アルキル）であり、

U L M - g ~ U L M - i の R^{U R E} が、H、C₁ - C₆ アルキル（好ましくは H または C₁ - C₃ アルキル）、または - C（O）（C₀ - C₆ アルキル）であり、それらの基の各々が、1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、N または C - R^{Y C} であり、式中、R^{Y C} が、H、O H、C N、N O₂、ハロ（好ましくは C l または F）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）C₁ - C₆ アルキル（例えば、C F₃）、任意に置換された（好ましくは 1 個もしくは 2 個のヒドロキシル基または最大 3 個のハロ基で置換された）O（C₁ - C₆ アルキル）、または任意に置換されたアセチレン基 - C C - R_a であり、式中、R_a が、H または C₁ - C₆ アルキル基（好ましくは C₁ - C₃ アルキル）である。

【0660】

U L M - g ~ U L M - i の R^{P R O} が、H、任意に置換された C₁ - C₆ アルキル、ま

30

40

50

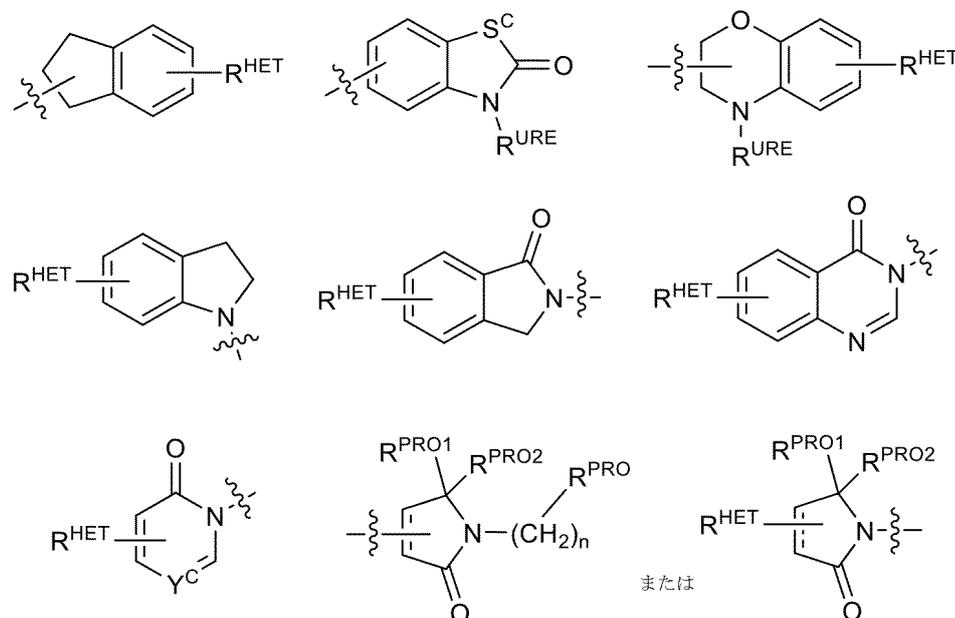
たはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリン、(各々が、好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル基で置換され、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはFまたはCl)、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジンからなる群から選択される任意に置換されたアリール(フェニルまたはナフチル)、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環基であり、

ULM-g ~ ULM-iの R^{PRO1} および R^{PRO2} が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

ULM-g ~ ULM-iのHETが、好ましくはオキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ジアゾール、オキシイミダゾール、ピロール、ピロリジン、フラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チエン、ジヒドロチエン、テトラヒドロチエン、ピリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、キノリンであり、(各々が好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル基、好ましくはメチルまたはハロ基、好ましくはFまたはClで置換されている)、ベンゾフラン、インドール、インドリジン、アザインドリジン、または以下の化学構造に従う基であり、

【0661】

【化222】



【0662】

ULM-g ~ ULM-iの S^C が、 CHR^{SS} 、 NR^{URE} 、またはOであり、

ULM-g ~ ULM-iの R^{HET} が、H、CN、 NO_2 、ハロ(好ましくはClまたはF)、任意に置換された(好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された) $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、 CF_3)、任意に置換された(好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された)O($C_1 - C_6$ アルキル)、または任意に置換されたアセチレン基- $C \equiv C - R_a$ であり、式中、 R_a が、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキル基(好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル)であり、

ULM-g ~ ULM-iの R^{SS} が、H、CN、 NO_2 、ハロ(好ましくはFまたはCl)、任意に置換された(好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された) $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された(好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された)O($C_1 - C_6$ アルキル)、または任意に置換された(好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された)-C(O)($C_1 - C_6$ アルキル)であり、

U L M - g ~ U L M - i の $R^{U R E}$ が、H、 $C_1 - C_6$ アルキル（好ましくはHまたは $C_1 - C_3$ アルキル）、または $-C(O)(C_0 - C_6$ アルキル)であり、それらの基の各々が、1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン、好ましくはフッ素基で任意に置換されるか、または任意に置換されたヘテロ環、例えば、ピペリジン、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジンであり、それらの各々が、任意に置換され、

U L M - g ~ U L M - i の Y^C が、Nまたは $C - R^{Y C}$ であり、式中、 $R^{Y C}$ が、H、OH、CN、 NO_2 、ハロ（好ましくはClまたはF）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された） $C_1 - C_6$ アルキル（例えば、 CF_3 ）、任意に置換された（好ましくは1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロ基で置換された） $O(C_1 - C_6$ アルキル)、または任意に置換されたアセチレン基 $-C \equiv C - R_a$ であり、式中、 R_a が、Hまたは $C_1 - C_6$ アルキル基（好ましくは $C_1 - C_3$ アルキル）である。

【0663】

U L M - g ~ U L M - i の $R^{P R O}$ が、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、または任意に置換されたアリール、ヘテロアリール、もしくはヘテロ環基であり、

U L M - g ~ U L M - i の $R^{P R O 1}$ および $R^{P R O 2}$ が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_3$ アルキル基であるか、または一緒になってケト基を形成し、

U L M - g ~ U L M - i の各 m' が、独立して、0または1であり、

U L M - g ~ U L M - i の各 n が、独立して、0、1、2、3、4、5、または6（好ましくは0、または1）であり、

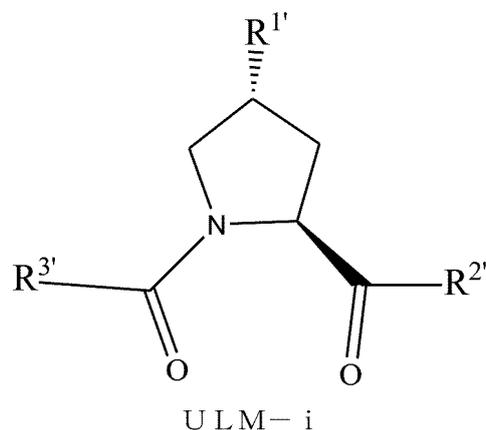
式中、該化合物、好ましくは該アリールまたはHET基の各々が、リンカー基を介してPTM基（U L M'基を含む）に任意に連結/結合されている。

【0664】

さらに追加の実施形態では、好ましい化合物としては、以下の化学構造に従う化合物であって、

【0665】

【化223】



【0666】

式中、

U L M - i の $R^{1'}$ が、OH、または患者もしくは対象においてOHに代謝される基であり、

U L M - i の $R^{2'}$ が、 $-NH - CH_2 -$ アリール - HET（好ましくは、メチル置換チアゾールに直接結合したフェニル）であり、

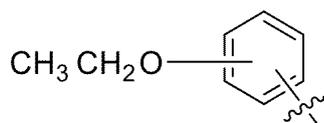
U L M - i の $R^{3'}$ が、 $-CHR^{C R 3'} - NH - C(O) - R^{3 P 1}$ 基または $-CHR^{C R 3'} - R^{3 P 2}$ 基であり、

U L M - i の $R^{C R 3'}$ が、 $C_1 - C_4$ アルキル基、好ましくはメチル、イソプロピル、またはtert-ブチルであり、

U L M - i の $R^{3 P 1}$ が、 $C_1 - C_3$ アルキル（好ましくはメチル）、任意に置換されたオキセタン基（好ましくはメチル置換）、 $-(CH_2)_n OCH_3$ 基（式中、 n が、1 または 2（好ましくは 2）である）、または

【0667】

【化224】



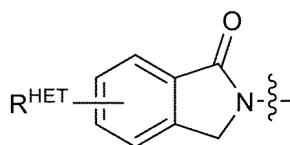
【0668】

基（エチルエーテル基が、好ましくはフェニル部分上でメタ置換されている）、ホルホリノ基（2または3位でカルボニルに結合された）であり、

U L M - i の $R^{3 P 2}$ が、

【0669】

【化225】



【0670】

基であり、

U L M - i のアリールが、フェニルであり、

U L M - i の H E T が、任意に置換されたチアゾールまたはイソチアゾールであり、

U L M - i の $R^{H E T}$ が、H またはハロ基（好ましくは H）である、化合物、

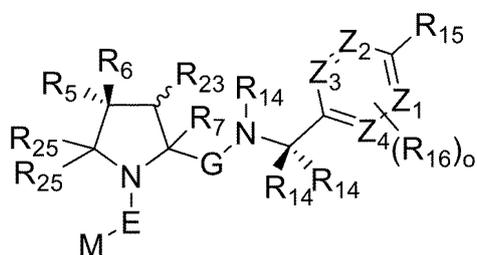
またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形が挙げられ、該化合物の各々は、リンカー基を介して P T M 基（U L M ' 基を含む）に任意に連結されている。

【0671】

ある特定の態様では、ユビキチン E 3 リガーゼ結合部分（U L M）を含む二官能性化合物であって、U L M が、以下の化学構造に従う基であり、

【0672】

【化226】



U L M - j

【0673】

式中、

U L M - i の各 R_5 および R_6 が、独立して、OH、SH、もしくは任意に置換されたアルキルであるか、または R_5 、 R_6 、およびそれらが結合している炭素原子が、カルボニルを形成し、

U L M - j の R_7 が、H、または任意に置換されたアルキルであり、

U L M - j の E が、結合、 $C=O$ 、または $C=S$ であり、

U L M - j の G が、結合、任意に置換されたアルキル、 $-COOH$ 、または $C=J$ であり、

、

10

20

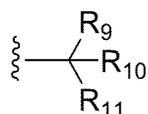
30

40

50

U L M - j の J が、O または N - R₈ であり、
 U L M - j の R₈ が、H、C N、任意に置換されたアルキル、または任意に置換されたアルコキシであり、
 U L M - j の M が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロ環、または

【0674】
 【化227】



10

【0675】

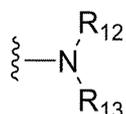
であり、

U L M - j の各 R₉ および R₁₀ が、独立して、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたチオアルキル、U L M に結合されたジスルフィド、任意に置換されたヘテロアリール、もしくは八口アルキルであるか、または R₉、R₁₀、およびそれらが結合している炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

U L M - j の R₁₁ が、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、または

20

【0676】
 【化228】



【0677】

であり、

U L M - j の R₁₂ が、H、または任意に置換されたアルキルであり、

U L M - j の R₁₃ が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された（シクロアルキル）アルキルカルボニル、任意に置換されたアラキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された（ヘテロシクリル）カルボニル、または任意に置換されたアラキル、任意に置換された（オキソアルキル）カルバメートであり、

30

U L M - j の各 R₁₄ が、独立して、H、八口アルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアルキルまたは任意に置換されたヘテロシクロアルキルであり、

U L M - j の R₁₅ が、H、C N、任意に置換されたヘテロアリール、八口アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルコキシ、または任意に置換されたヘテロシクリルであり、

U L M - j の各 R₁₆ が、独立して、八口、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、C N、または任意に置換された八口アルコキシであり、

40

U L M - j の各 R₂₅ が、独立して、H、もしくは任意に置換されたアルキルであるか、または両方の R₂₅ 基が一緒になって、オキソもしくは任意に置換されたシクロアルキル基を形成することができ、

U L M - j の R₂₃ が、H または O H であり、

U L M - j の Z₁、Z₂、Z₃、および Z₄ が、独立して、C または N であり、

U L M - j の o が、0、1、2、3、または 4 である、二官能性化合物またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形である。

【0678】

U L M - j の G が、C = J である、ある特定の実施形態では、J は、O であり、R₇ は

50

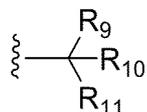
、Hであり、各 R_{1-4} は、Hであり、oは、0である。

【0679】

ULM - j の G が、C = J である、ある特定の実施形態では、J は、O であり、 R_7 は、H であり、各 R_{1-4} は、H であり、 R_{15} は、任意に置換されたヘテロアリアルであり、o は、0 である。他の事例では、E は、C = O であり、M は、

【0680】

【化229】



10

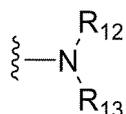
【0681】

である。

ULM - j の E が、C = O である、ある特定の実施形態では、 R_{11} は、任意に置換されたヘテロ環または

【0682】

【化230】



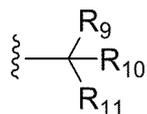
20

【0683】

であり、M は、

【0684】

【化231】



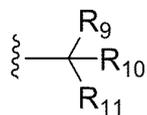
【0685】

である。

ULM - j の E が、C = O である、ある特定の実施形態では、M は

【0686】

【化232】



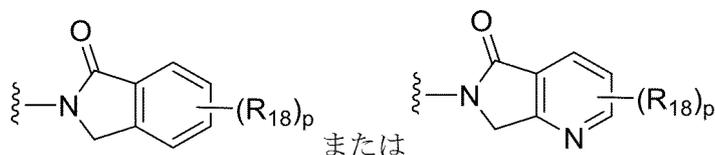
30

【0687】

であり、 R_{11} は

【0688】

【化233】



40

【0689】

であり、各 R_{1-8} は、独立してハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、またはハロアルコキシであり、p は、0、1、2、3、

50

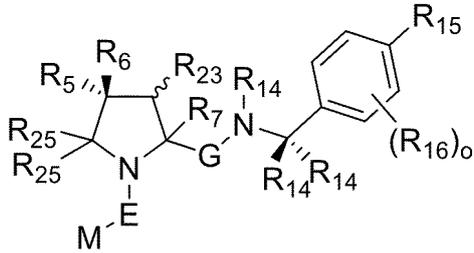
または 4 である。

【0690】

ある特定の実施形態では、ULM、および存在する場合 ULM' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【0691】

【化234】



ULM-k

10

【0692】

式中、

ULM-k の G が、C = J であり、J が、O であり、

ULM-k の R₇ が、H であり、

ULM-k の各 R₁₄ が、H であり、

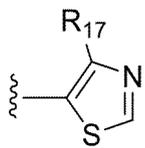
ULM-k の o が、0 であり、

ULM-k の R₁₅ が、

20

【0693】

【化235】



【0694】

であり、

ULM-k の R₁₇ が、H、ハロ、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルケニル、およびハロアルキルである。

30

【0695】

他の事例では、ULM-k の R₁₇ は、アルキル（例えば、メチル）またはシクロアルキル（例えば、シクロプロピル）である。

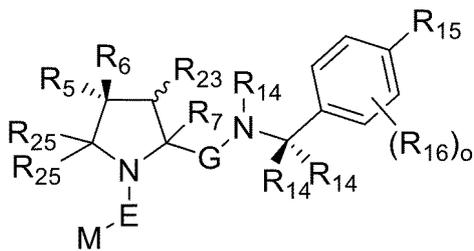
【0696】

他の実施形態では、ULM、および存在する場合 ULM' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【0697】

【化236】

40



【0698】

式中、

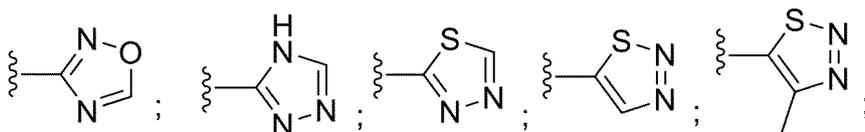
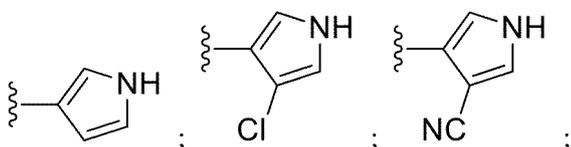
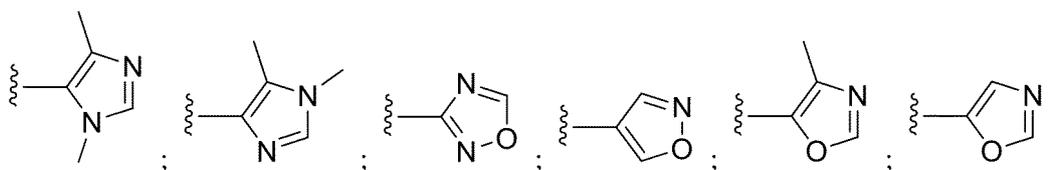
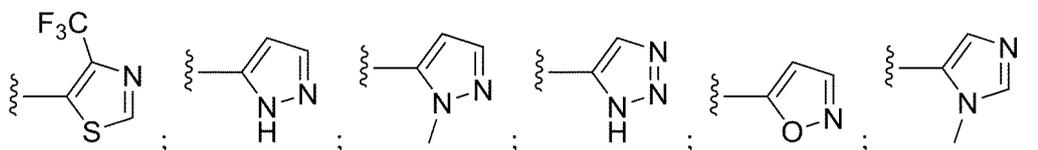
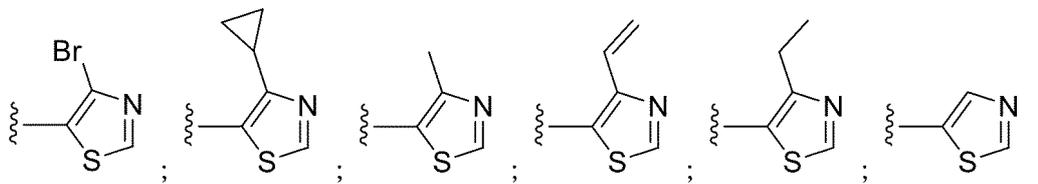
ULM-k の G が、C = J であり、J が、O であり、

50

U L M - k の R₇ が、H であり、
 U L M - k の各 R₁₋₄ が、H であり、
 U L M - k の o が、0 であり、
 U L M - k の R₁₋₅ は、以下、

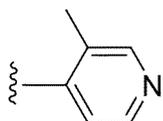
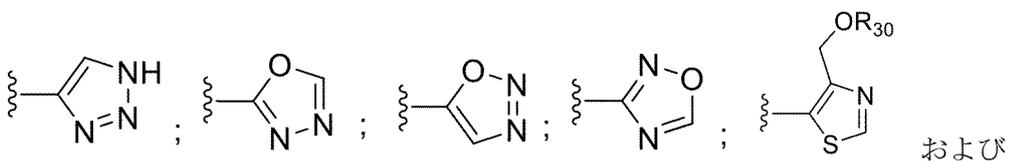
【 0 6 9 9 】

【 化 2 3 7 - 1 】



【 0 7 0 0 】

【 化 2 3 7 - 2 】



【 0 7 0 1 】

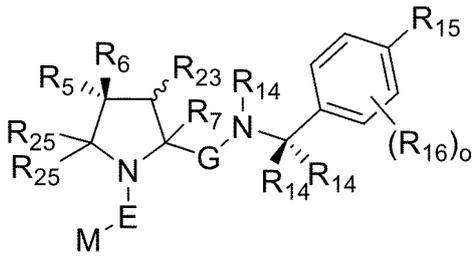
からなる群から選択され、式中、U L M - k の R₃₀ は、H、または任意に置換されたアルキルである。

【 0 7 0 2 】

他の実施形態では、U L M、および存在する場合 U L M ' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【 0 7 0 3 】

【化238】



ULM-k

10

【0704】

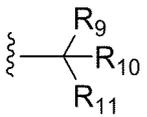
式中、

ULM-kのEが、C=Oであり、

ULM-kのMが、

【0705】

【化239】



20

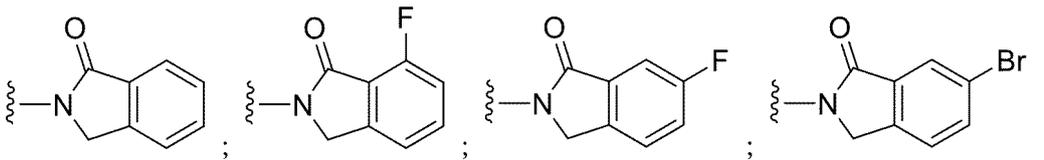
【0706】

であり、

ULM-kのR₁₁は、以下、からなる群から選択される。

【0707】

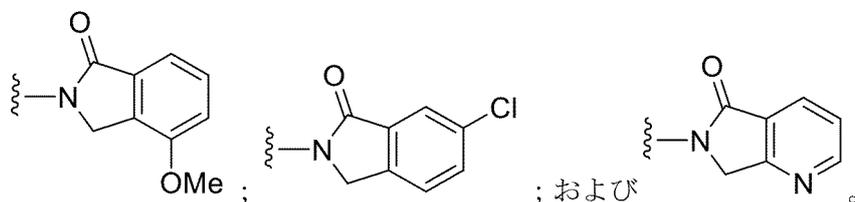
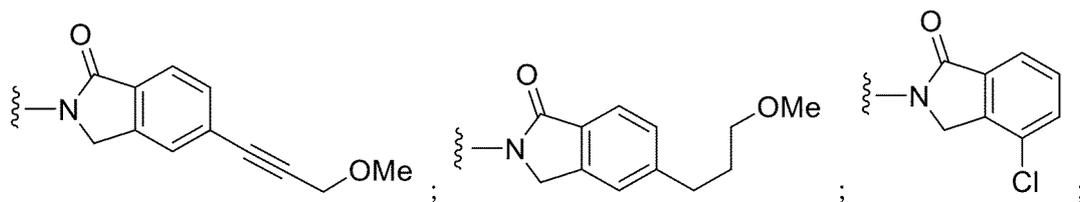
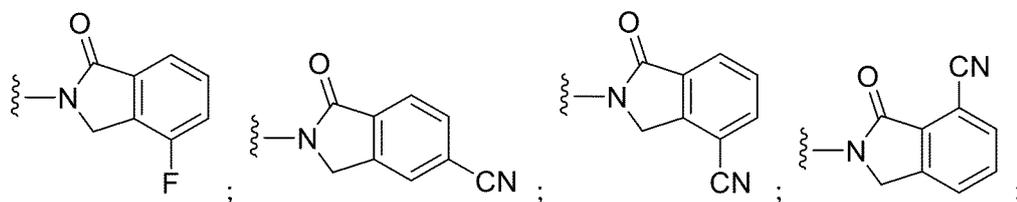
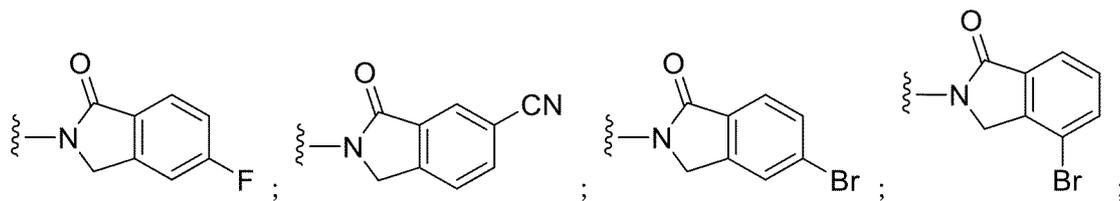
【化240-1】



30

【0708】

【化240-2】

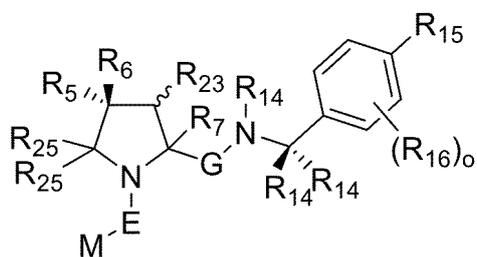


【0709】

さらに他の実施形態では、以下の化学構造の化合物であり、

【0710】

【化241】



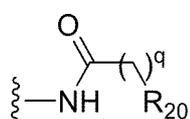
ULM-k

【0711】

式中、ULM-kのEが、C=Oであり、
ULM-kのR₁₁が、

【0712】

【化242】



【0713】

であり、
ULM-kのMが、

10

20

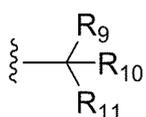
30

40

50

【 0 7 1 4 】

【 化 2 4 3 】



【 0 7 1 5 】

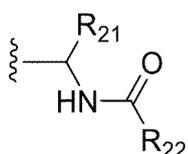
であり、

U L M - k の q が、 1 または 2 であり、

U L M - k の R₂₀ が、 H、 任意に置換されたアルキル、 任意に置換されたシクロアルキル、 任意に置換されたアリール、 または 10

【 0 7 1 6 】

【 化 2 4 4 】



【 0 7 1 7 】

であり、

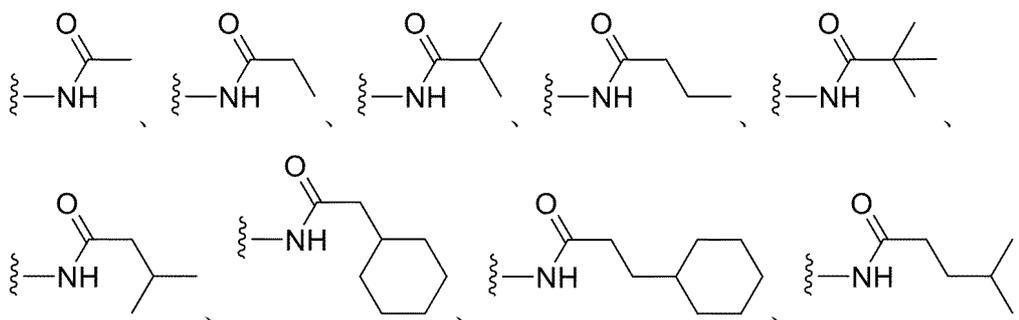
U L M - k の R₂₁ が、 H または 任意に置換されたアルキルであり、U L M - k の R₂₂ が、 H、 任意に置換されたアルキル、 任意に置換されたアルコキシ、 または ハロアルキルである。 20

【 0 7 1 8 】

本明細書に記載される任意の実施形態では、 U L M - j または U L M - k の R₁₁ は、 以下からなる群から選択される。

【 0 7 1 9 】

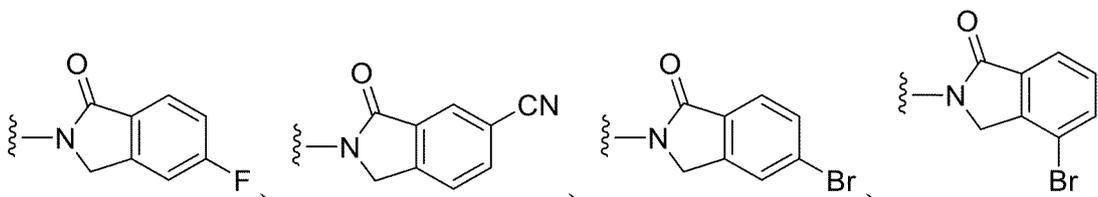
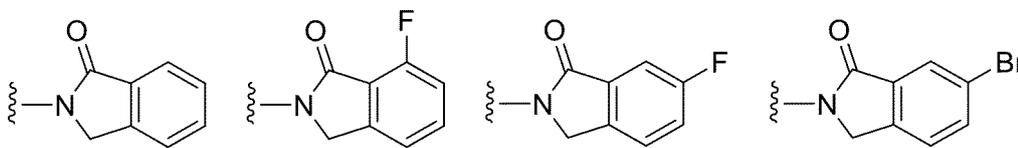
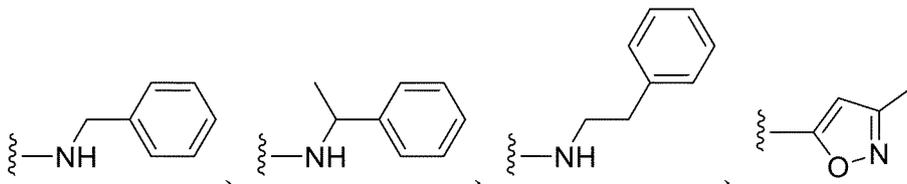
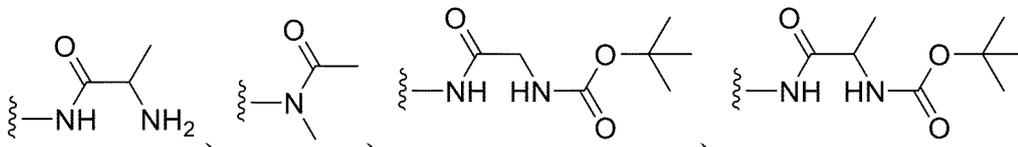
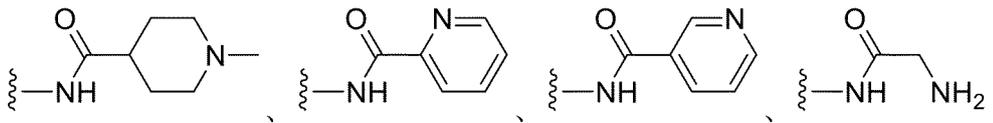
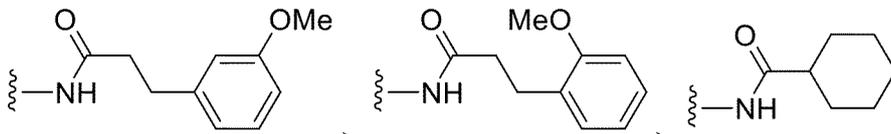
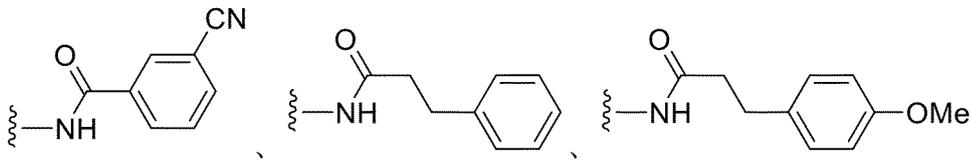
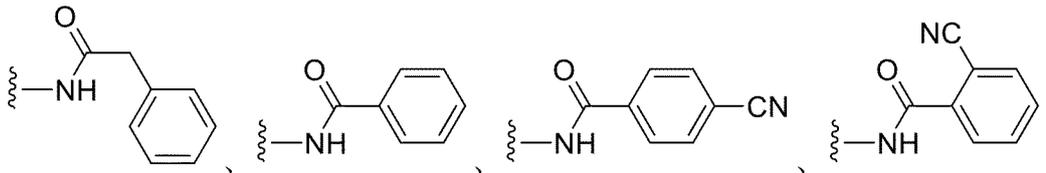
【 化 2 4 5 - 1 】



30

【 0 7 2 0 】

【化 2 4 5 - 2】



【 0 7 2 1 】

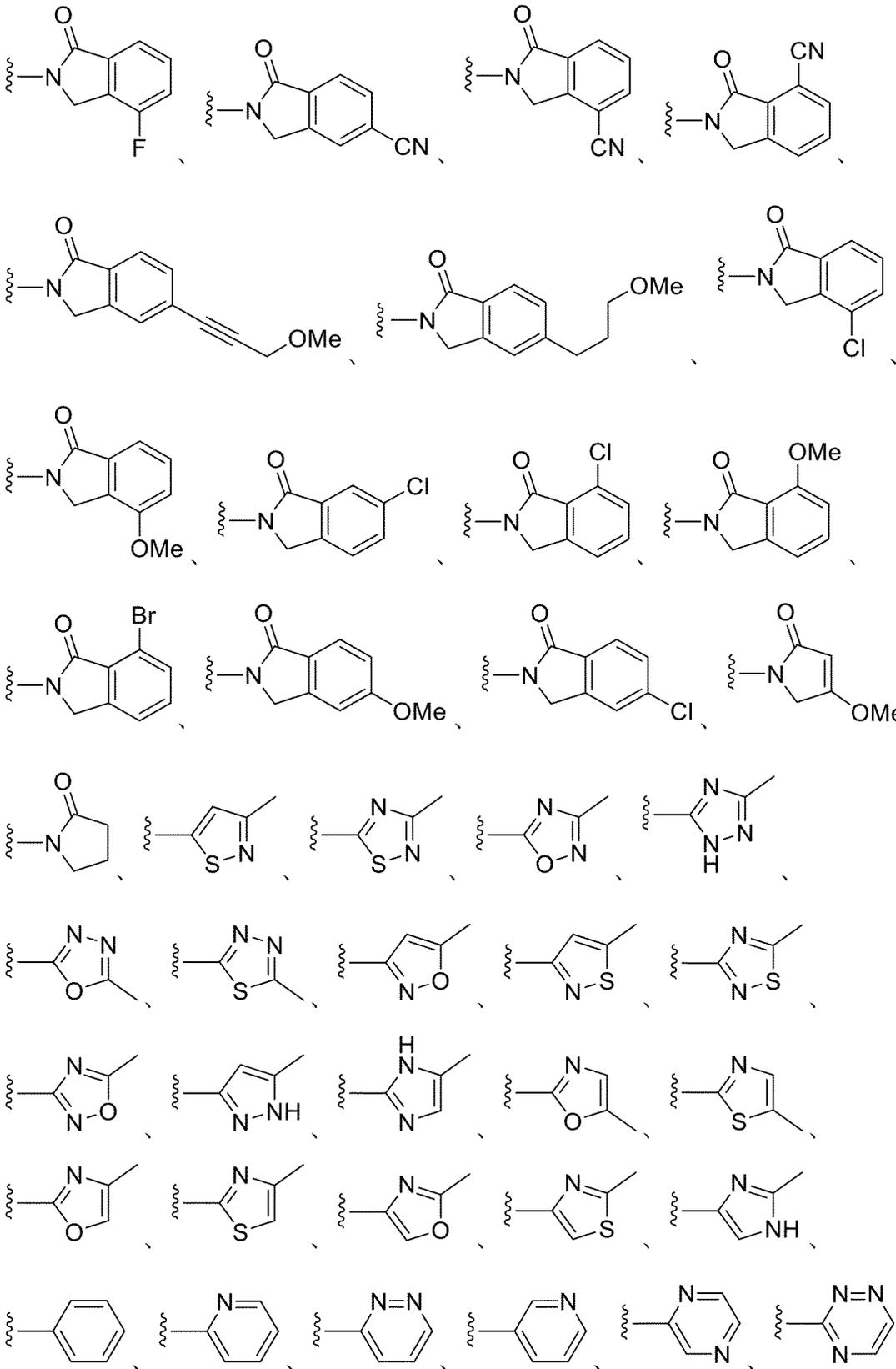
10

20

30

40

【化 2 4 5 - 3】



10

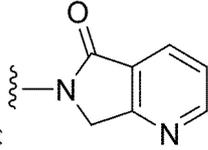
20

30

40

【 0 7 2 2 】

【化245-4】



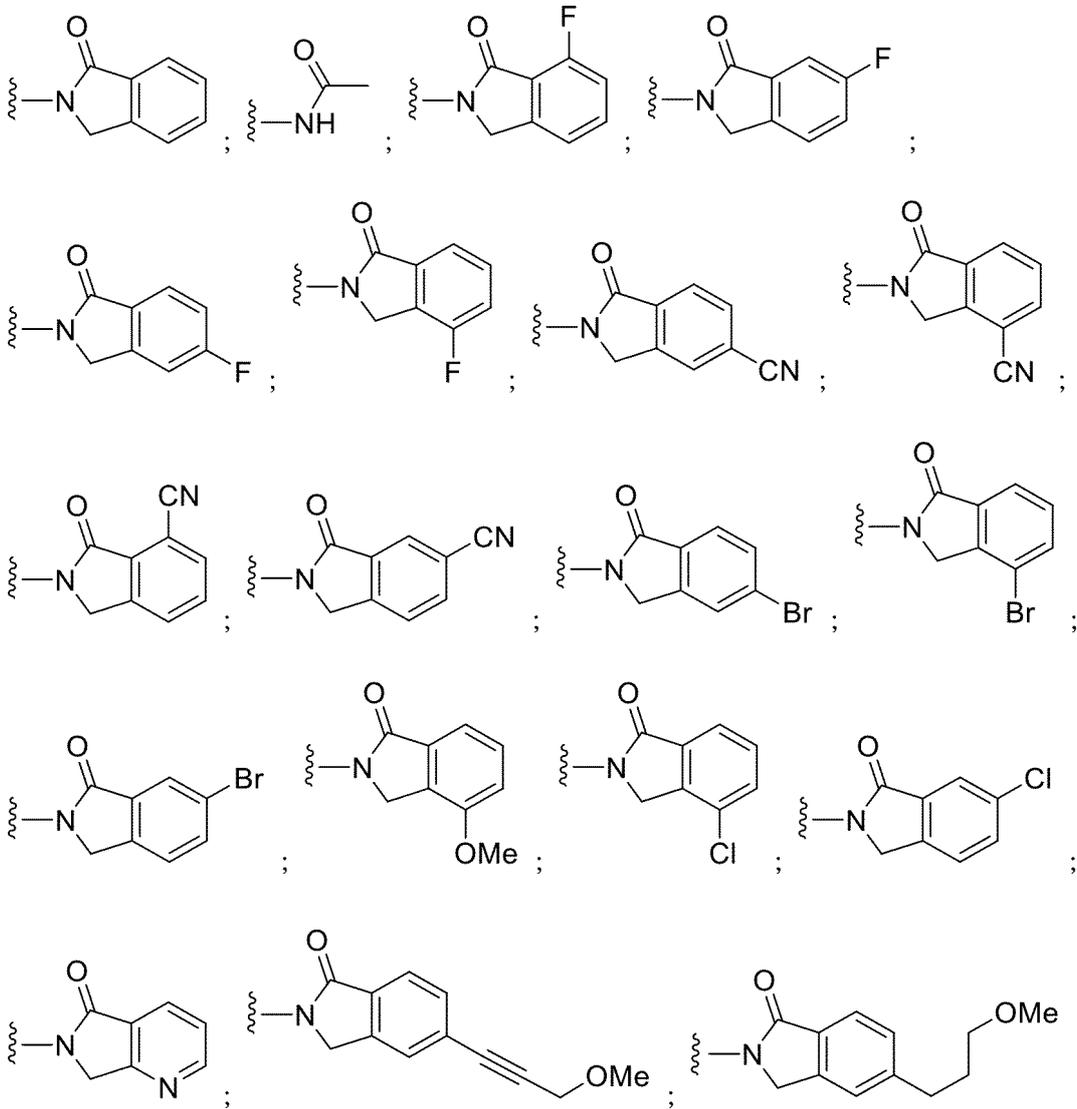
および

【0723】

ある特定の実施形態では、ULM-jまたはULM-kのR_{1,1}は、以下からなる群から選択される。

【0724】

【化246-1】



【0725】

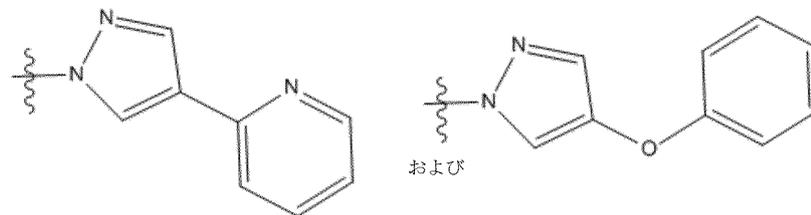
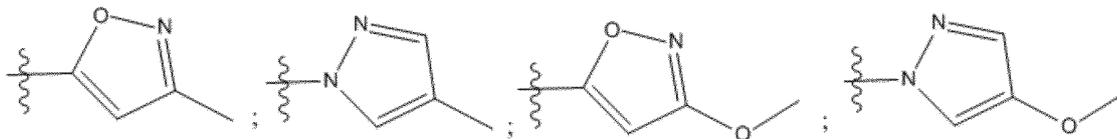
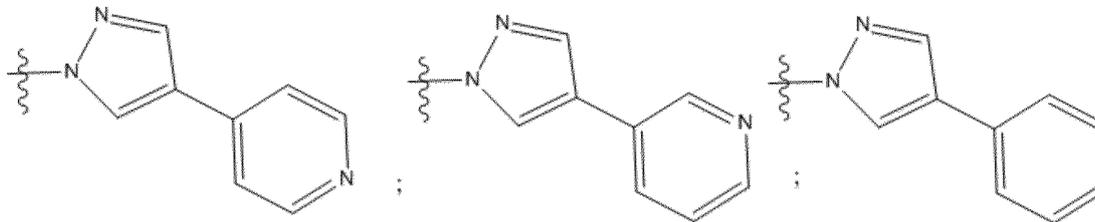
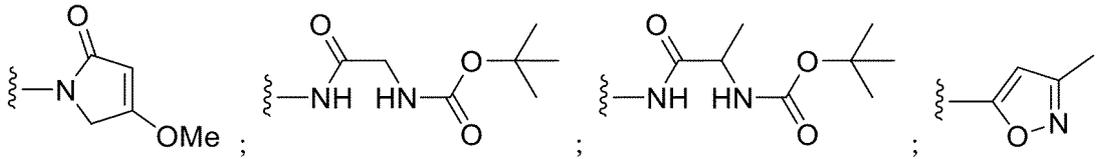
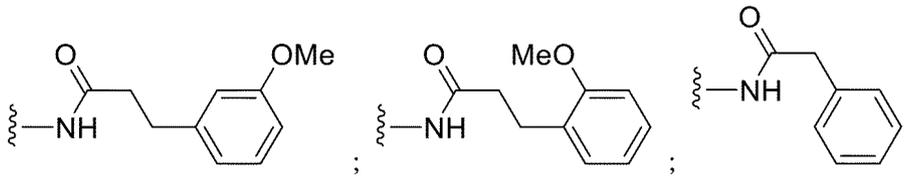
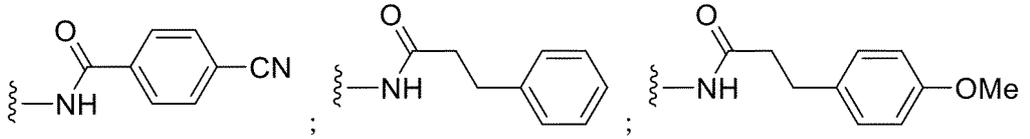
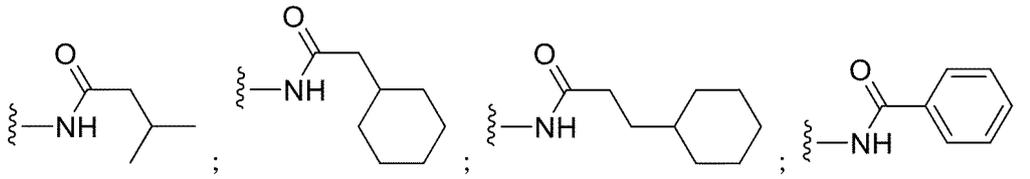
10

20

30

40

【化246-2】



【0726】

ある特定の実施形態では、ULM（または存在する場合ULM'）は、以下の化学構造に従う基であり、

【0727】

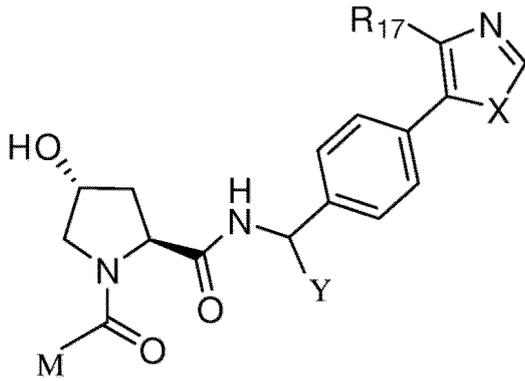
10

20

30

40

【化 2 4 7】



ULM-1

10

【0728】

式中、

ULM-1のXが、OまたはSであり、

ULM-1のYが、H、メチル、またはエチルであり、

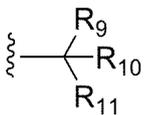
ULM-1のR₁₇が、H、メチル、エチル、ヒドキシメチル、またはシクロプロピルであり、

ULM-1のMが、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

20

【0729】

【化 2 4 8】



【0730】

であり、

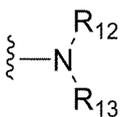
ULM-1のR₉が、Hであり、

30

ULM-1のR₁₀が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換された八口アルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたチオアルキル、またはシクロアルキルであり、ULM-1のR₁₁が、任意に置換された複素芳香族、任意に置換されたヘテロ環、任意に置換されたアリール、または

【0731】

【化 2 4 9】



40

【0732】

であり、

ULM-1のR₁₂が、Hまたは任意に置換されたアルキルであり、ULM-1のR₁₃が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された(シクロアルキル)アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された(ヘテロシクリル)カルボニル、または任意に置換されたアラルキル、任意に置換された(オキソアルキル)カルバメートである。

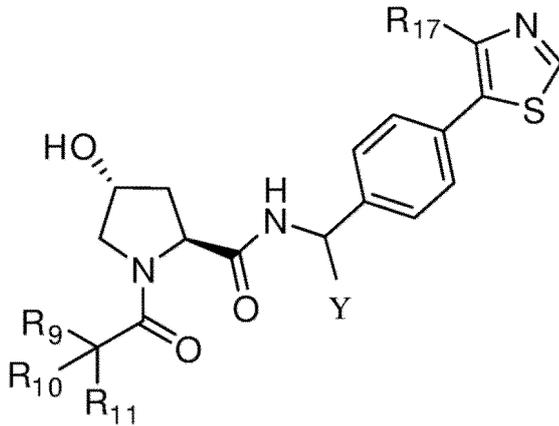
【0733】

50

いくつかの実施形態では、U L M、および存在する場合 U L M ' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基であり、

【 0 7 3 4 】

【 化 2 5 0 】



10

U L M - m

【 0 7 3 5 】

式中、

U L M - m の Y が、H、メチオール、またはエチルであり、

20

U L M - m の R₉ が、Hであり、

R₁₀ が、イソプロピル、tert - ブチル、sec - ブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルであり、

U L M - m の R₁₁ が、任意に置換されたアミド、任意に置換されたイソインドリノン、任意に置換されたイソキサゾール、任意に置換されたヘテロ環である。

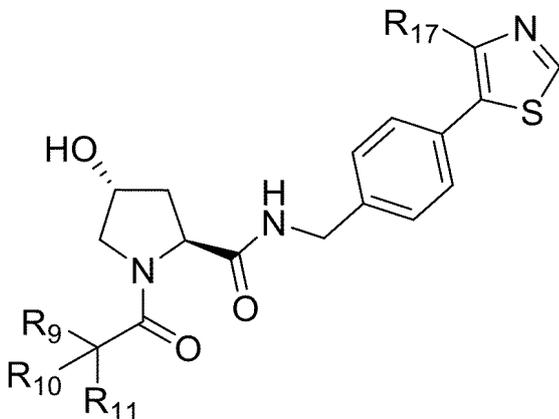
【 0 7 3 6 】

本開示の他の好ましい実施形態では、U L M、および存在する場合 U L M ' は、各々独立して、以下の化学構造に従う基、

【 0 7 3 7 】

【 化 2 5 1 】

30



40

U L M - n

【 0 7 3 8 】

式中、

U L M - n の R₁₇ が、メチル、エチル、またはシクロプロピルであり、

U L M - n の R₉、R₁₀、および R₁₁ が、上記に定義されるとおりである。他の事例では、R₉ は、Hであり、

U L M - n の R₁₀ が、H、アルキル、またはシクロアルキル（好ましくは、イソプロピル、tert - ブチル、sec - ブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル）で

50

ある。

【 0 7 3 9 】

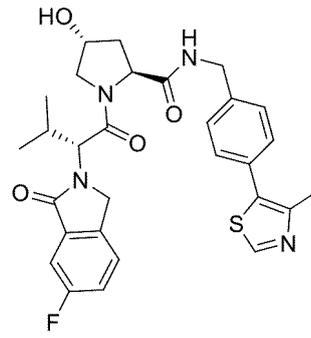
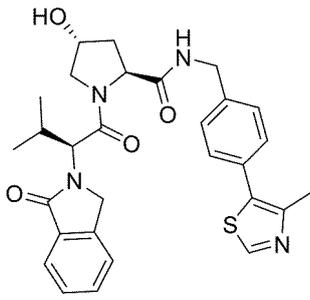
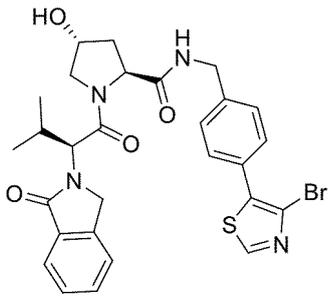
本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかでは、本明細書に記載される U L M (または存在する場合 U L M ') は、その薬学的に許容される塩、鏡像異性体、ジアステレオマー、溶媒和物、または多形であり得る。加えて、本明細書に記載される態様または実施形態のいずれかでは、本明細書に記載される U L M (または存在する場合 U L M ') は、結合を介して直接、または化学リンカーによって、P T M に結合され得る。

【 0 7 4 0 】

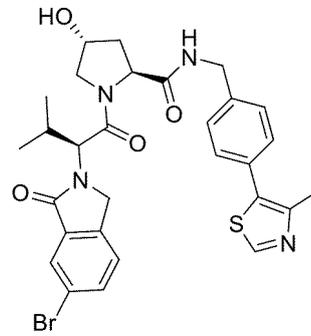
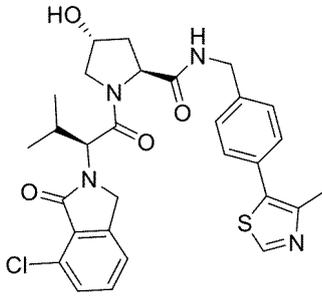
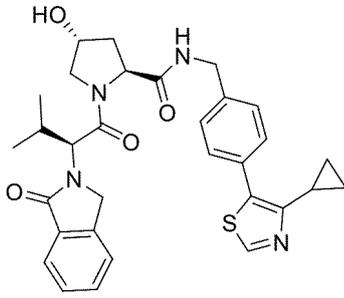
本開示のある特定の態様では、U L M 部分は、以下からなる群から選択され、

【 0 7 4 1 】

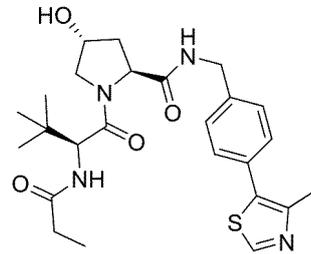
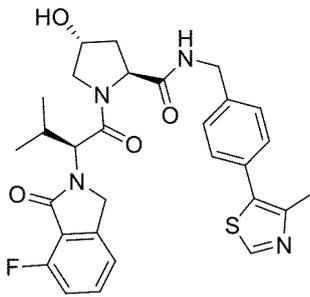
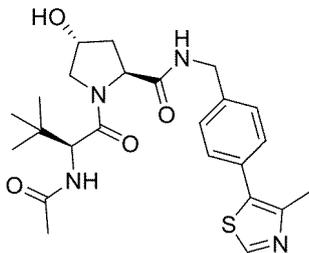
【化 2 5 2 - 1】



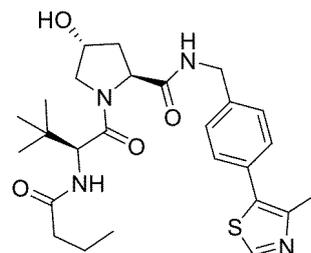
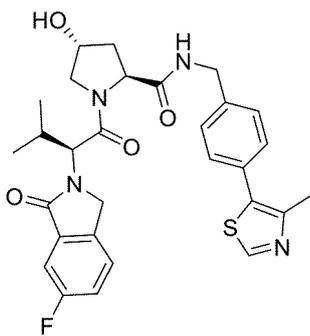
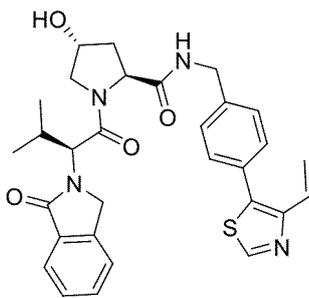
10



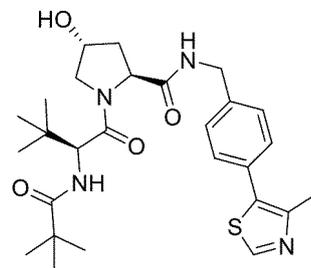
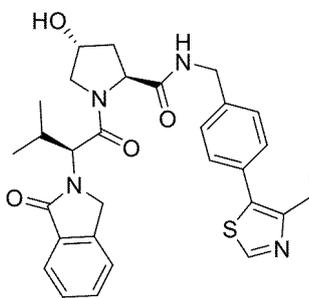
20



30

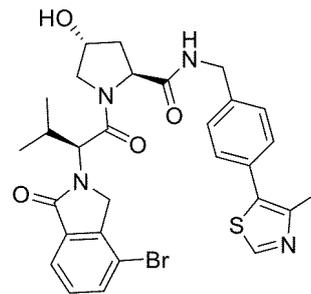
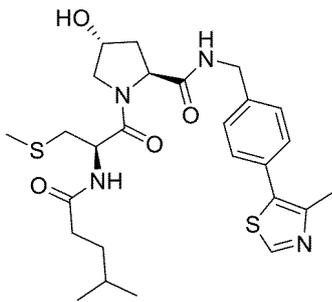
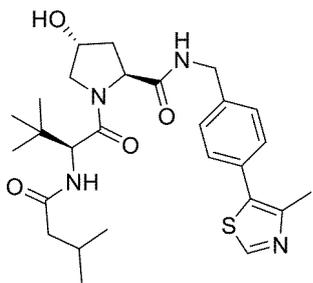
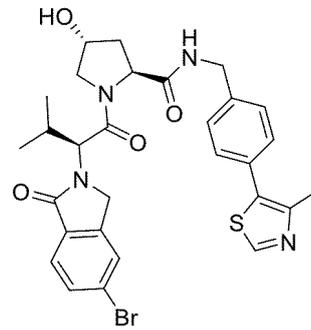
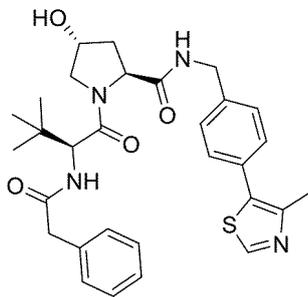
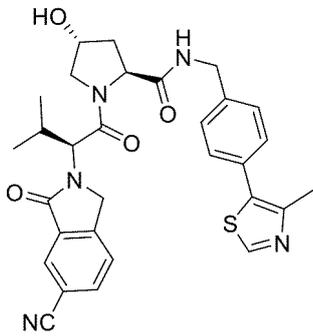
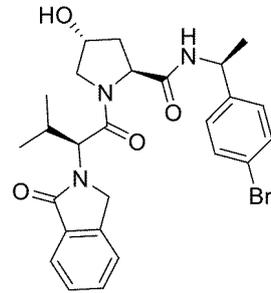
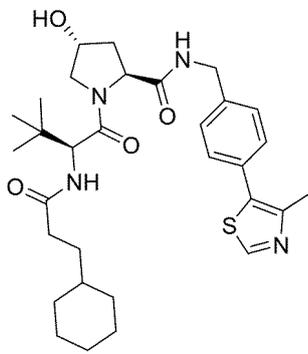
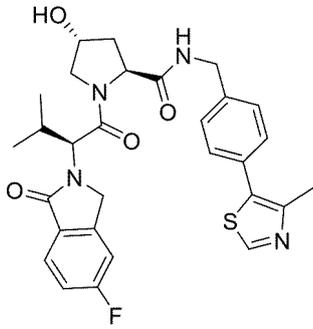
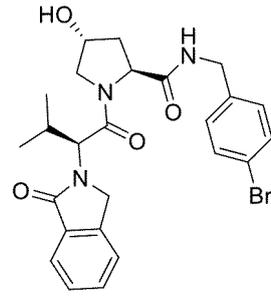
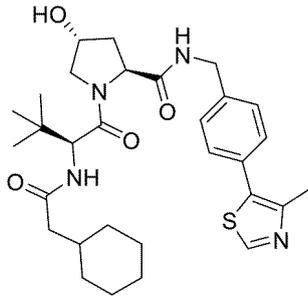
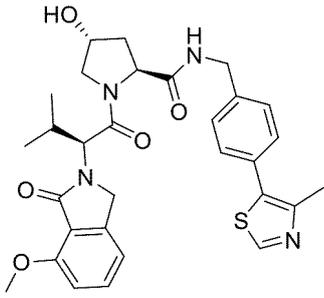


40



【 0 7 4 2 】

【化 2 5 2 - 2】



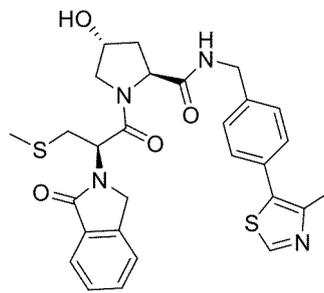
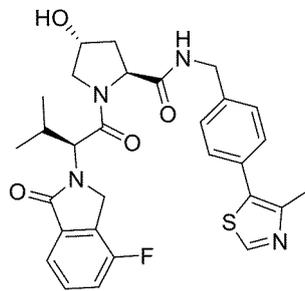
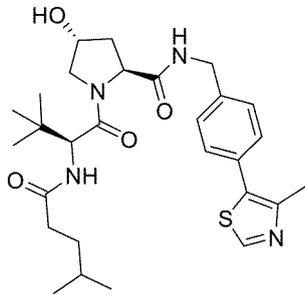
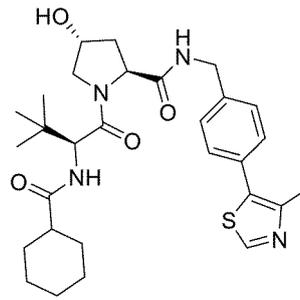
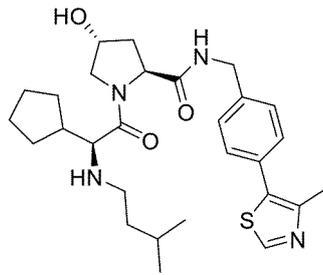
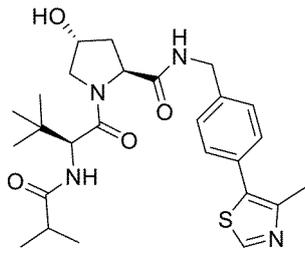
【 0 7 4 3】

10

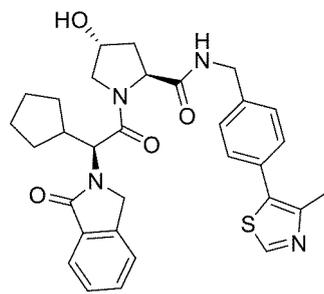
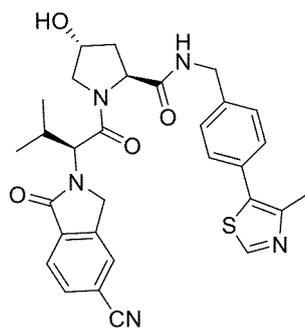
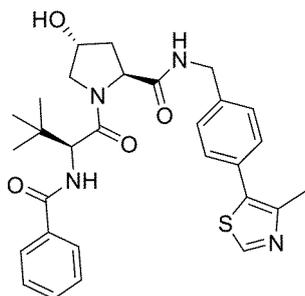
20

30

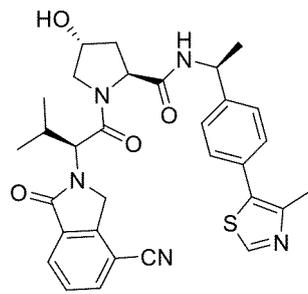
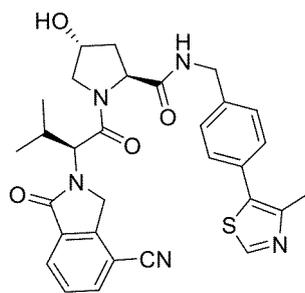
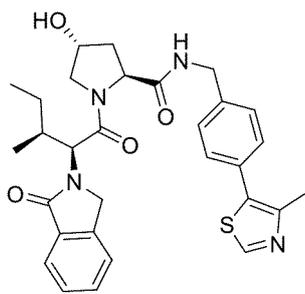
【化 2 5 2 - 3】



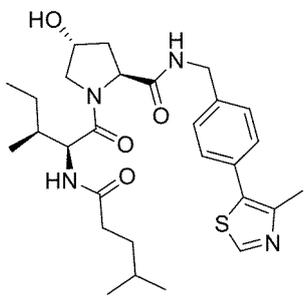
10



20



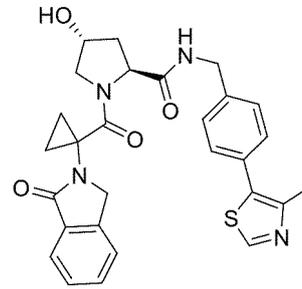
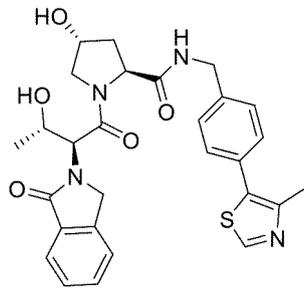
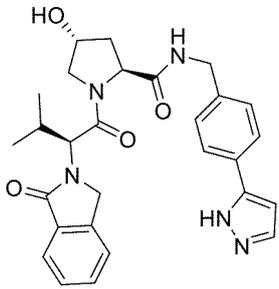
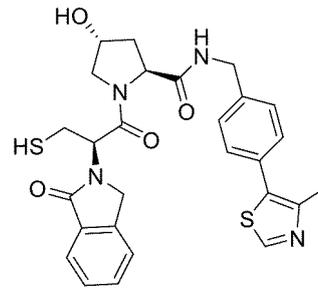
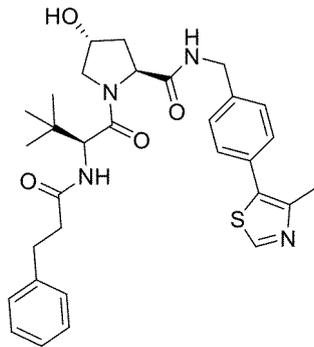
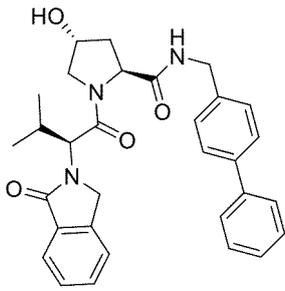
30



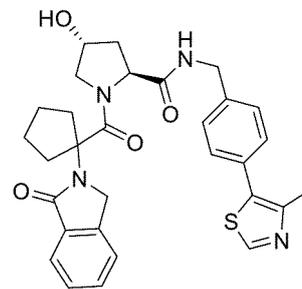
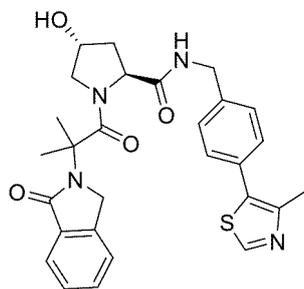
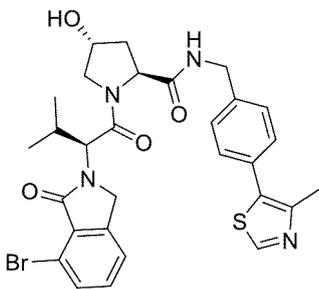
【 0 7 4 4】

40

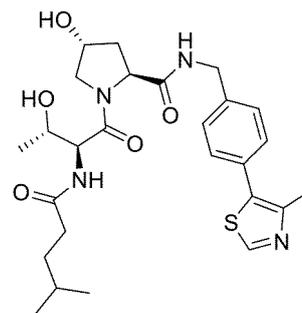
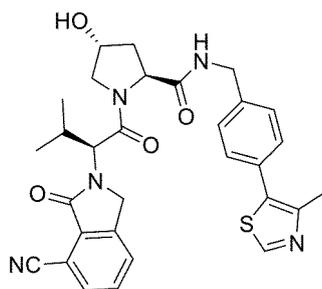
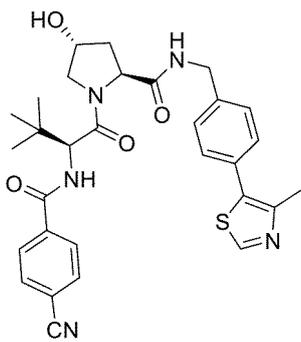
【化 2 5 2 - 4】



10



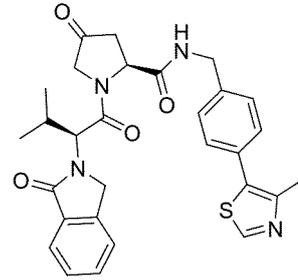
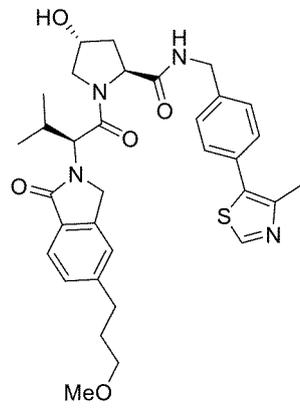
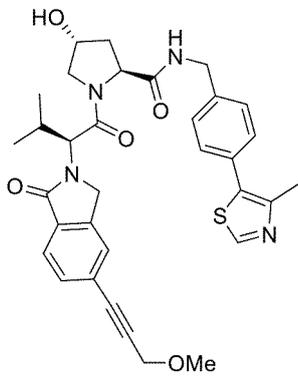
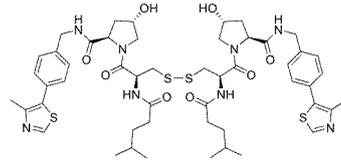
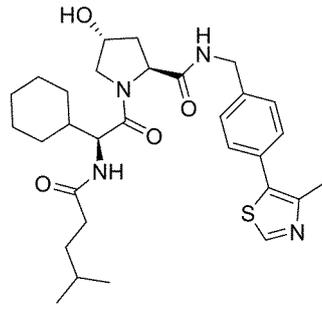
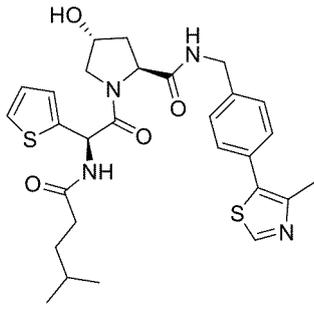
20



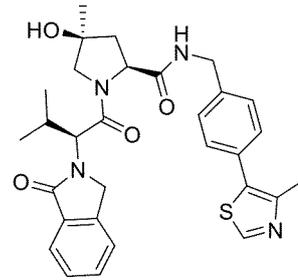
30

【 0 7 4 5】

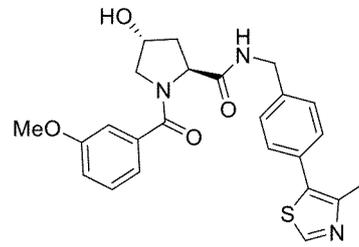
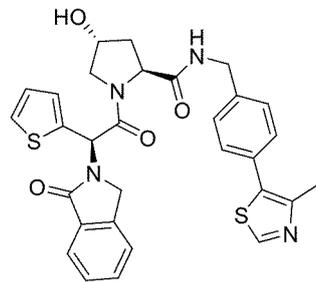
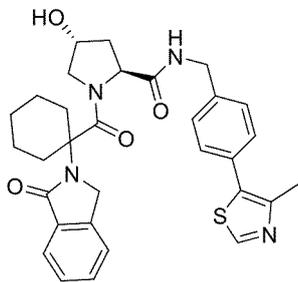
【化 2 5 2 - 5】



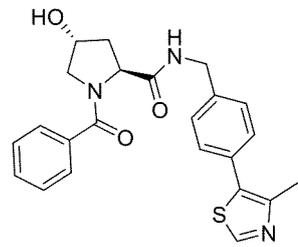
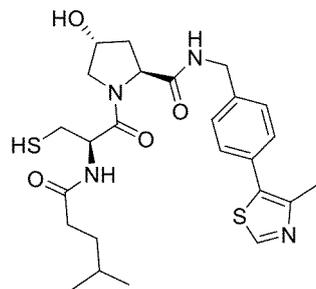
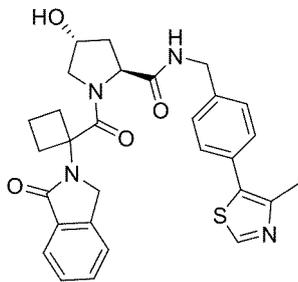
10



20

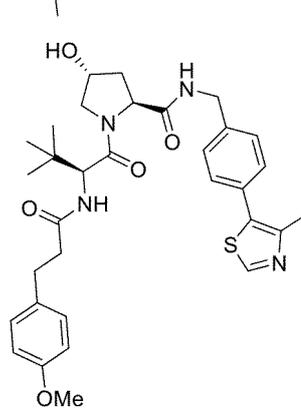
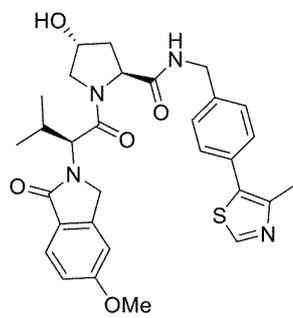
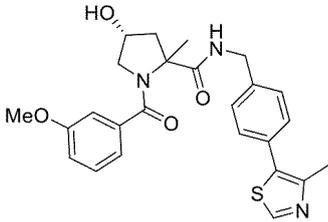
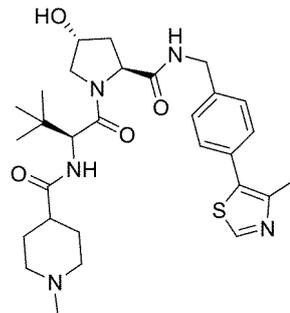
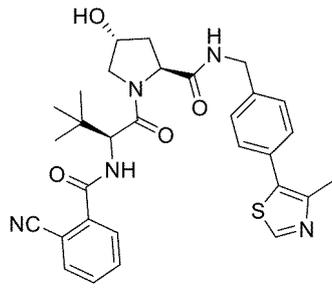
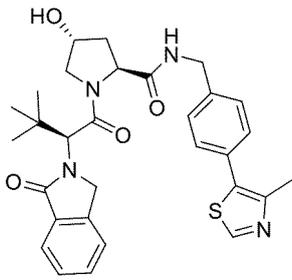


30

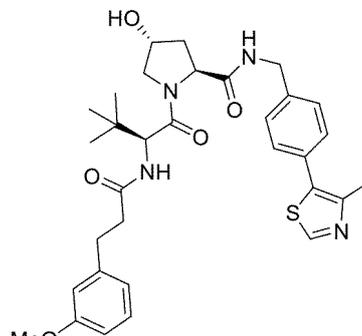
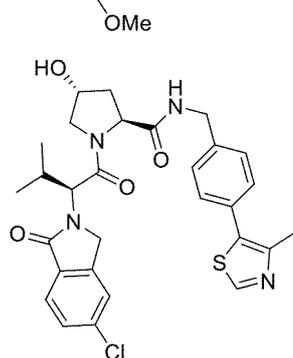
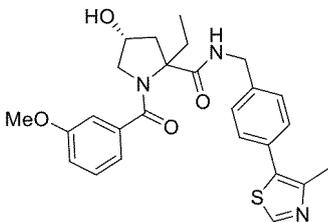


【 0 7 4 6 】

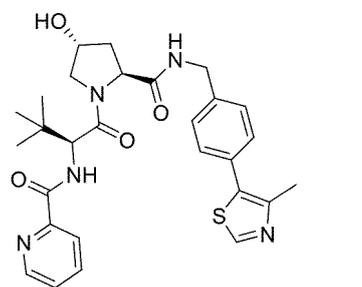
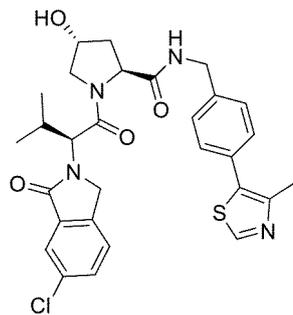
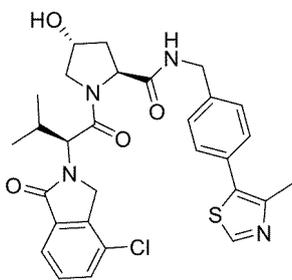
【化 2 5 2 - 6】



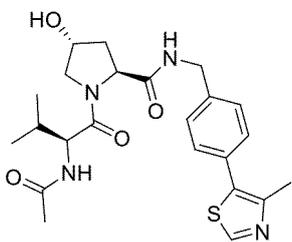
10



20

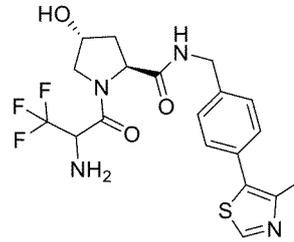
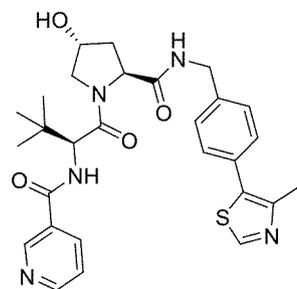
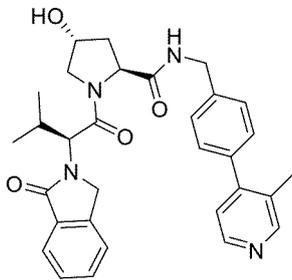
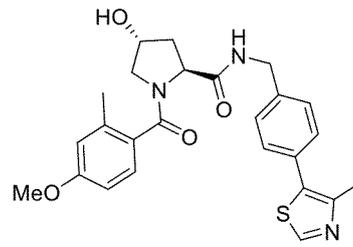
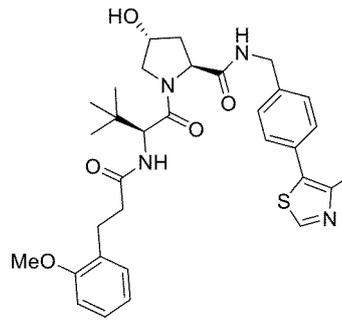
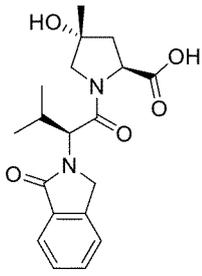


30

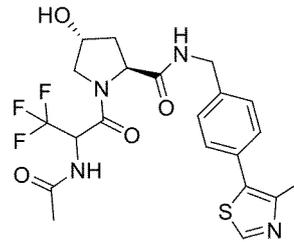
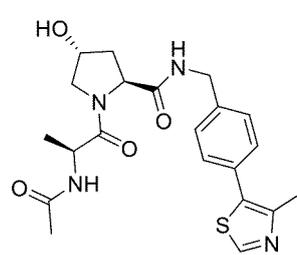
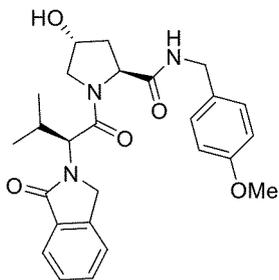


【 0 7 4 7 】

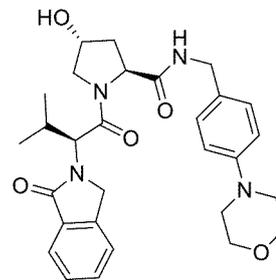
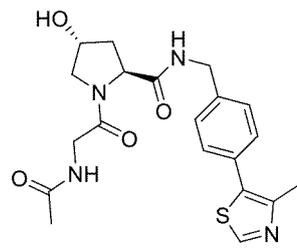
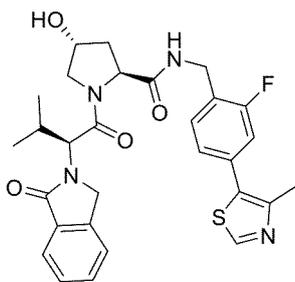
【化 2 5 2 - 7】



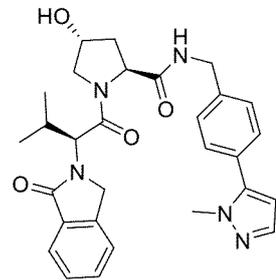
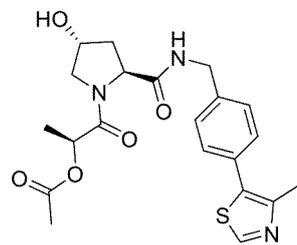
10



20

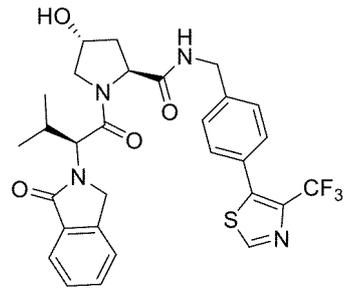
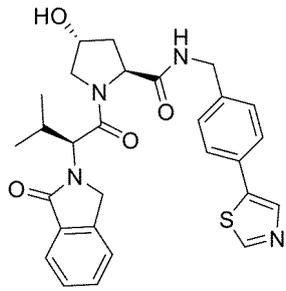
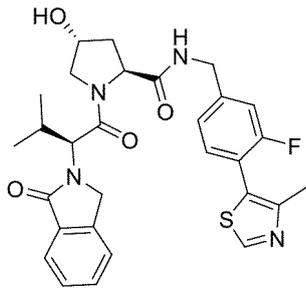


30

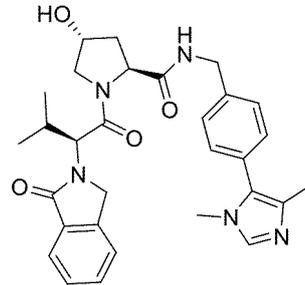
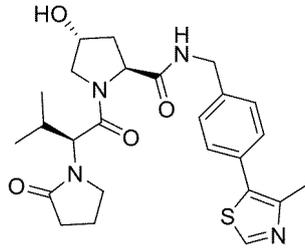
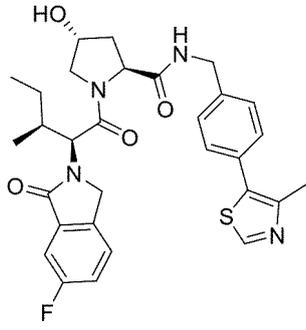


【 0 7 4 8 】

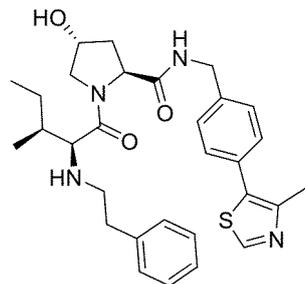
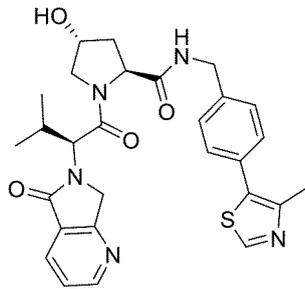
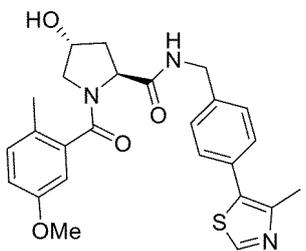
【化 2 5 2 - 8】



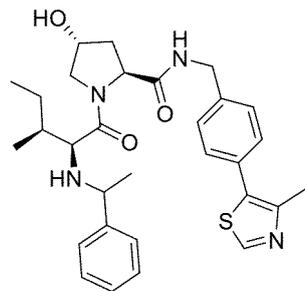
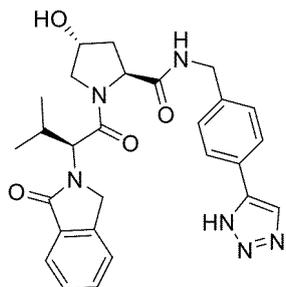
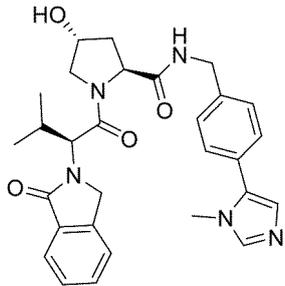
10



20

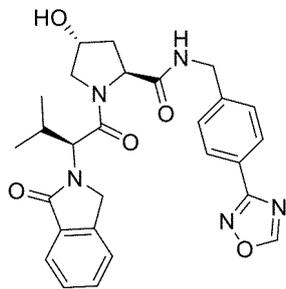


30

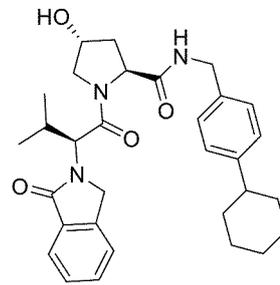
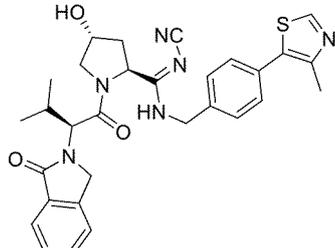
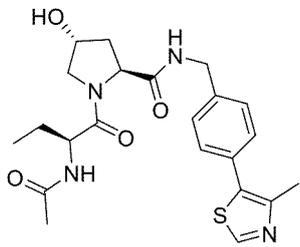
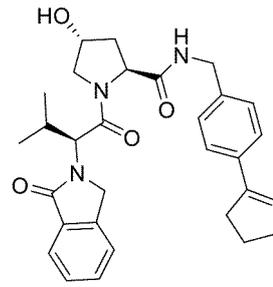
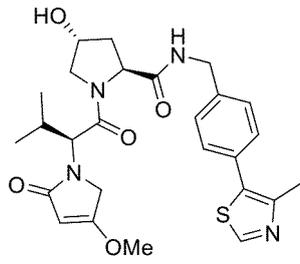
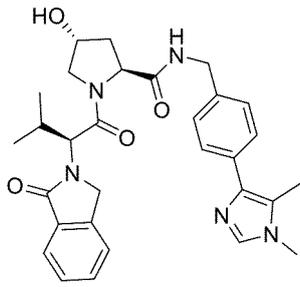


40

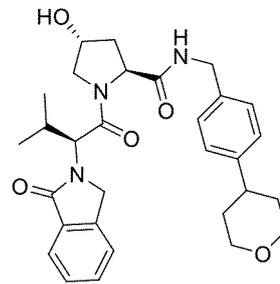
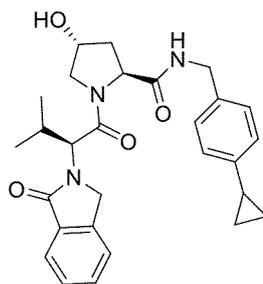
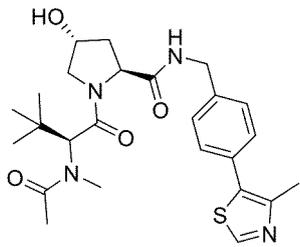
【 0 7 4 9 】



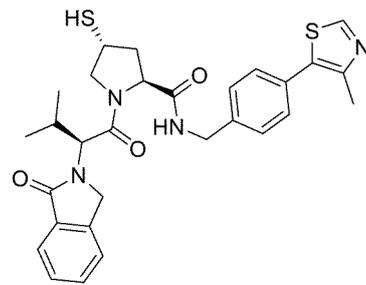
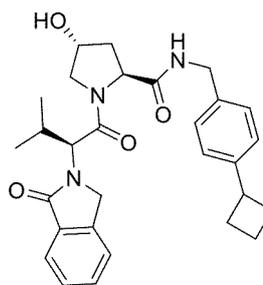
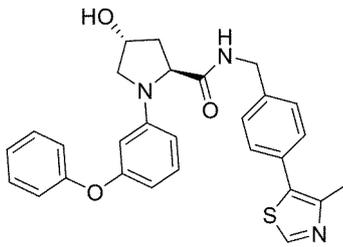
【化 2 5 2 - 9】



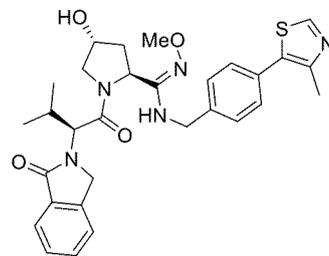
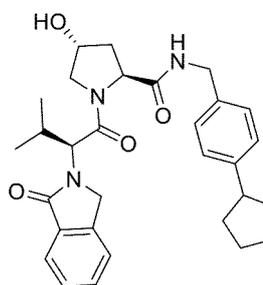
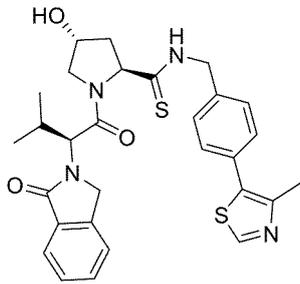
10



20



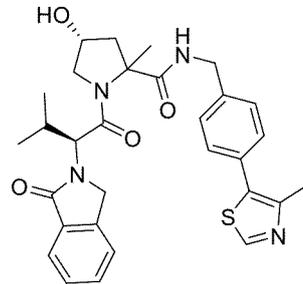
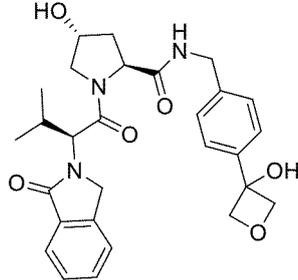
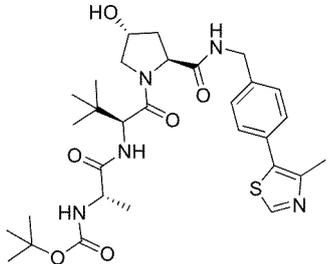
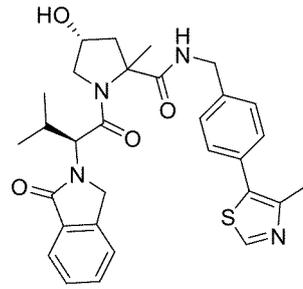
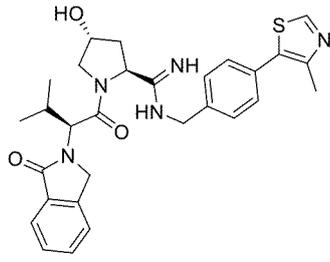
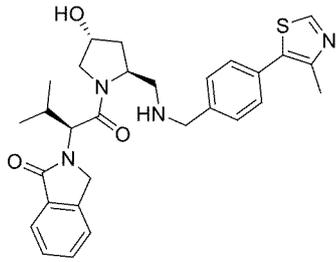
30



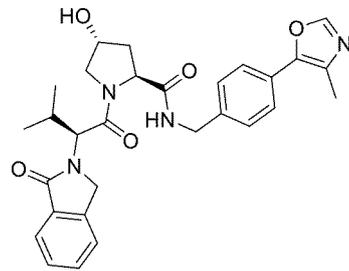
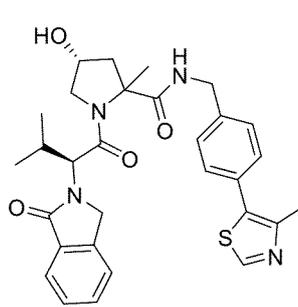
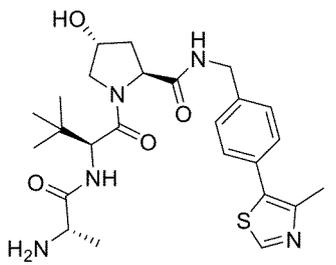
40

【 0 7 5 0】

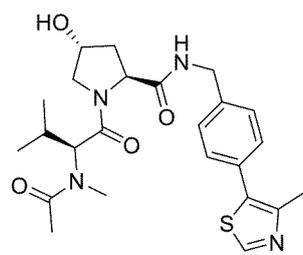
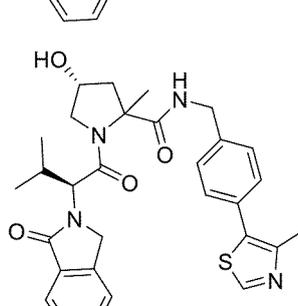
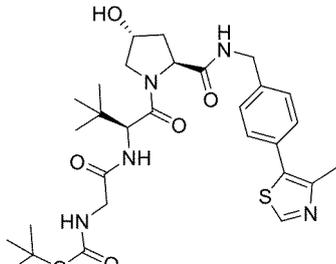
【化 2 5 2 - 1 0】



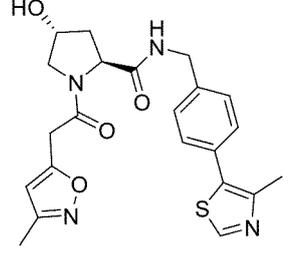
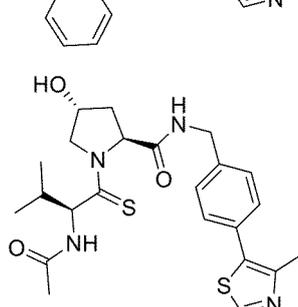
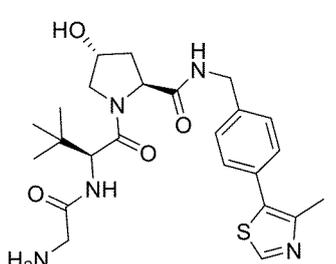
10



20



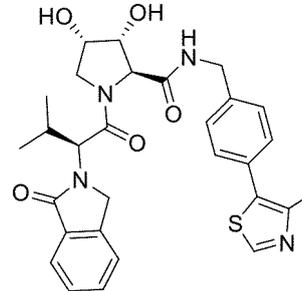
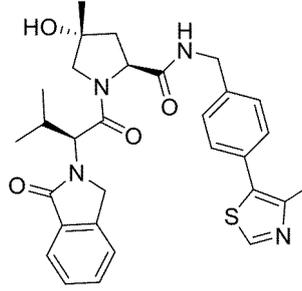
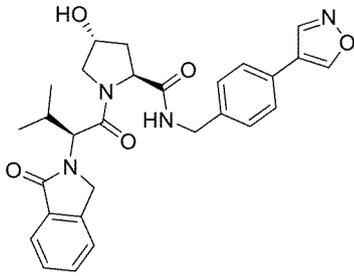
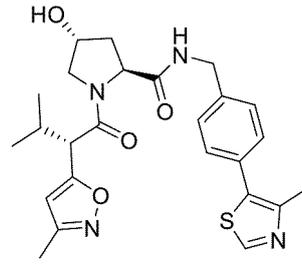
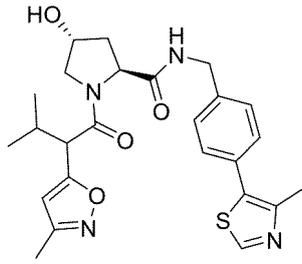
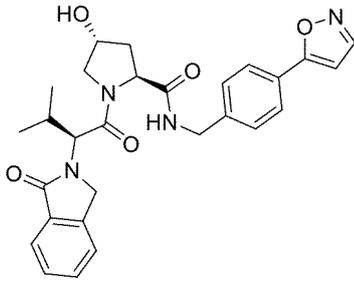
30



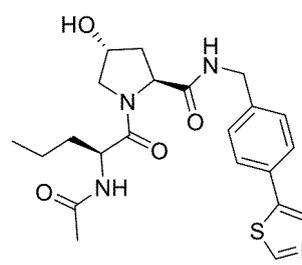
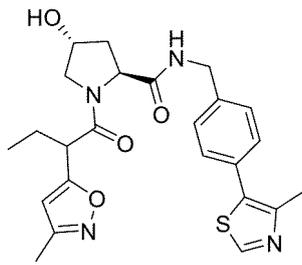
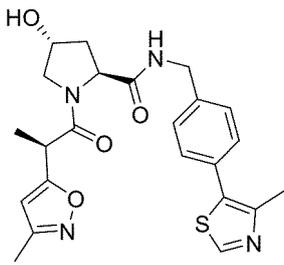
40

【 0 7 5 1】

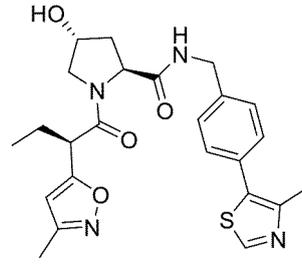
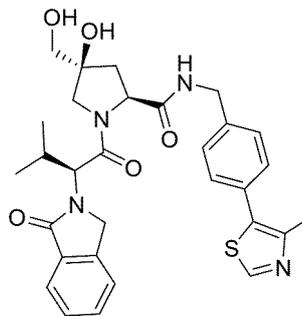
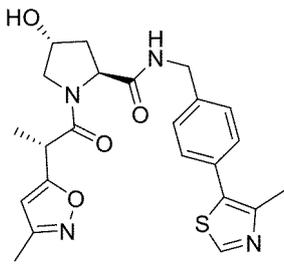
【化 2 5 2 - 1 1】



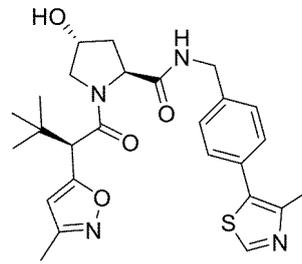
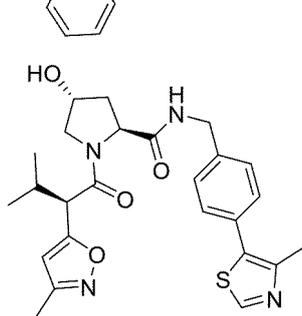
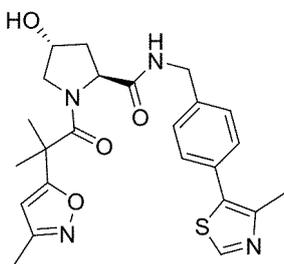
10



20



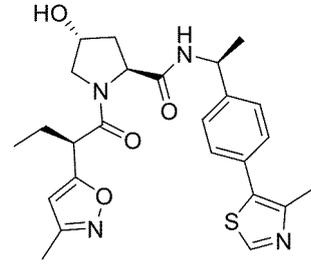
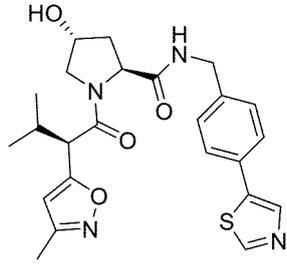
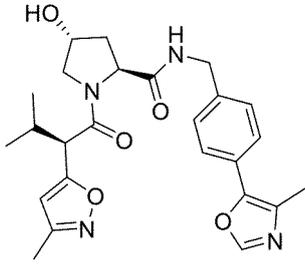
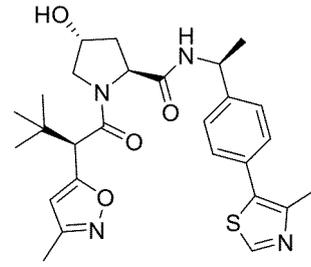
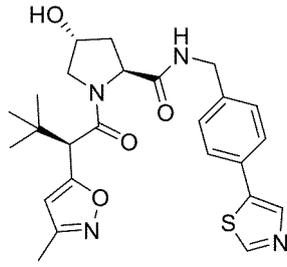
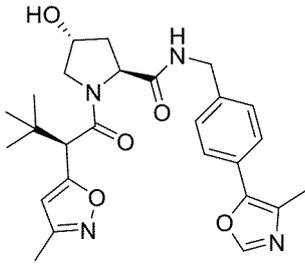
30



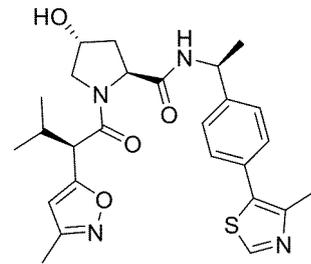
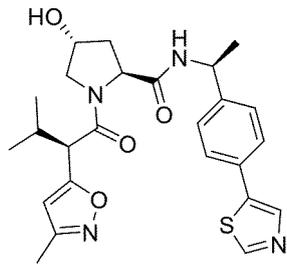
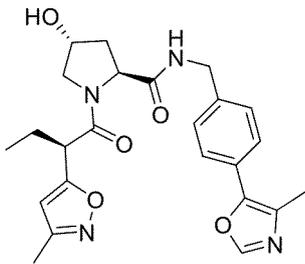
40

【 0 7 5 2】

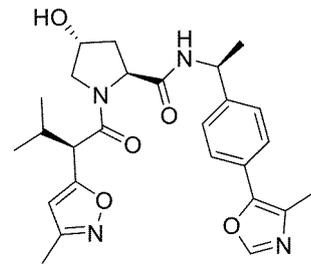
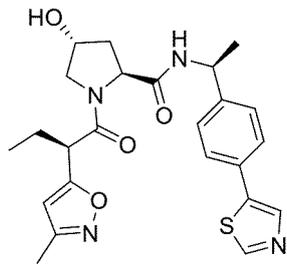
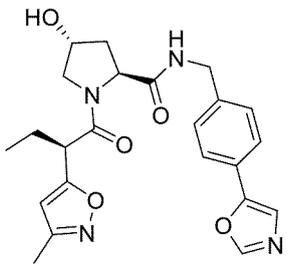
【化 2 5 2 - 1 2】



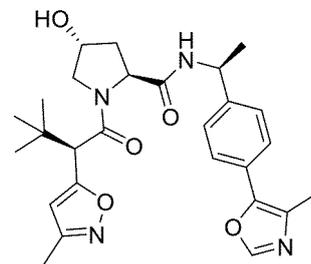
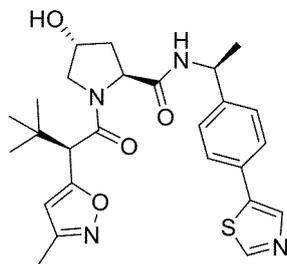
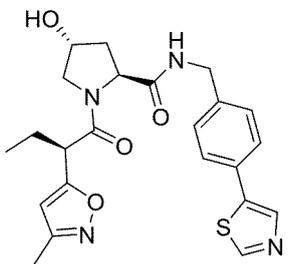
10



20

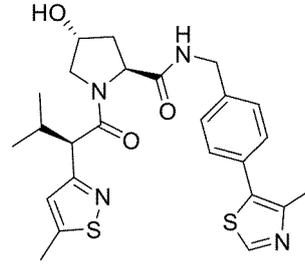
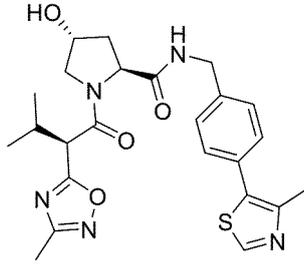
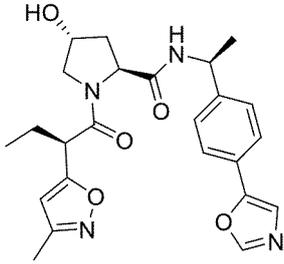
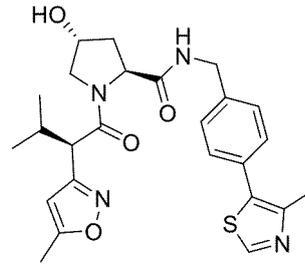
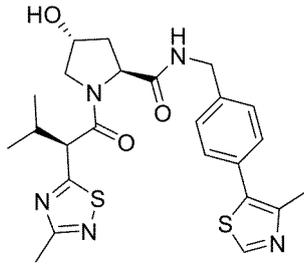
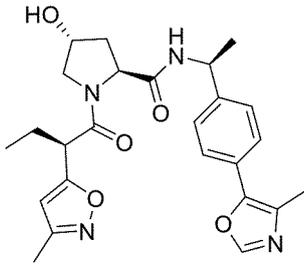


30

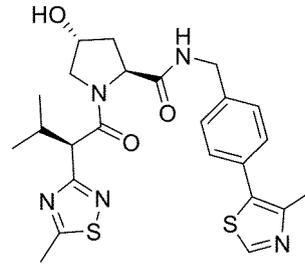
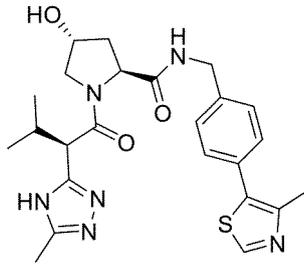
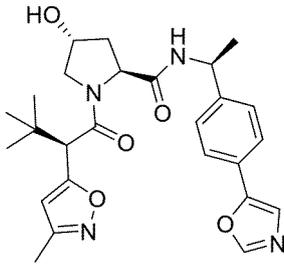


【 0 7 5 3】

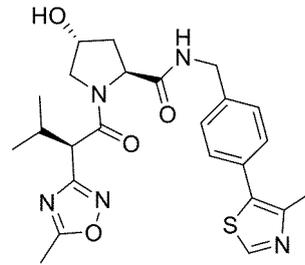
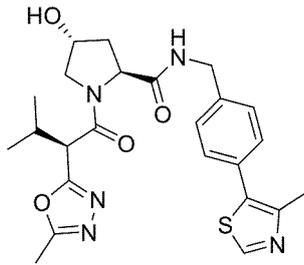
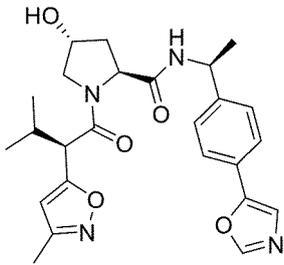
【化 2 5 2 - 1 3】



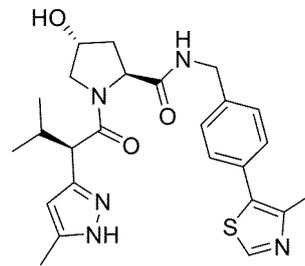
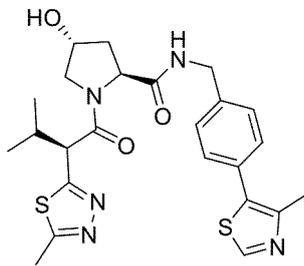
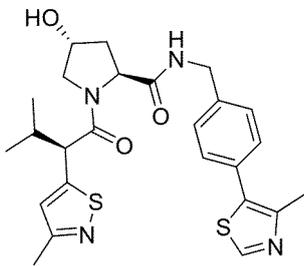
10



20

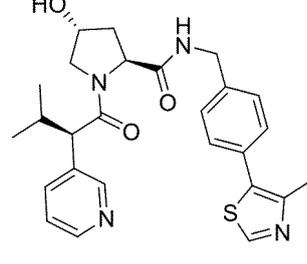
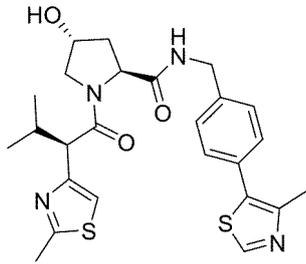
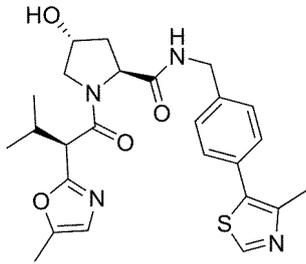
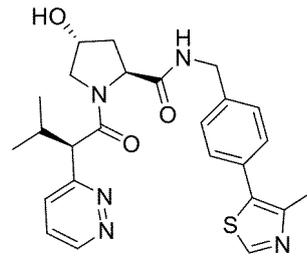
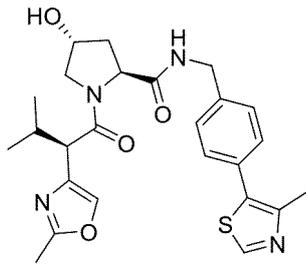
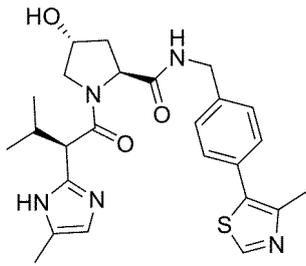


30

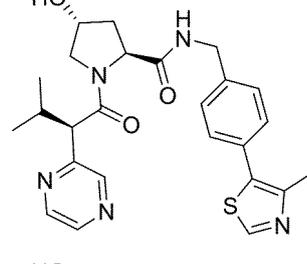
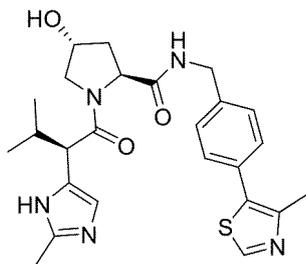
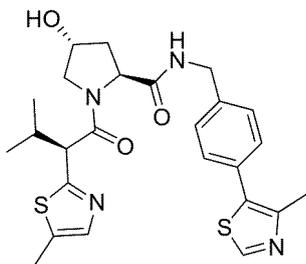


【 0 7 5 4】

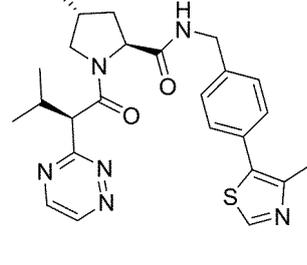
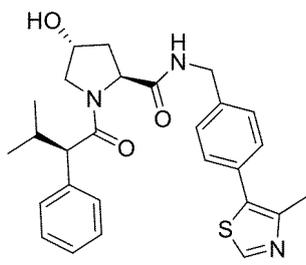
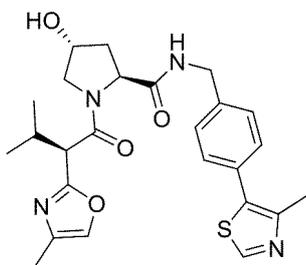
【化 2 5 2 - 1 4】



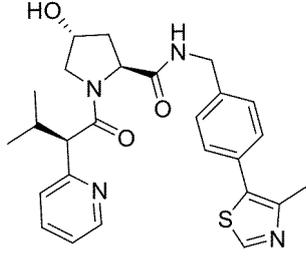
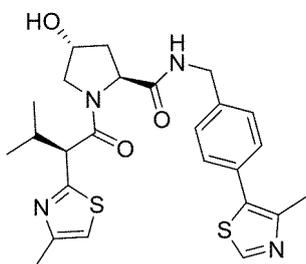
10



20

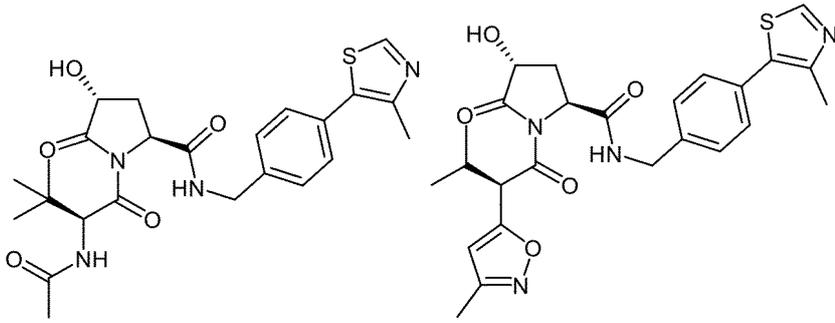


30

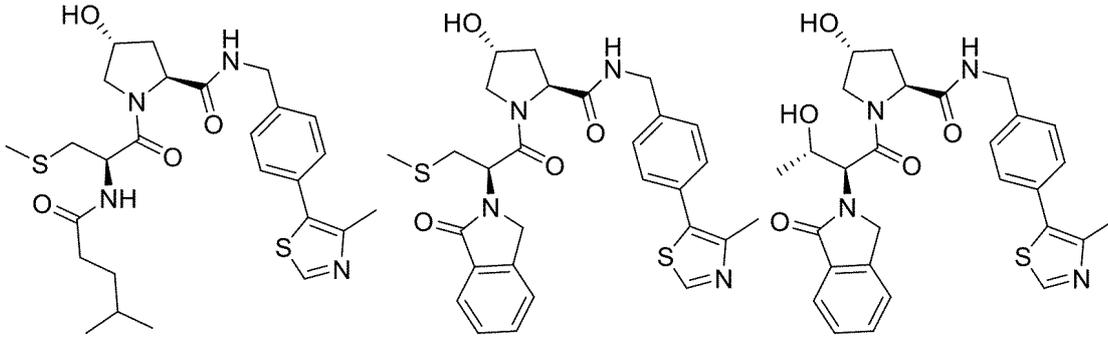


【 0 7 5 5】

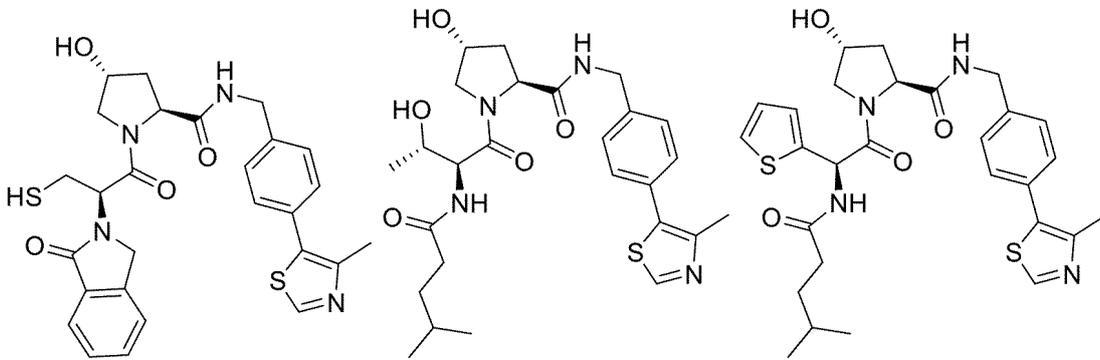
【化 2 5 2 - 1 5】



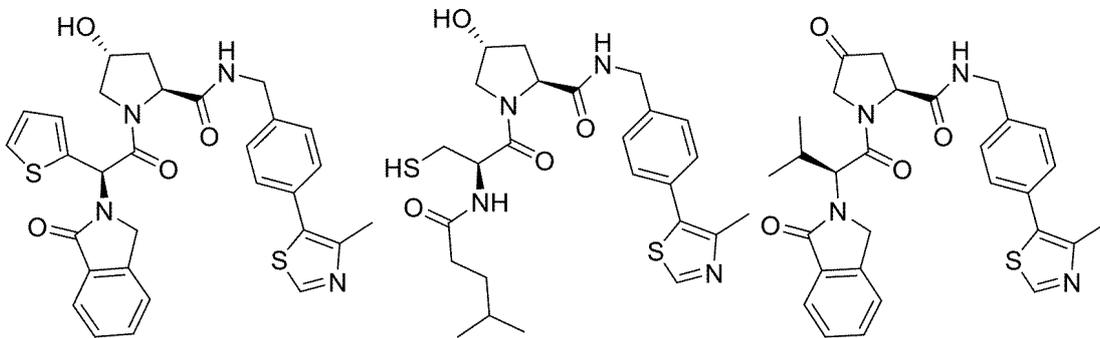
10



20



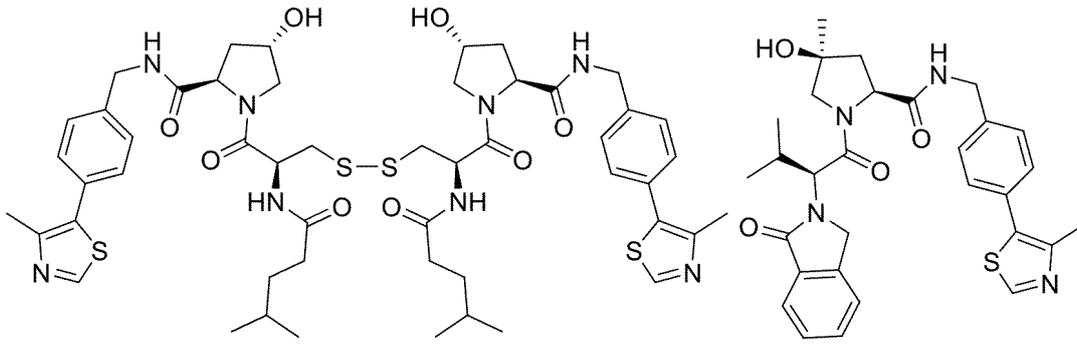
30



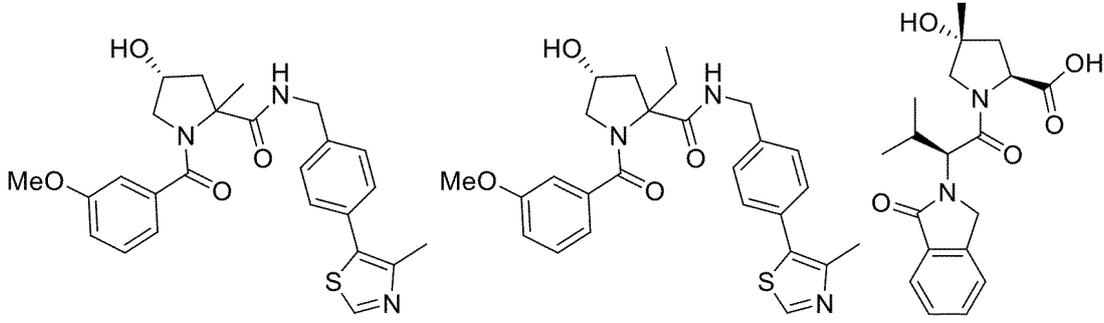
40

【 0 7 5 6】

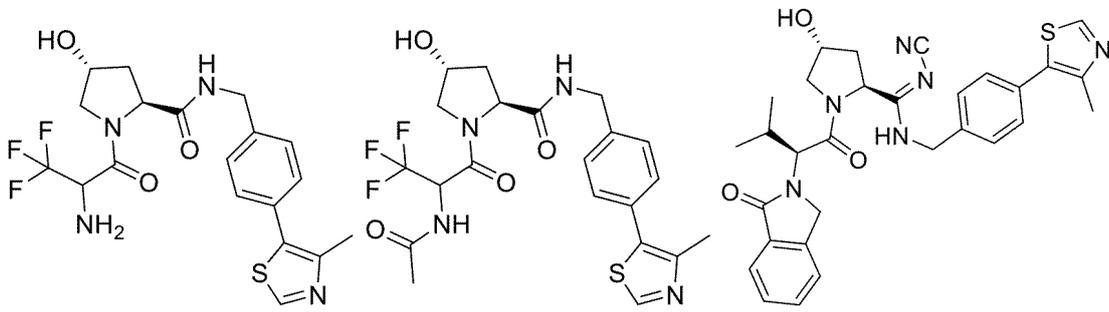
【化 2 5 2 - 1 6】



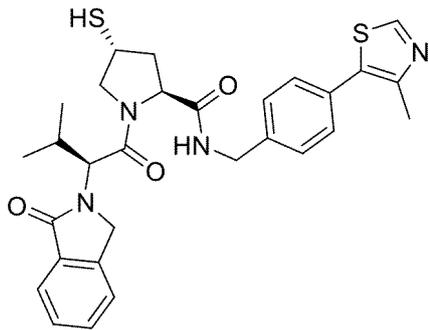
10



20

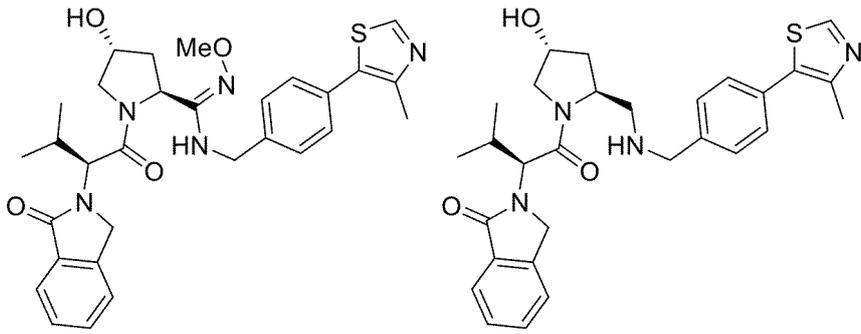


30

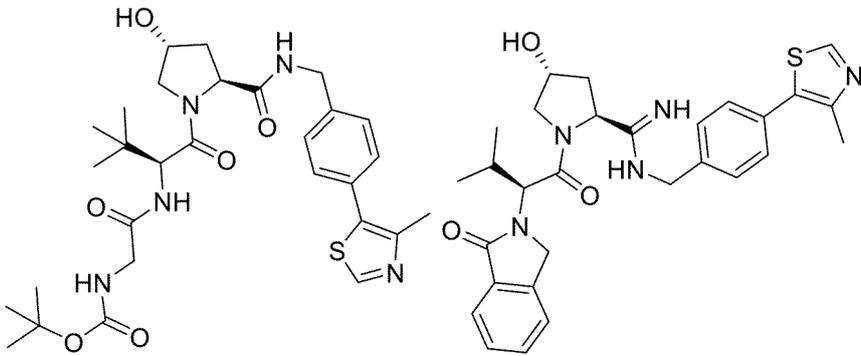


【 0 7 5 7】

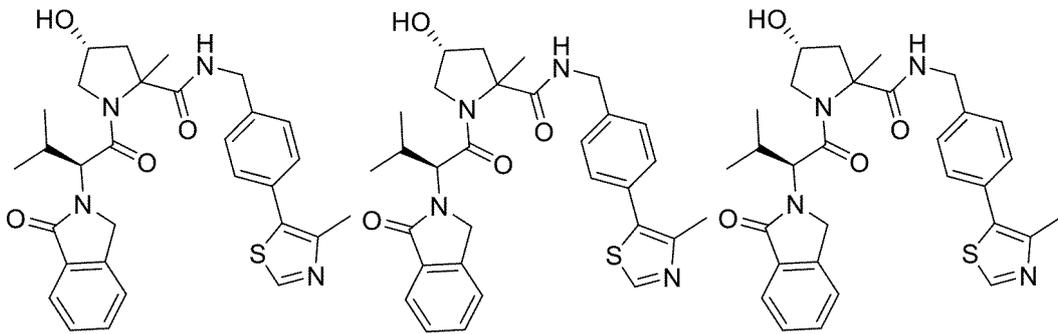
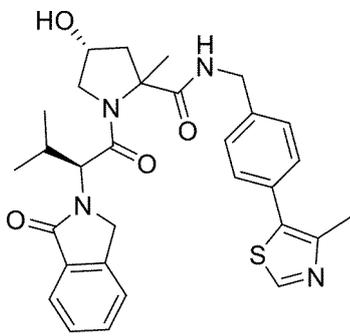
【化 2 5 2 - 1 7】



10



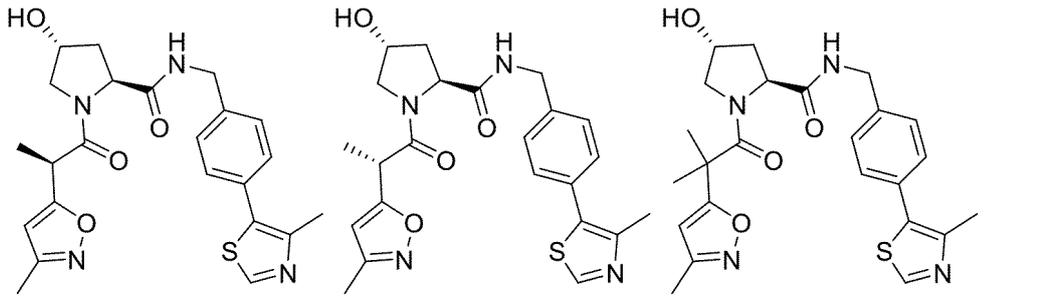
20



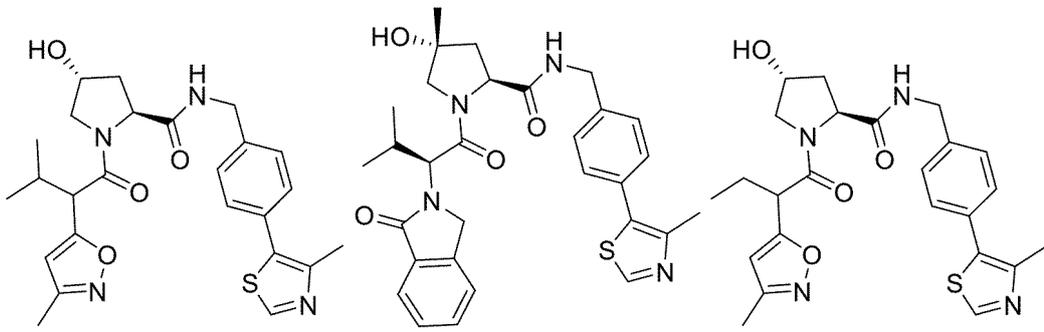
30

【 0 7 5 8】

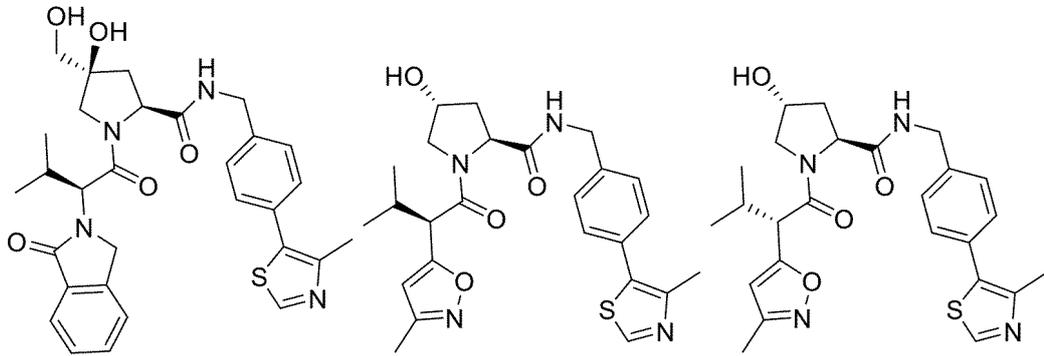
【化 2 5 2 - 1 8】



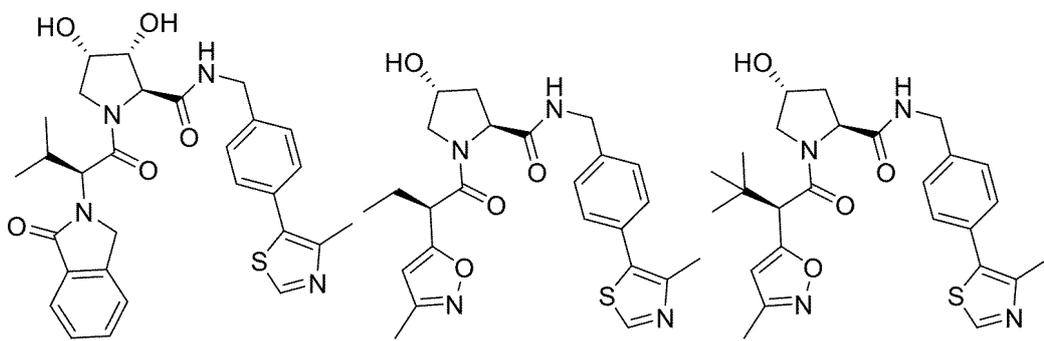
10



20

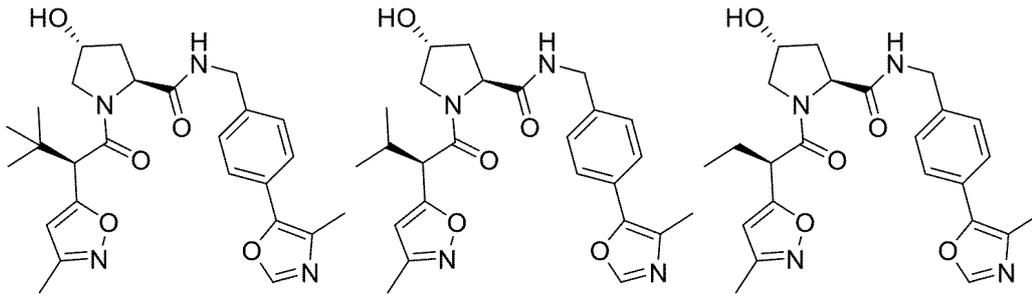


30

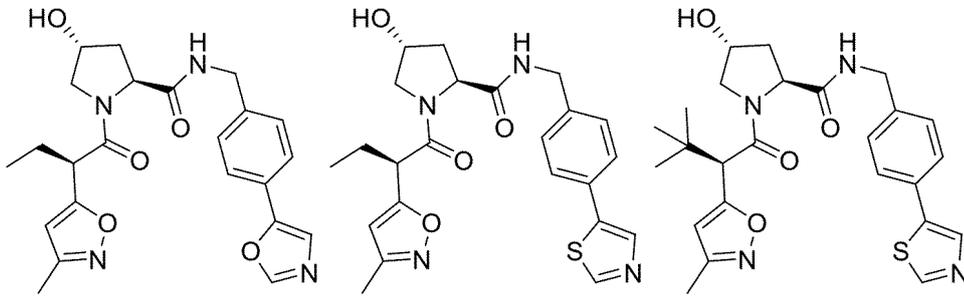


【 0 7 5 9 】

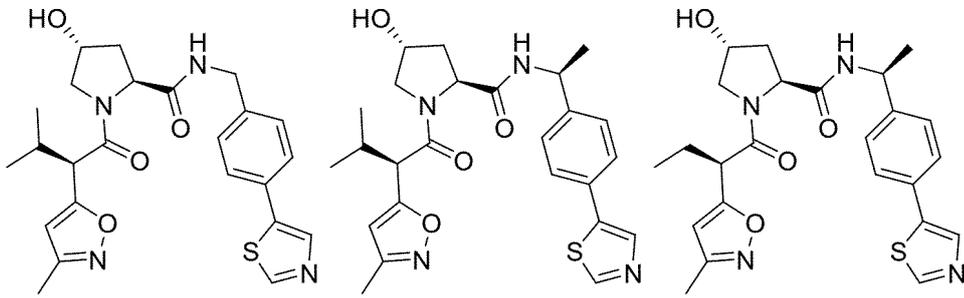
【化 2 5 2 - 1 9】



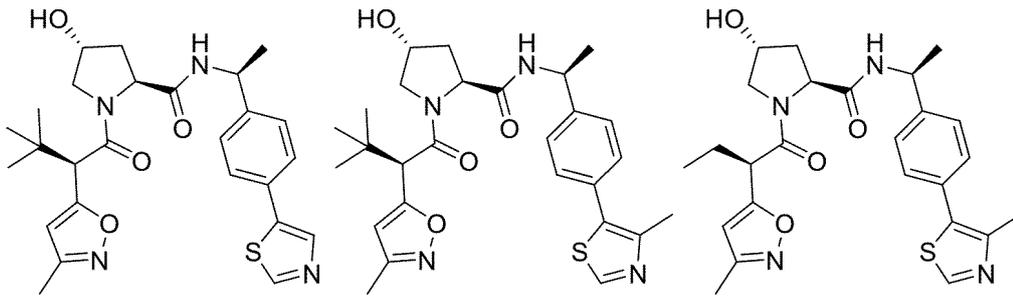
10



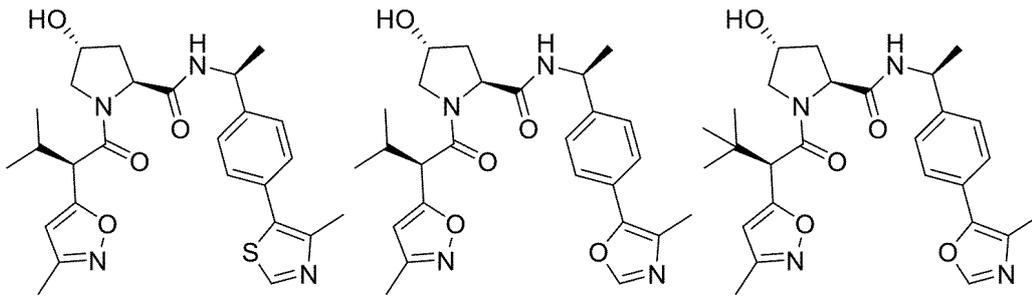
20



30

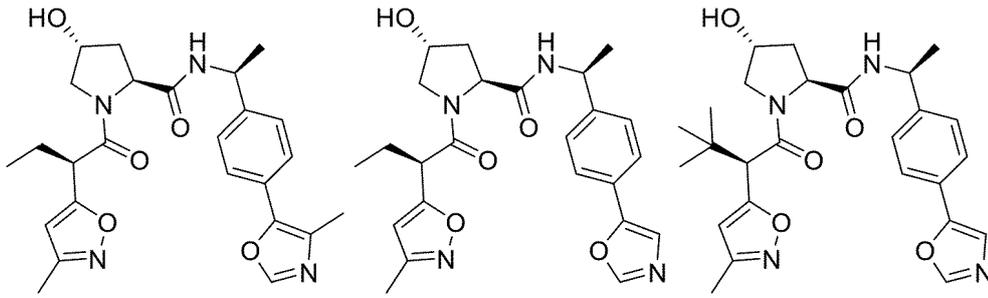


40

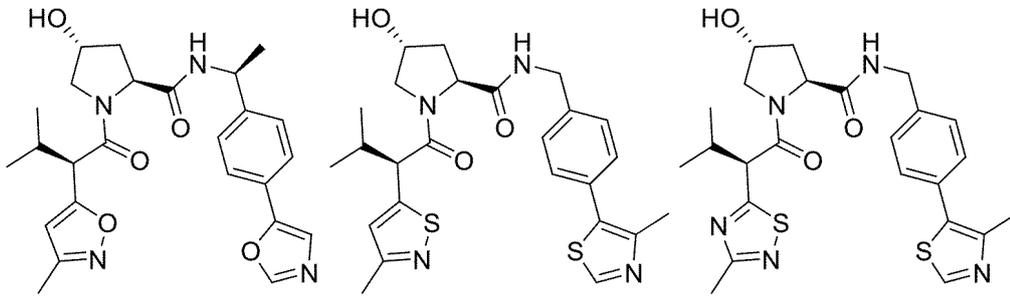


【 0 7 6 0】

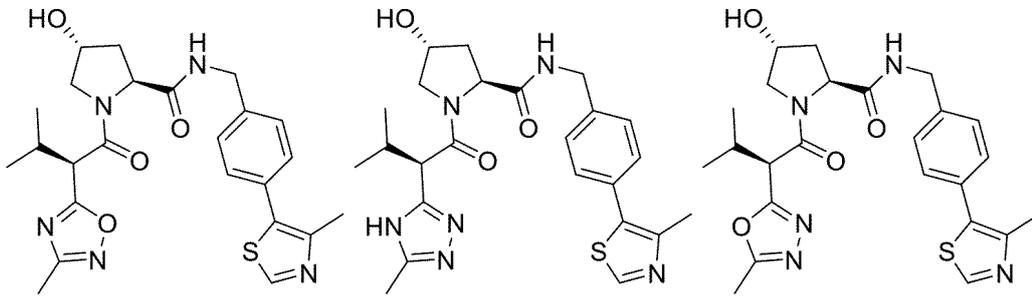
【化 2 5 2 - 2 0】



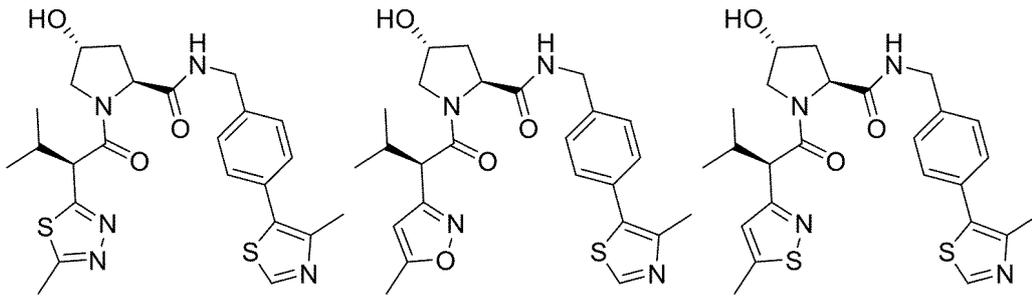
10



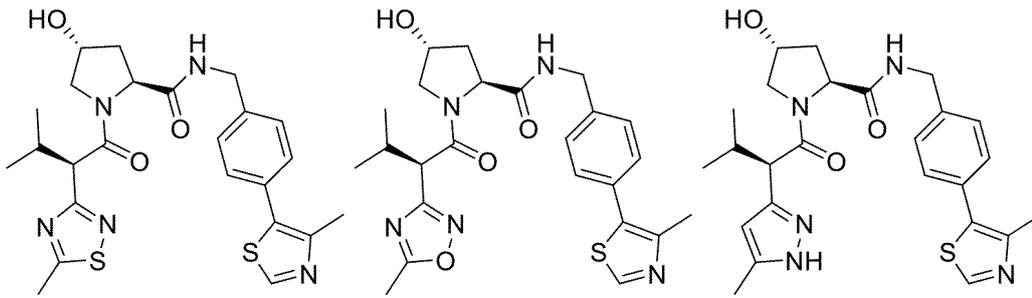
20



30

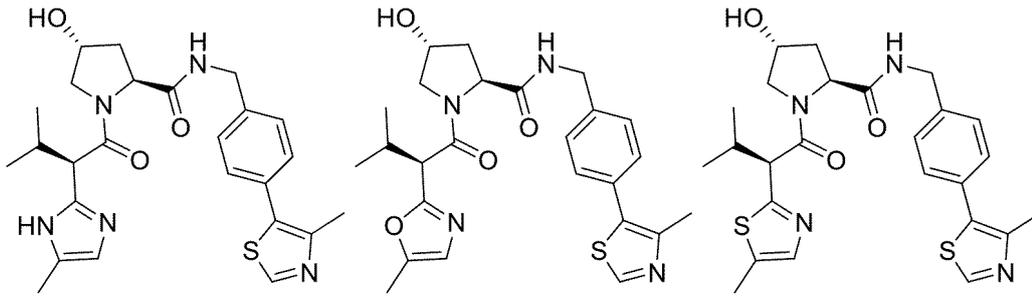


40

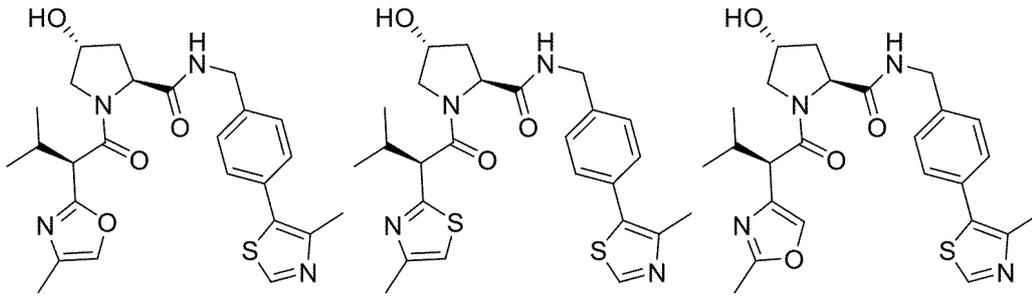


【 0 7 6 1】

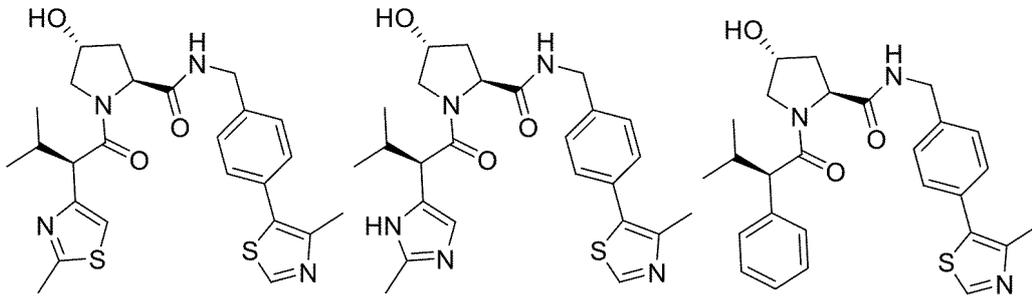
【化 2 5 2 - 2 1】



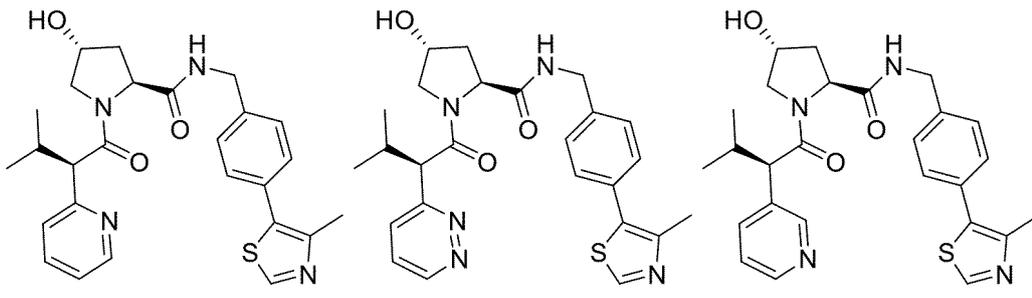
10



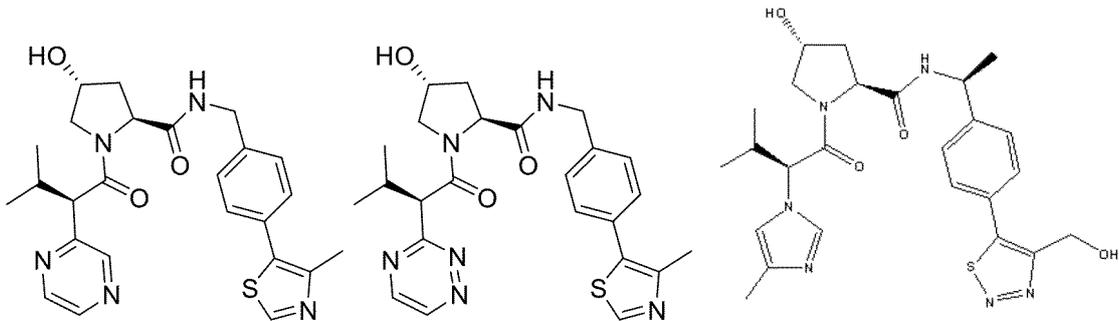
20



30

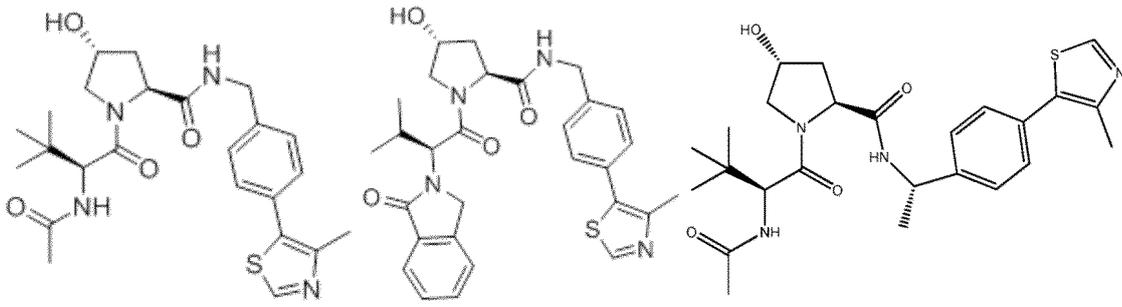


40

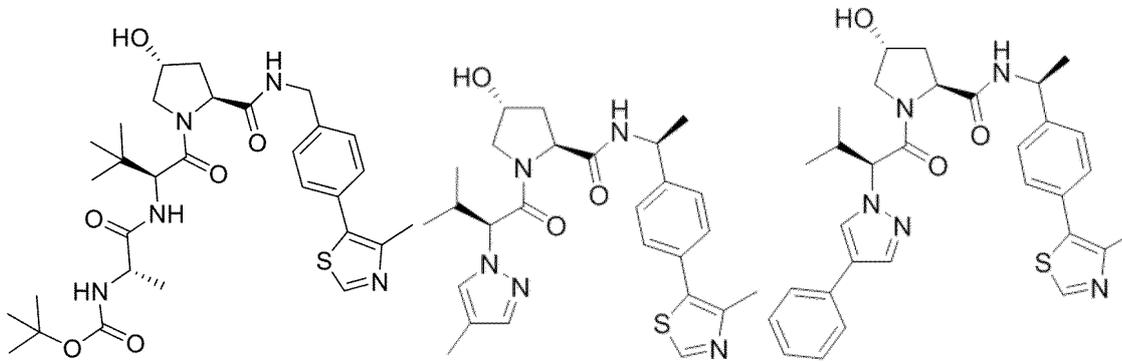


【 0 7 6 2 】

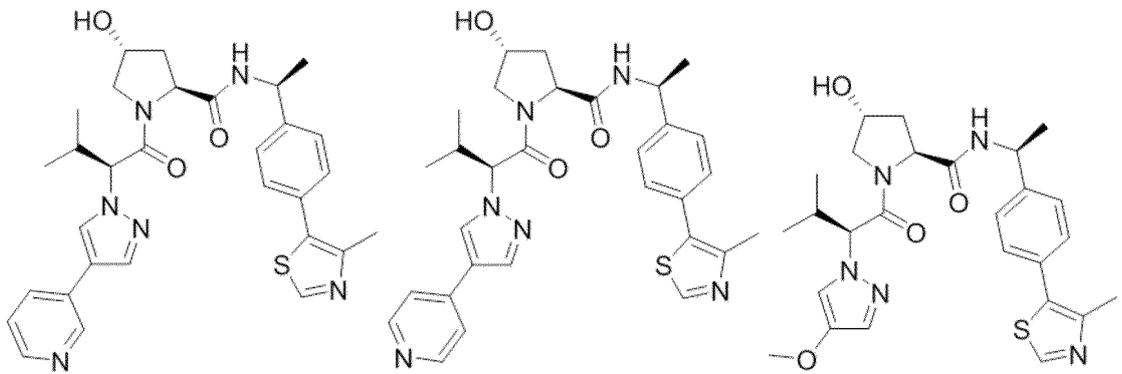
【化 2 5 2 - 2 2】



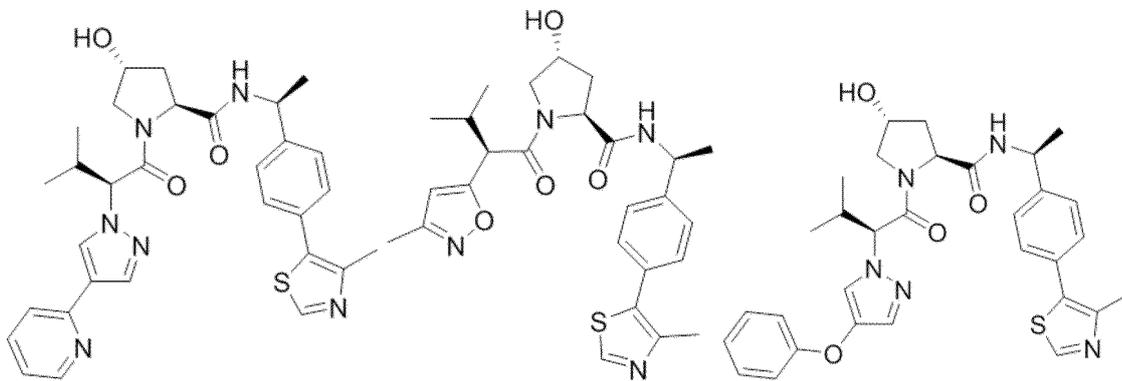
10



20



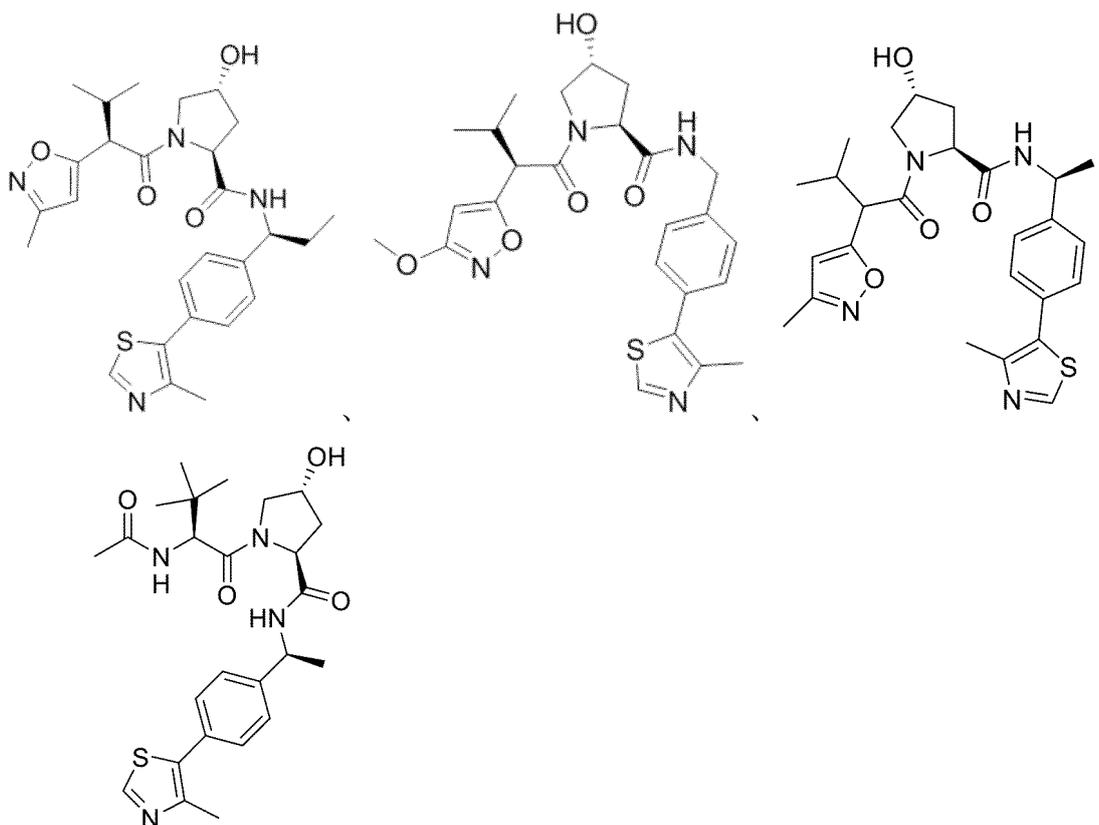
30



40

【 0 7 6 3】

【化252-23】



10

20

および

【0764】

式中、VLMは、本明細書に記載されるリンカーを介して、任意に、任意の適切な官能基、例えば、アミン、エステル、エーテル、アルキル、またはアルコキシを介して、例えば、アリール、ヘテロアリール、フェニル、またはインドール基のフェニルを含む任意の適切な場所で、PTMに連結され得る。

【0765】

例示的なリンカー

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化学リンカー(L)を介して1つ以上のULM(例えば、CLM、VLM、MLM、ILM、またはこれらの組み合わせのうち1つ以上)に化学的に結合(linked)または結合(coupled)した1つ以上のPTMを含む。ある特定の実施形態では、リンカー基Lは、1つ以上の共有結合した構造単位(例えば、 $-A^{L_1} \dots (A^L)_q$ - または $-(A^L)_q$ -)を含む基であり、 A^{L_1} は、PTMに結合した基であり、 $(A^L)_q$ は、ULMに結合した基である。

30

【0766】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー基Lは、式 $-(A^L)_q$ - によって表される結合または化学リンカー基であり、式中、 A^L が、化学部分であり、 q が、1~100の整数であり、 A^L が、PTMおよびULMに共有結合され、PTMのタンパク質標的への、およびULMのE3ユビキチンへの十分な結合を提供して、標的タンパク質ユビキチン化をもたらす。

40

【0767】

ある特定の実施形態では、リンカー基Lは、 $-(A^L)_q$ - であり、式中、 $(A^L)_q$ が、ULM(例えば、CLMまたはVLM)、PTM部分、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つに連結された基であり、

リンカーの q が、1以上の整数であり、

各 A^L が、独立して、結合、 $CR^{L_1}R^{L_2}$ 、O、S、SO、SO₂、NR^{L3}、SO₂NR^{L3}、SONR^{L3}、CONR^{L3}、NR^{L3}CONR^{L4}、NR^{L3}SO₂NR

50

R^L 、 CO 、 CR^L 、 $CR^L = CR^L$ 、 C 、 C 、 SiR^L 、 R^L 、 $P(O)R^L$ 、 $P(O)OR^L$ 、 NR^L 、 $C(=NCN)NR^L$ 、 NR^L 、 $C(=NCN)$ 、 NR^L 、 $C(=CNO_2)NR^L$ 、0~6個の R^L および/または R^L 基で任意に置換された C_{3-11} シクロアルキル、0~9個の R^L および/または R^L 基で任意に置換された C_{5-13} スピロシクロアルキル、0~6個の R^L および/または R^L 基で任意に置換された C_{3-11} ヘテロシクリル、0~8個の R^L および/または R^L 基で任意に置換された C_{5-13} スピロヘテロシクロアルキル、0~6個の R^L および/または R^L 基で任意に置換されたアリーール、0~6個の R^L および/または R^L 基で任意に置換されたヘテロアリーールからなる群から選択され、式中、 R^L または R^L が、各々独立して、任意に他の基に連結されて、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成し、任意に0~4個の R^L 基で置換され、

10

R^L 、 R^L 、 R^L 、 R^L および R^L は、各々独立して、 H 、ハロ、 C_{1-8} アルキル、 OC_{1-8} アルキル、 SC_{1-8} アルキル、 NHC_{1-8} アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 C_{3-11} シクロアルキル、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{3-11} ヘテロシクリル、 OC_{1-8} シクロアルキル、 SC_{1-8} シクロアルキル、 NHC_{1-8} シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)(C_{1-8} アルキル)、 OH 、 NH_2 、 SH 、 SO_2C_{1-8} アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)(C_{1-8} アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CC-C_{1-8}$ アルキル、 CCH 、 $CH=CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $CH(C_{1-8}$ アルキル)、 $C(C_{1-8}$ アルキル)= $C(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(C_{1-8}$ アルキル) $_3$ 、 $Si(OH)(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $COCC_{1-8}$ アルキル、 CO_2H 、ハロゲン、 CN 、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NHC_{1-8} アルキル、 $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$ アルキル、 $SON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$ アルキル、 $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $CONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $CON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHCON(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $N(C_{1-8}$ アルキル) $SO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH(C_{1-8}$ アルキル)、 $NHSO_2N(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH_2$ である。

20

30

【0768】

ある特定の実施形態では、リンカーの q は、0以上の整数である。ある特定の実施形態では、 q は、1以上の整数である。

【0769】

ある特定の実施形態では、例えば、リンカーの q が2超である場合、 $(A^L)_q$ は、 ULM に結合した基であり、 A^L および $(A^L)_q$ は、リンカー(L)の構造単位を介して結合する。

【0770】

ある特定の実施形態では、例えば、リンカーの q が2である場合、 $(A^L)_q$ は、 A^L および ULM に接続した基である。

40

【0771】

ある特定の実施形態では、例えば、 q が1である場合、リンカー基 L_2 の構造は $-A^1$ であり、 A^1 は、 E_3LB 部分及び PB 部分に接続した基である。

【0772】

特定の実施形態では、リンカー(L)の単位 A^L は、以下：

- $NR(CH_2)_n$ - (低級アルキル)-、- $NR(CH_2)_n$ - (低級アルコキシル)-、- $NR(CH_2)_n$ - (低級アルコキシル)- OCH_2 -、- $NR(CH_2)_n$ - (低級アルコキシル)- (低級アルキル)- OCH_2 -、- $NR(CH_2)_n$ - (シクロアルキル)- (低級アルキル)- OCH_2 -、- $NR(CH_2)_n$ - (ヘテロシクロアルキル)-、- $NR(CH_2CH_2O)_n$ - (低級アルキル)- $O-CH_2$ -、- $NR(C$

50

$\text{H}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{ヘテロシクロアルキル}) - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{アリール} - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{ヘテロアリール}) - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{シクロアルキル}) - \text{O} - (\text{ヘテロアリール}) - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{シクロアルキル}) - \text{O} - \text{アリール} - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{低級アルキル}) - \text{NH} - \text{アリール} - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - (\text{低級アルキル}) - \text{O} - \text{アリール} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{シクロアルキル} - \text{O} - \text{アリール} -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n - \text{シクロアルキル} - \text{O} - (\text{ヘテロアリール})^1 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n - (\text{シクロアルキル}) - \text{O} - (\text{ヘテロシクリル}) - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NR}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_n - (\text{ヘテロシクリル}) - (\text{ヘテロシクリル}) - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{N}(\text{R}_1\text{R}_2) - (\text{ヘテロシクリル}) - \text{CH}_2$ からなる群から選択される一般構造によって表される基を含み、

10

リンカーの n は、 $0 \sim 10$ であってもよく、

リンカーの R は、 H 、低級アルキルであってもよく、

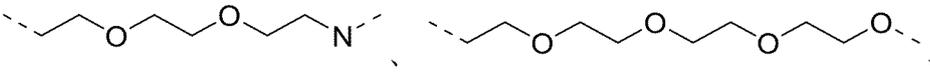
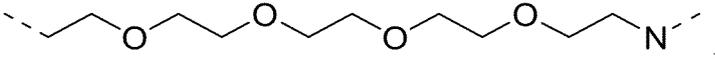
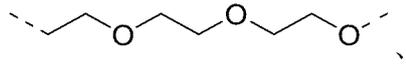
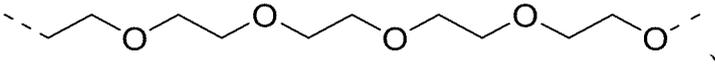
リンカーの R_1 および R_2 は、連結する N と共に環を形成することができる。

【0773】

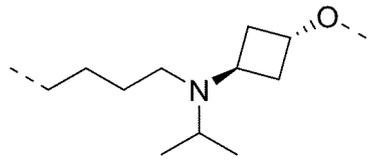
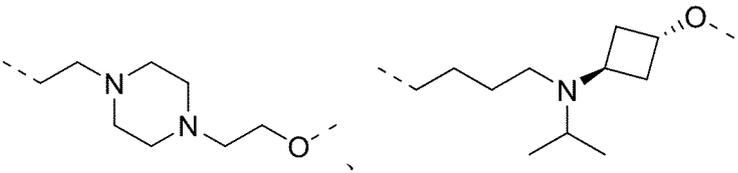
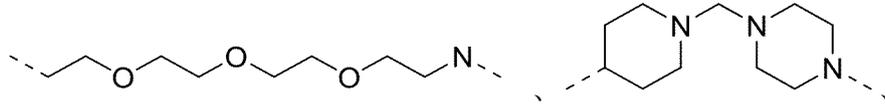
本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー (L) の単位 A^L は、

【0774】

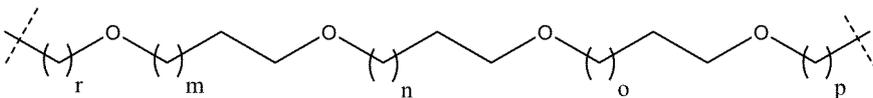
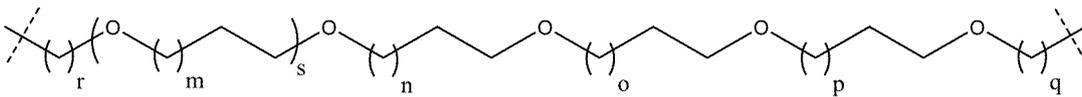
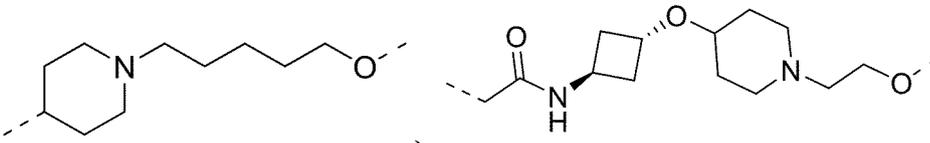
【化 2 5 3 - 1】



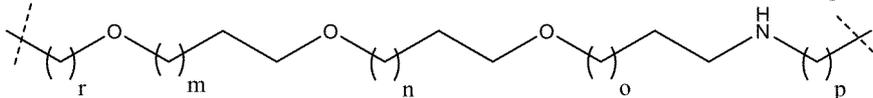
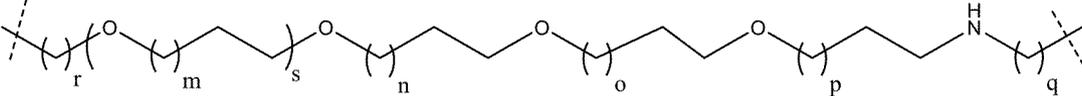
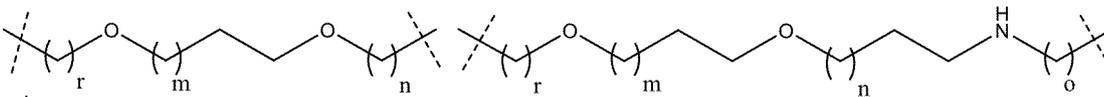
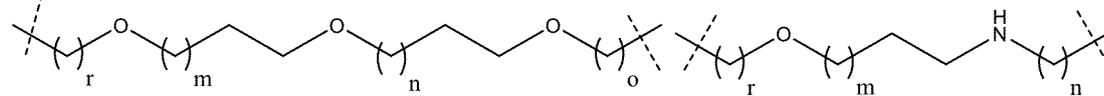
10



20



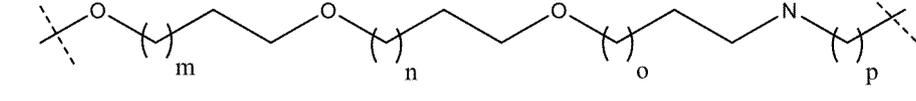
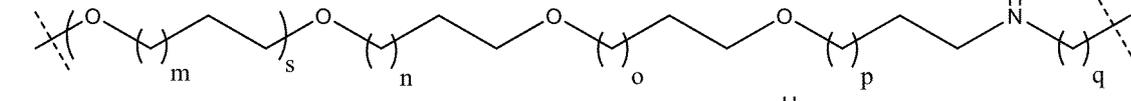
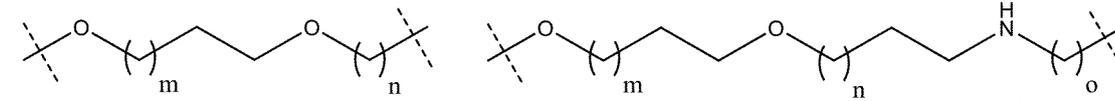
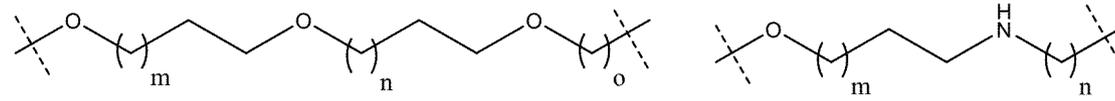
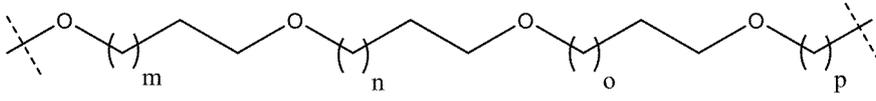
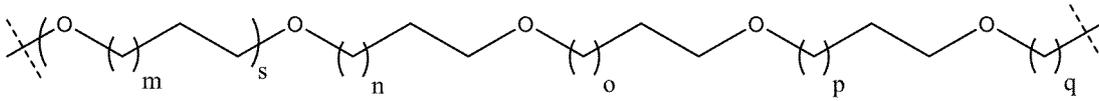
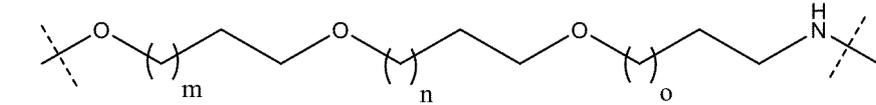
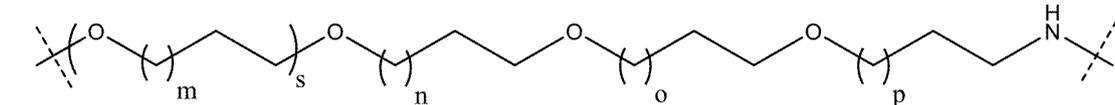
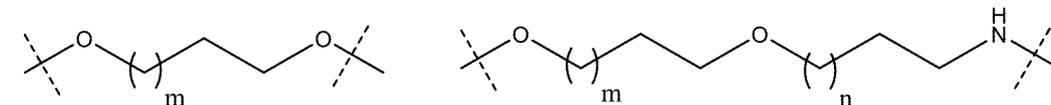
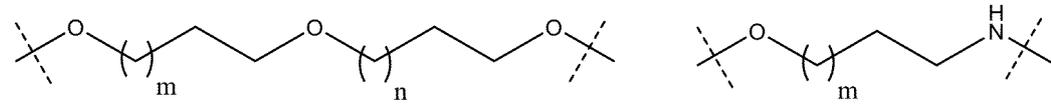
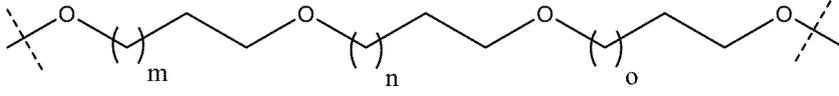
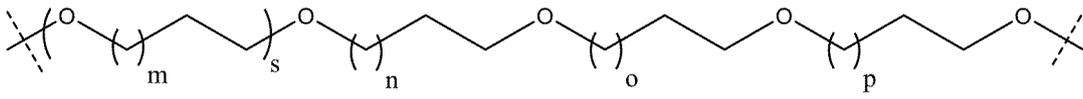
30



40

【 0 7 7 5 】

【化 2 5 3 - 2】



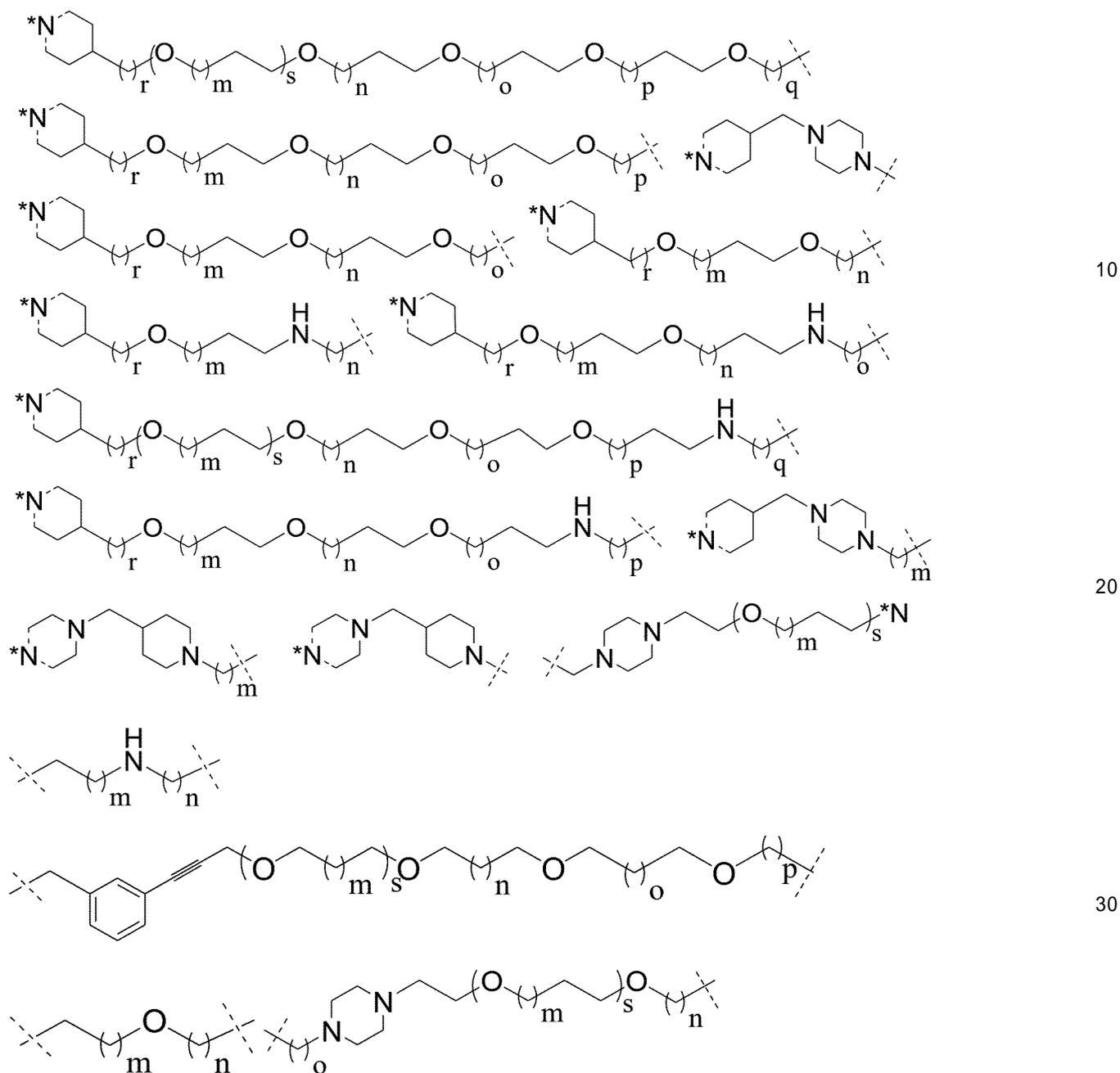
10

20

30

【 0 7 7 6 】

【化253-3】



【0777】

および $C_1 - C_6$ アルキルから選択される基を含み、
式中、

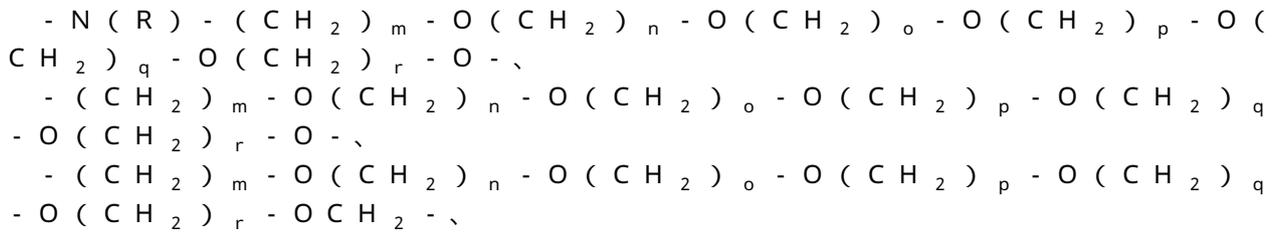
ヘテロシクロアルキルの *N が、PTM と共有され、

各 m, n, o, p, q, r および s は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、
8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 から
選択される。

【0778】

特定の実施形態では、リンカー (L) の単位 A^L は、以下：

- $N(R) - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - OCH_2 -$ 、
- $O - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - OCH_2 -$ 、
- $O - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - O -$ 、

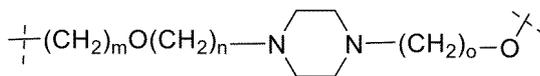
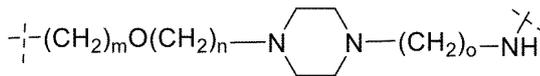
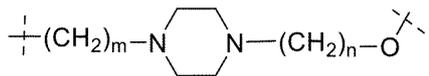
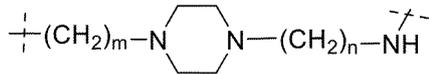


【 0 7 7 9 】

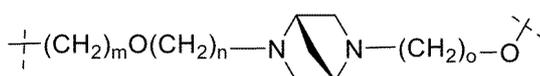
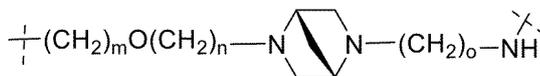
【 化 2 5 4 - 1 】



10

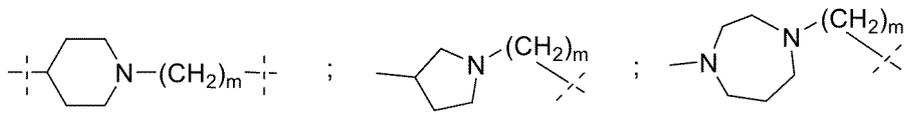
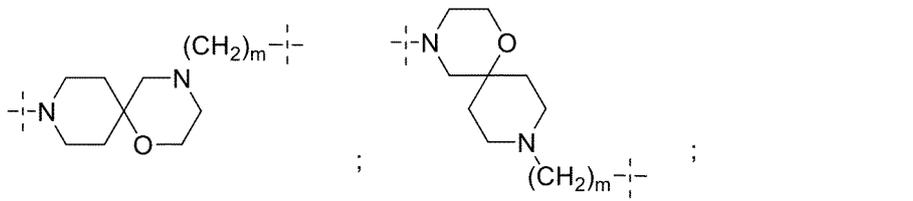


20

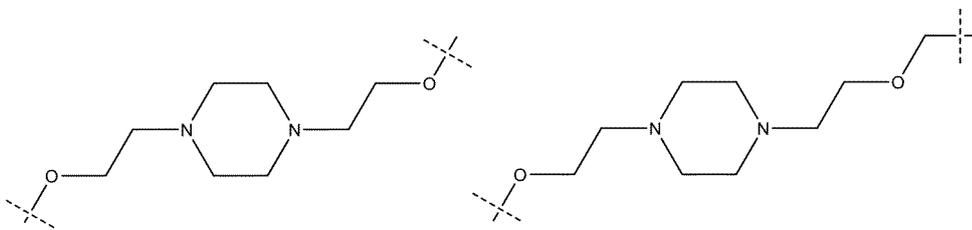
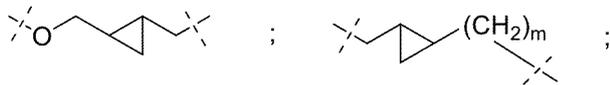


【 0 7 8 0 】

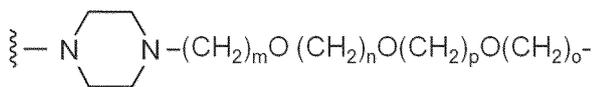
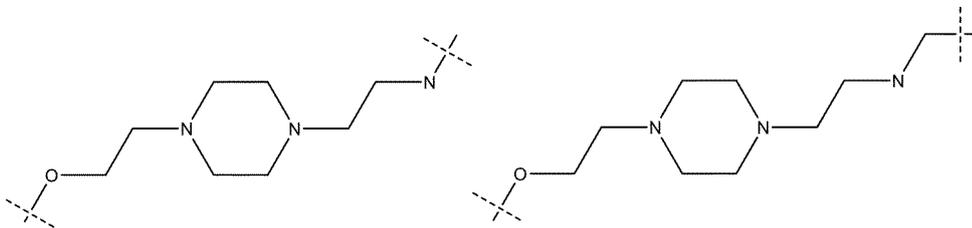
【化 2 5 4 - 2】



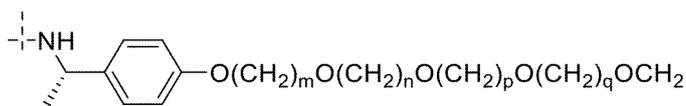
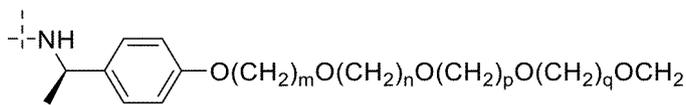
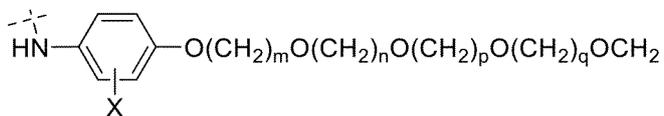
10



20



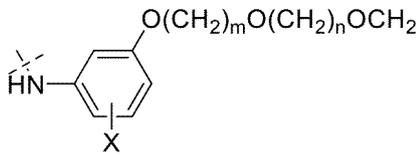
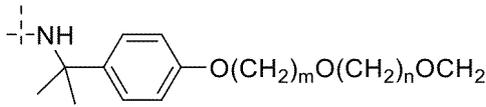
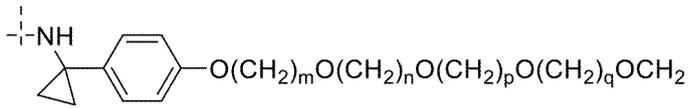
30



40

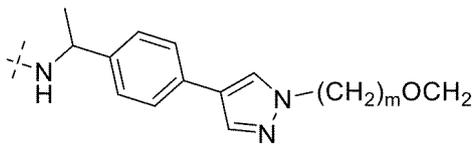
【 0 7 8 1 】

【化 2 5 4 - 3】



10

、および



【 0 7 8 2 】

(式中、

20

リンカーの m 、 n 、 o 、 p 、 q および r は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20 であり、

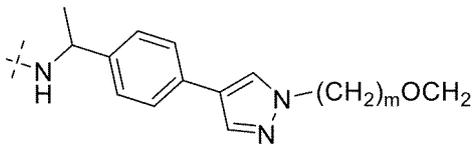
数がゼロの場合、N - O 結合または O - O 結合は存在せず、

リンカーの R は、H、メチルおよびエチルであり、

リンカーの X は、H および F である)

【 0 7 8 3 】

【化 2 5 5】



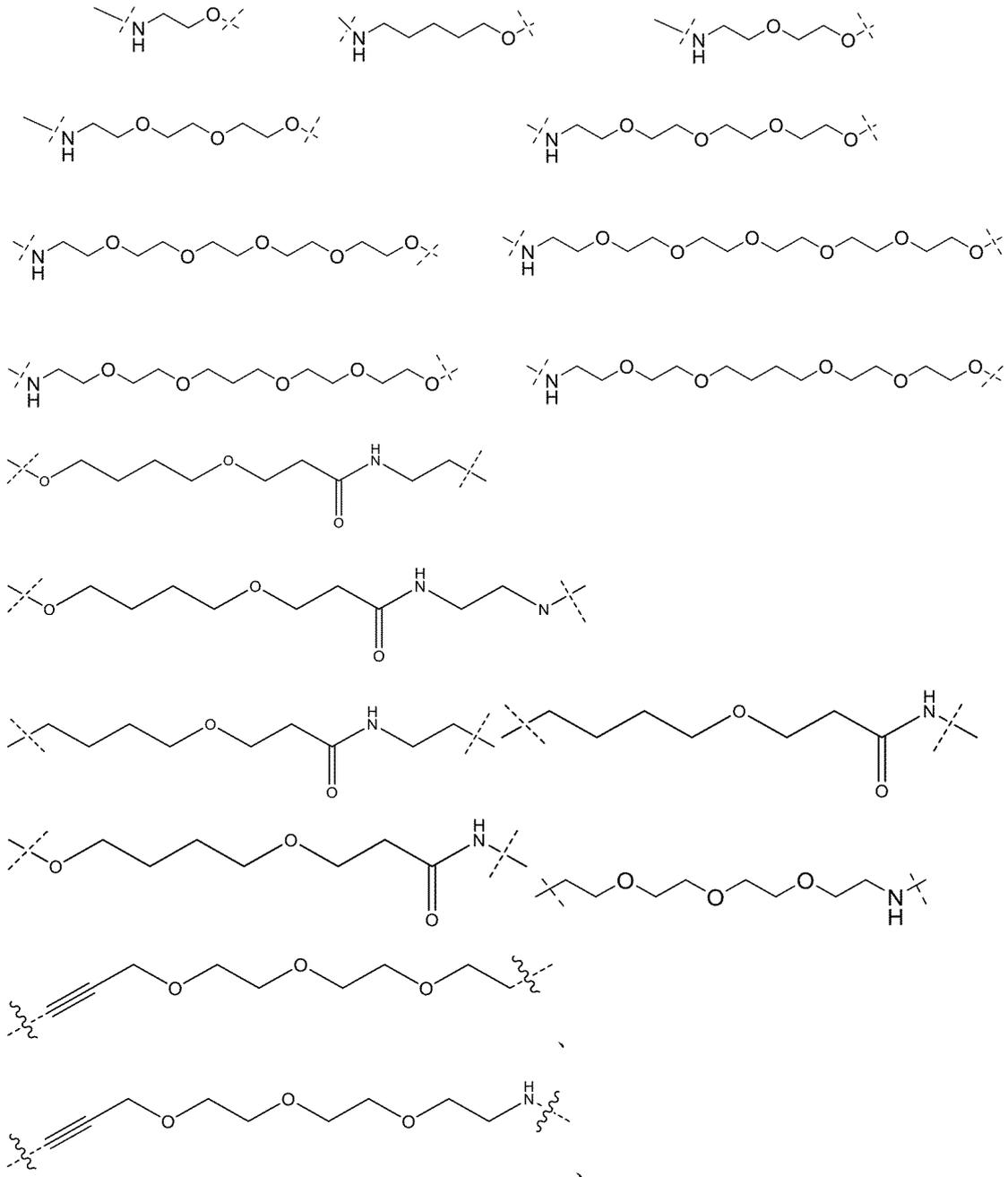
30

【 0 7 8 4 】

(式中、リンカーの m は、2、3、4、5 であってもよい)

【 0 7 8 5 】

【化 2 5 6 - 1】



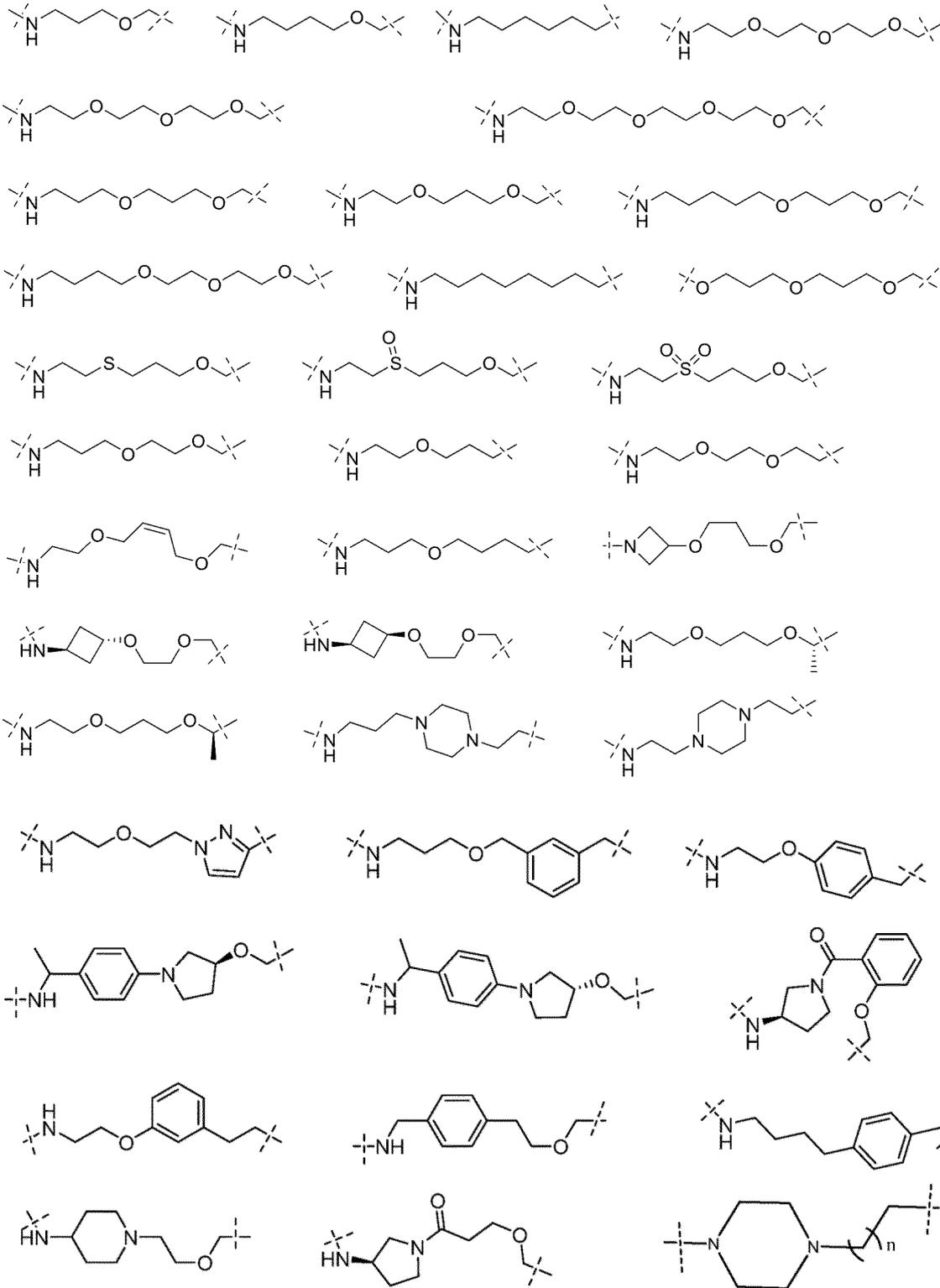
10

20

30

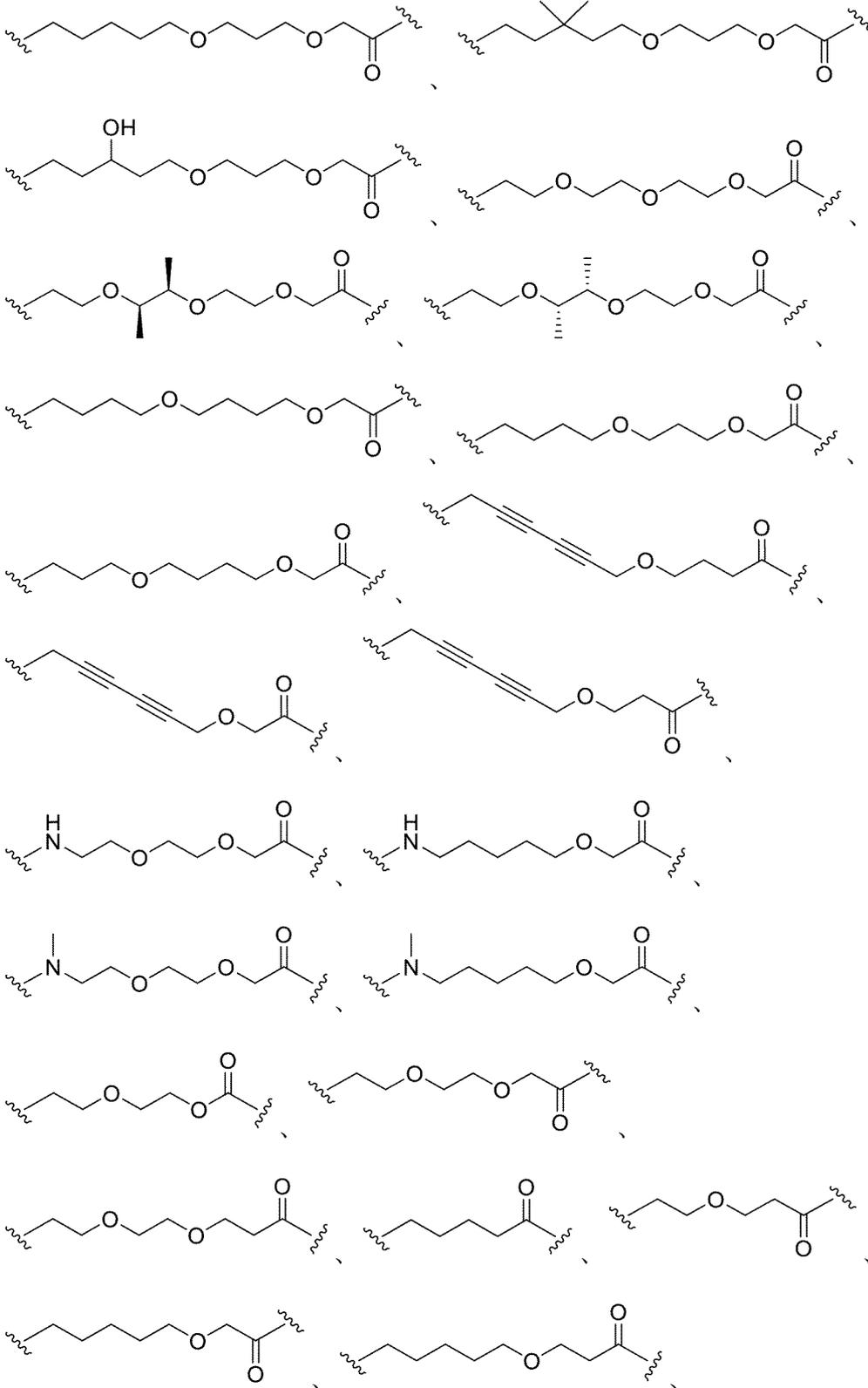
【 0 7 8 6 】

【化 2 5 6 - 2】



【 0 7 8 7 】

【化 2 5 6 - 3】



10

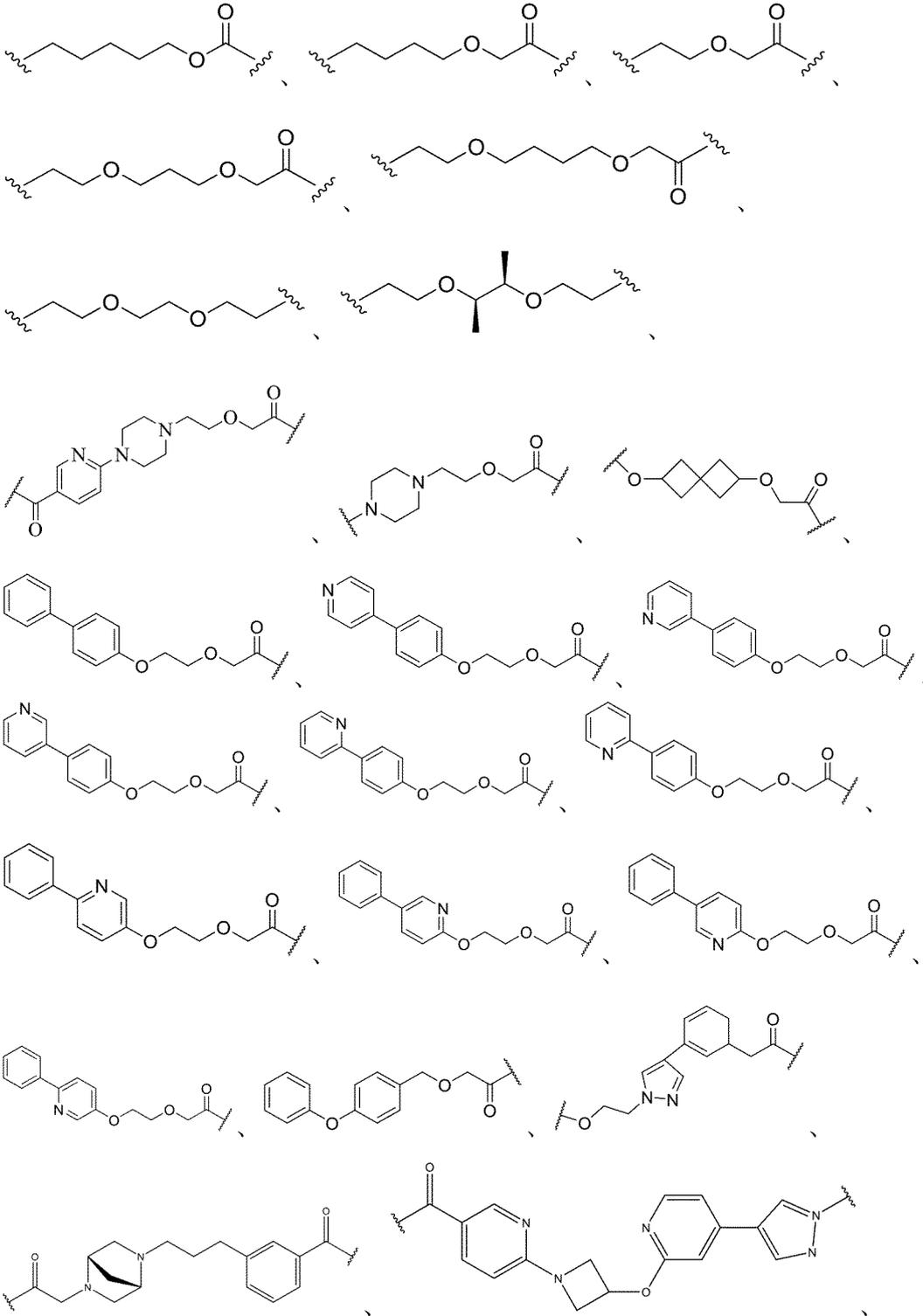
20

30

40

【 0 7 8 8 】

【化 2 5 6 - 4】



10

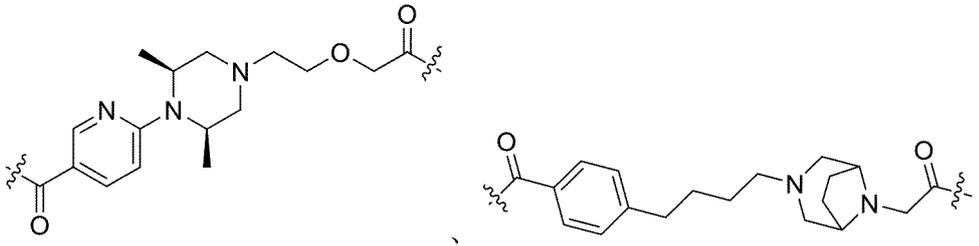
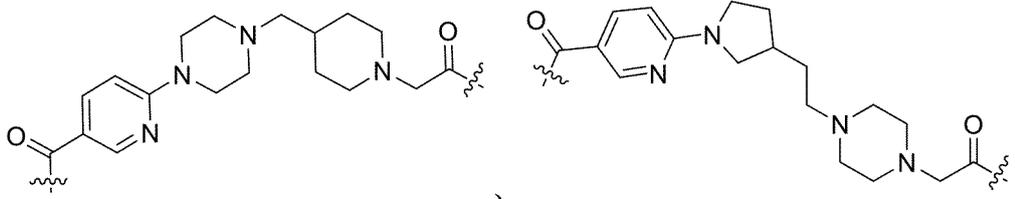
20

30

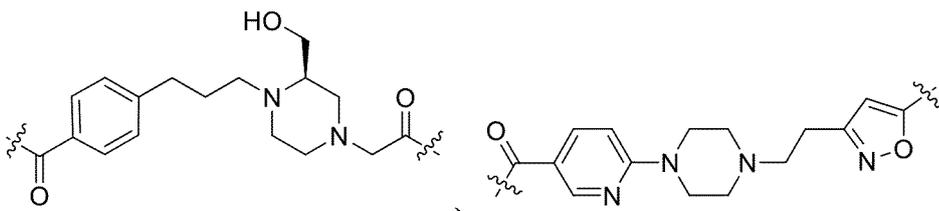
40

【 0 7 8 9 】

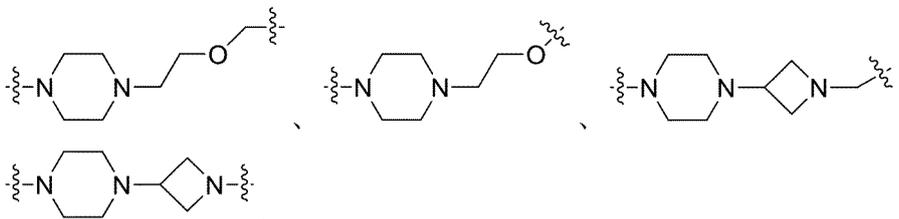
【化 2 5 6 - 5】



10

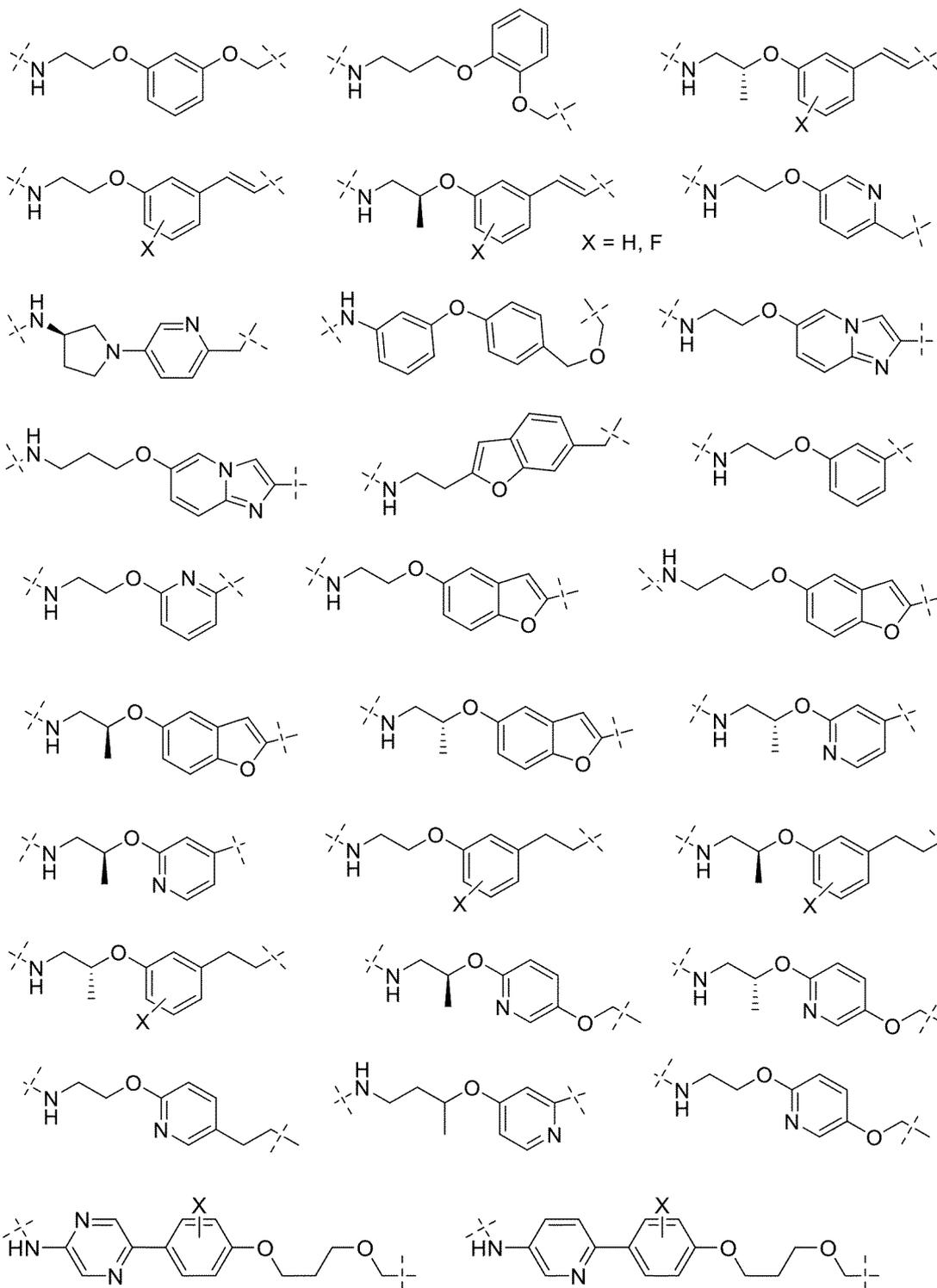


20



【 0 7 9 0 】

【化 2 5 6 - 6】



【 0 7 9 1】

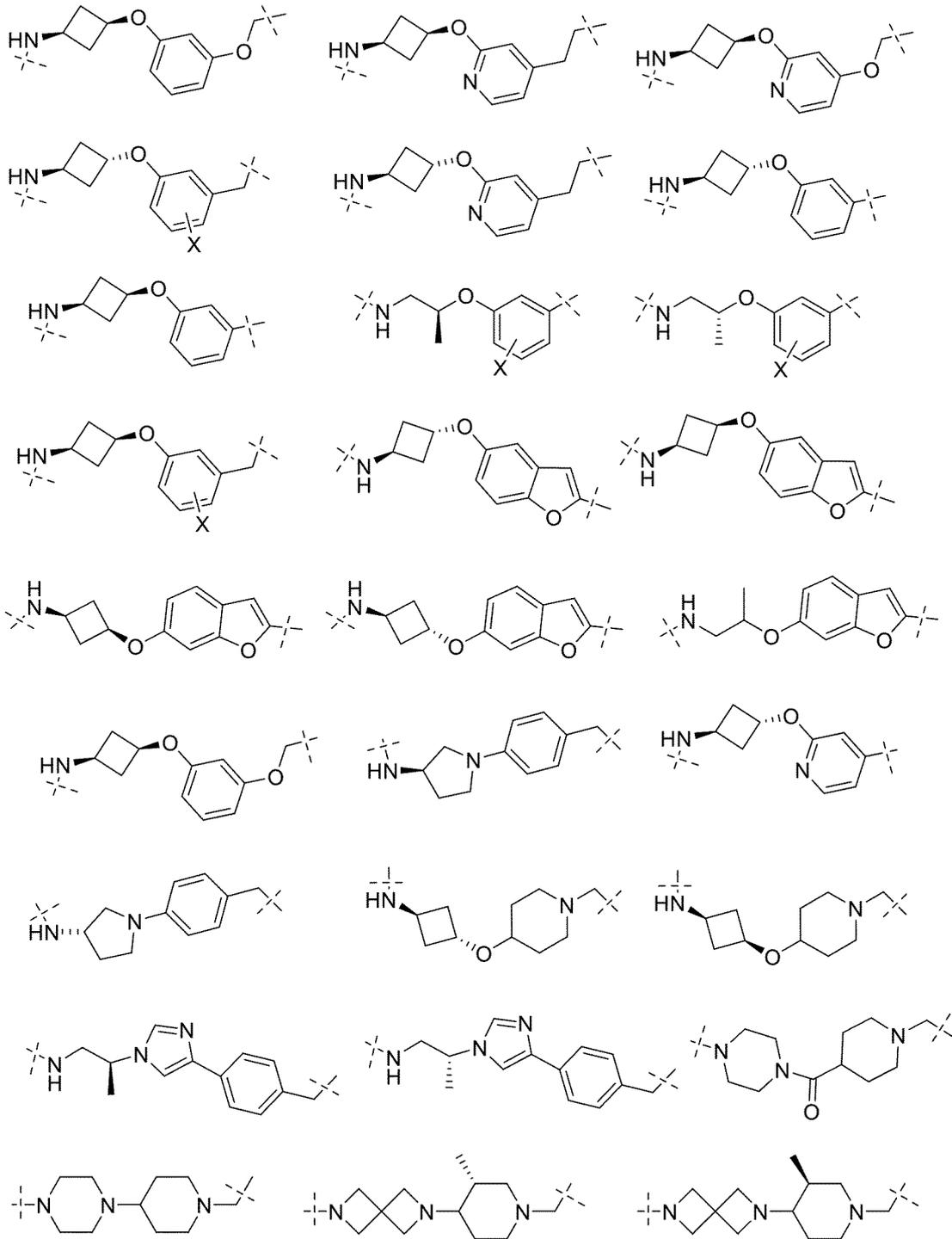
10

20

30

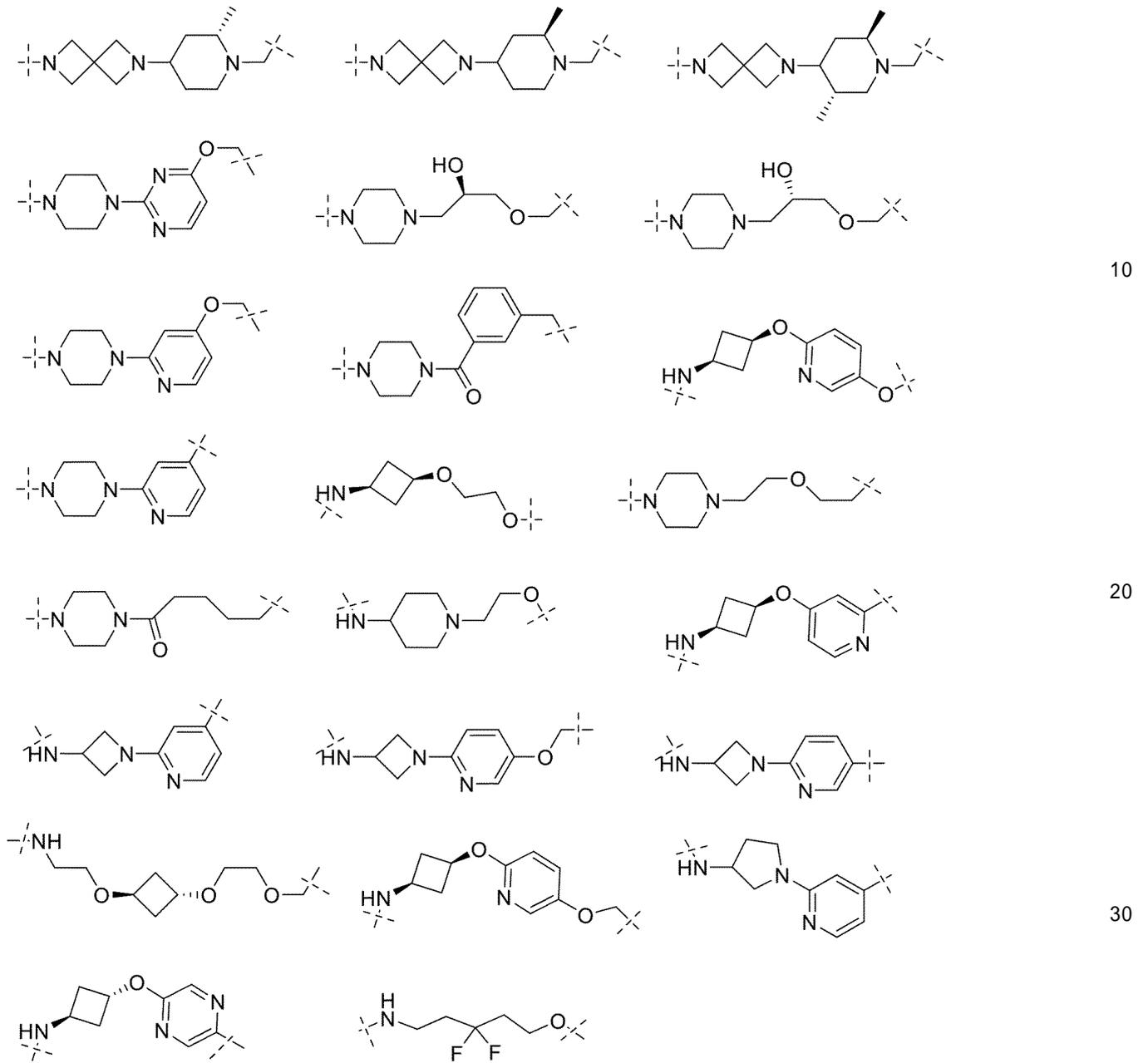
40

【化 2 5 6 - 8】



【 0 7 9 3】

【化 2 5 6 - 9】



10

20

30

【0794】

(式中、リンカーの各nおよびmが、独立して、0、1、2、3、4、5、6であってもよい) からなる群から選択される一般構造によって表される基を含む。

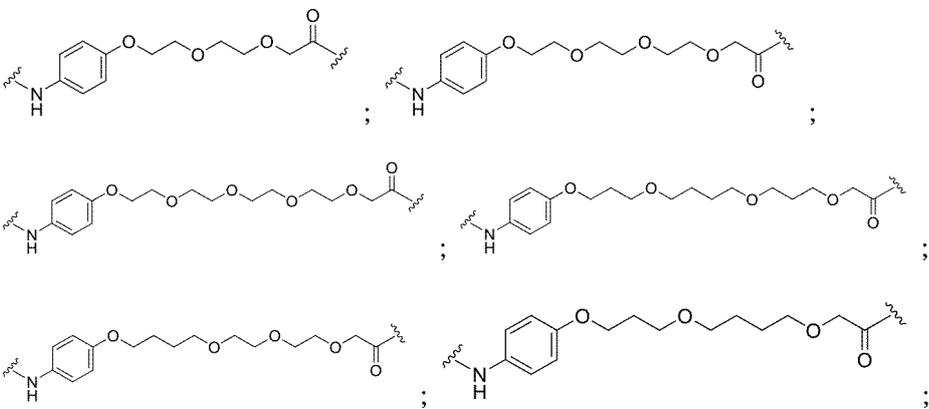
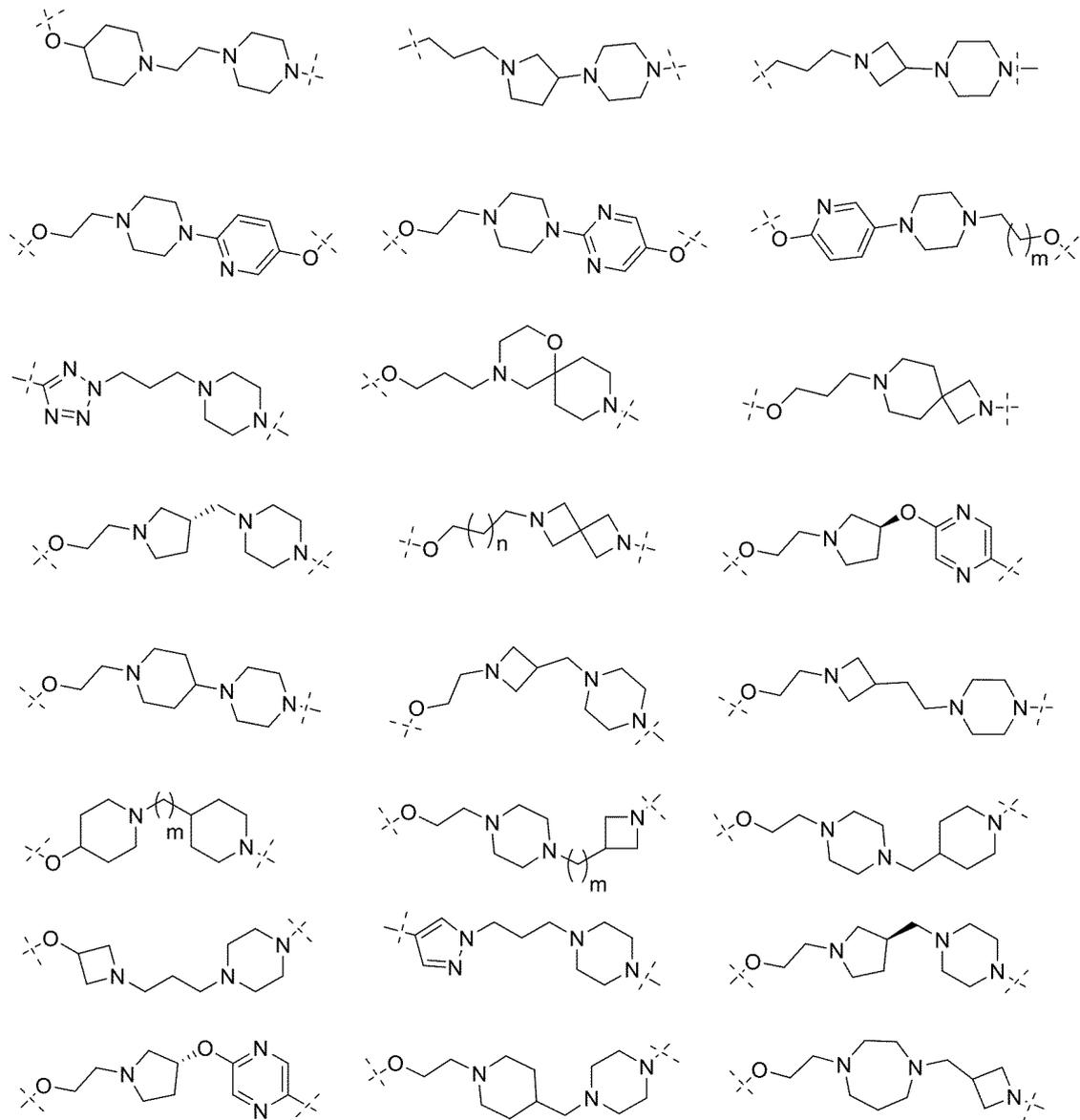
【0795】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)の単位A^Lは、

40

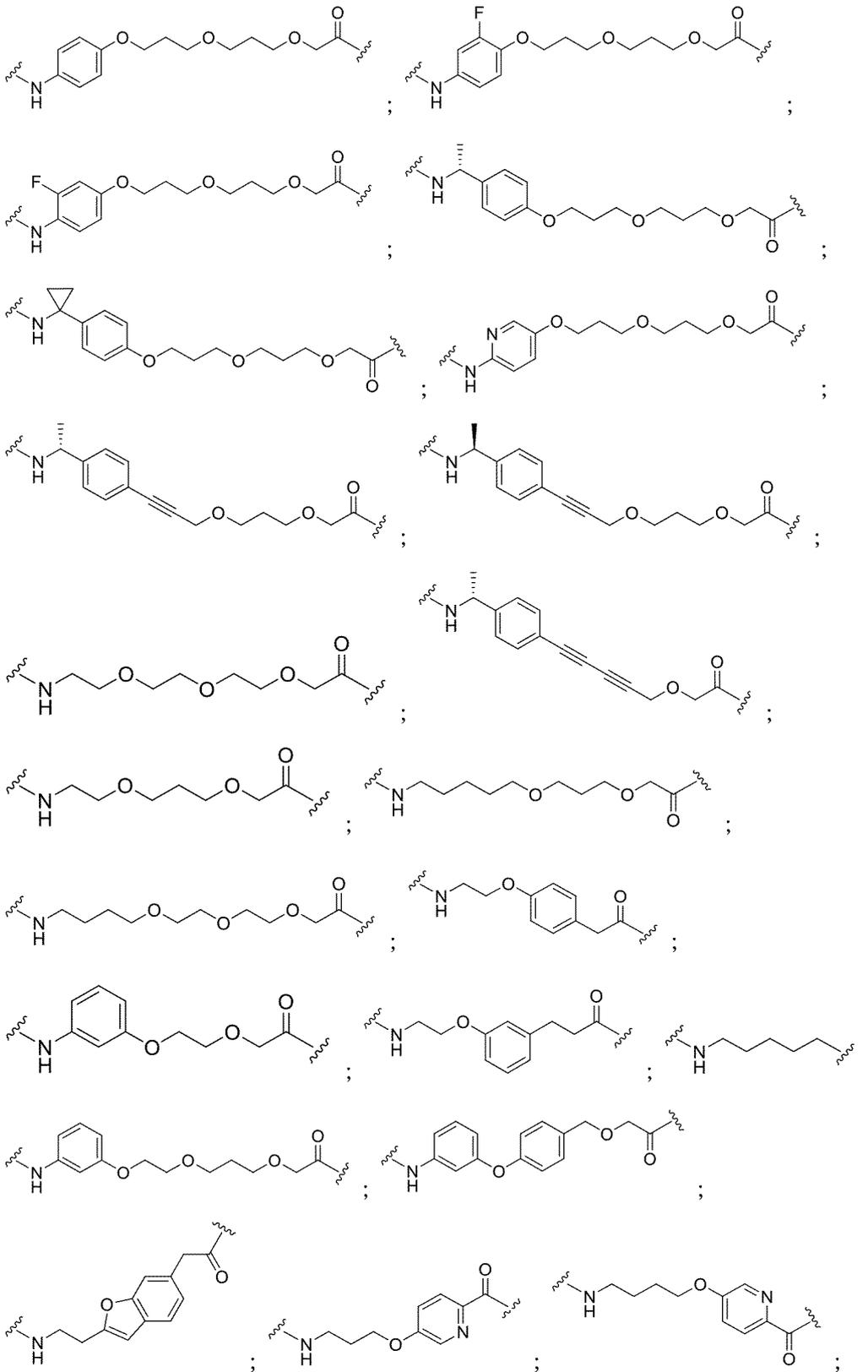
【0796】

【化 2 5 7 - 1】



【 0 7 9 7 】

【化 2 5 7 - 2】



10

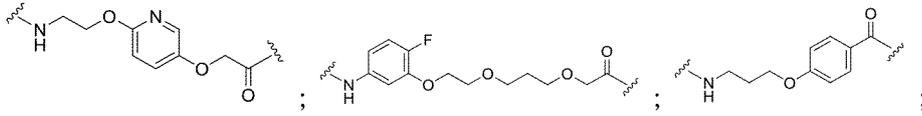
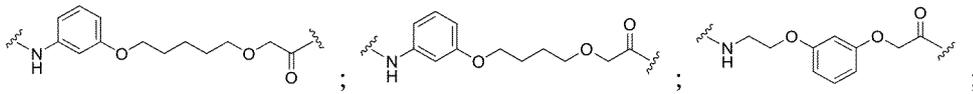
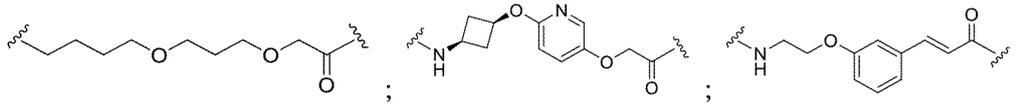
20

30

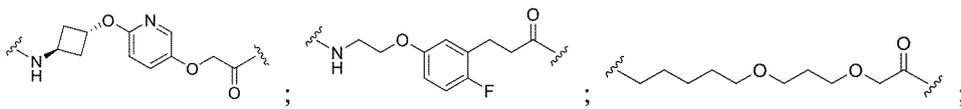
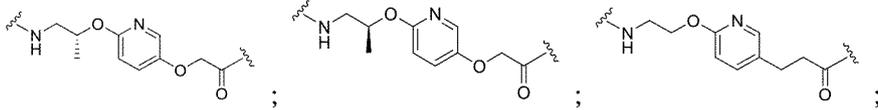
40

【 0 7 9 8 】

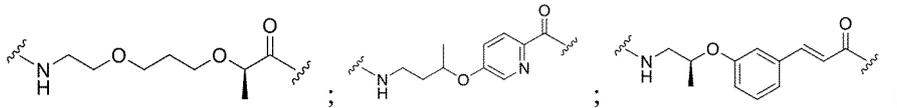
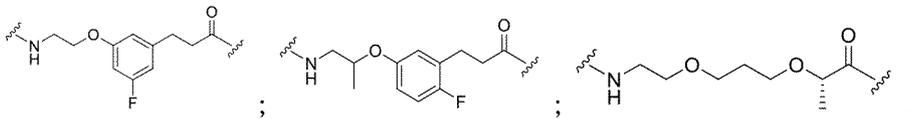
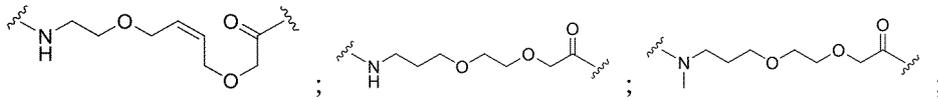
【化 2 5 7 - 3】



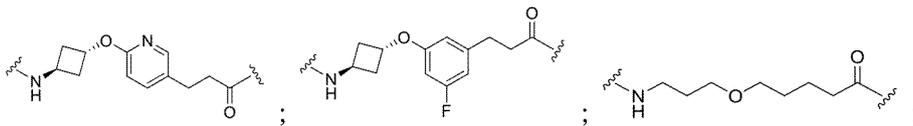
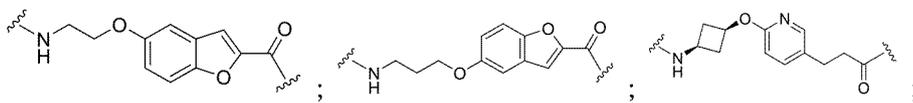
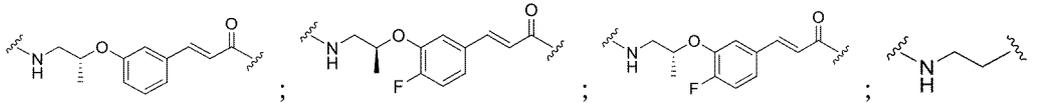
10



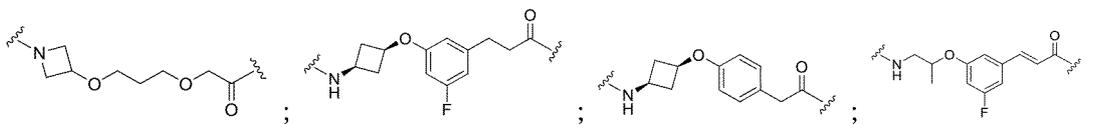
20



30

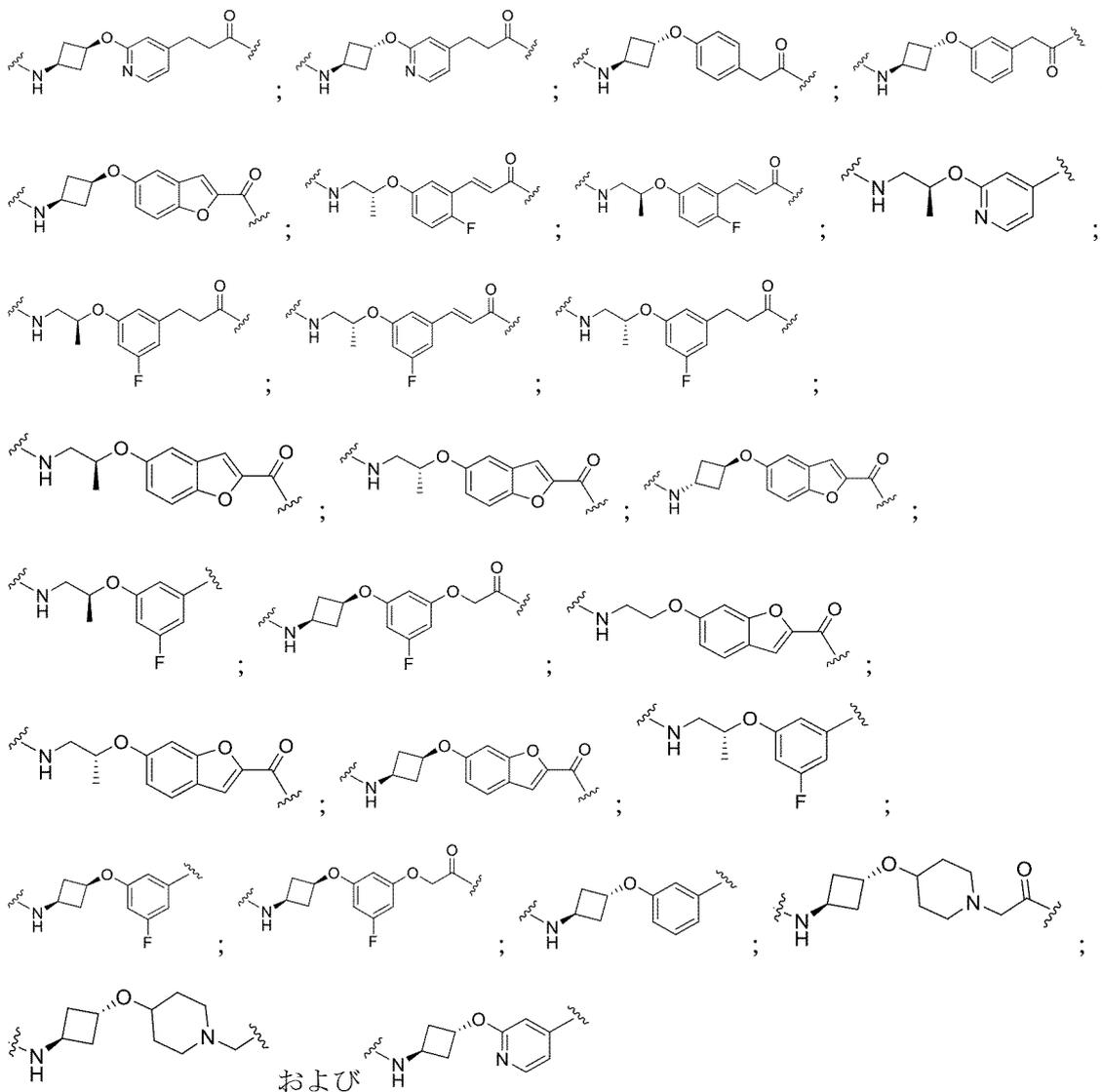


40



【 0 7 9 9 】

【化257-4】



【0800】

からなる群から選択され、

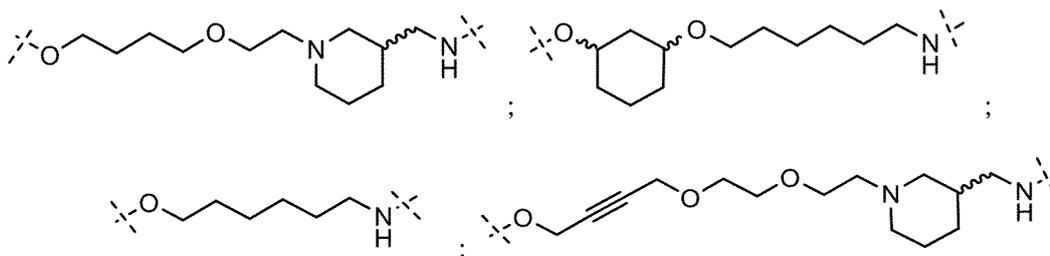
式中、各mおよびnが、独立して、0、1、2、3、4、5、または6から選択される。

【0801】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)の単位A^Lは、

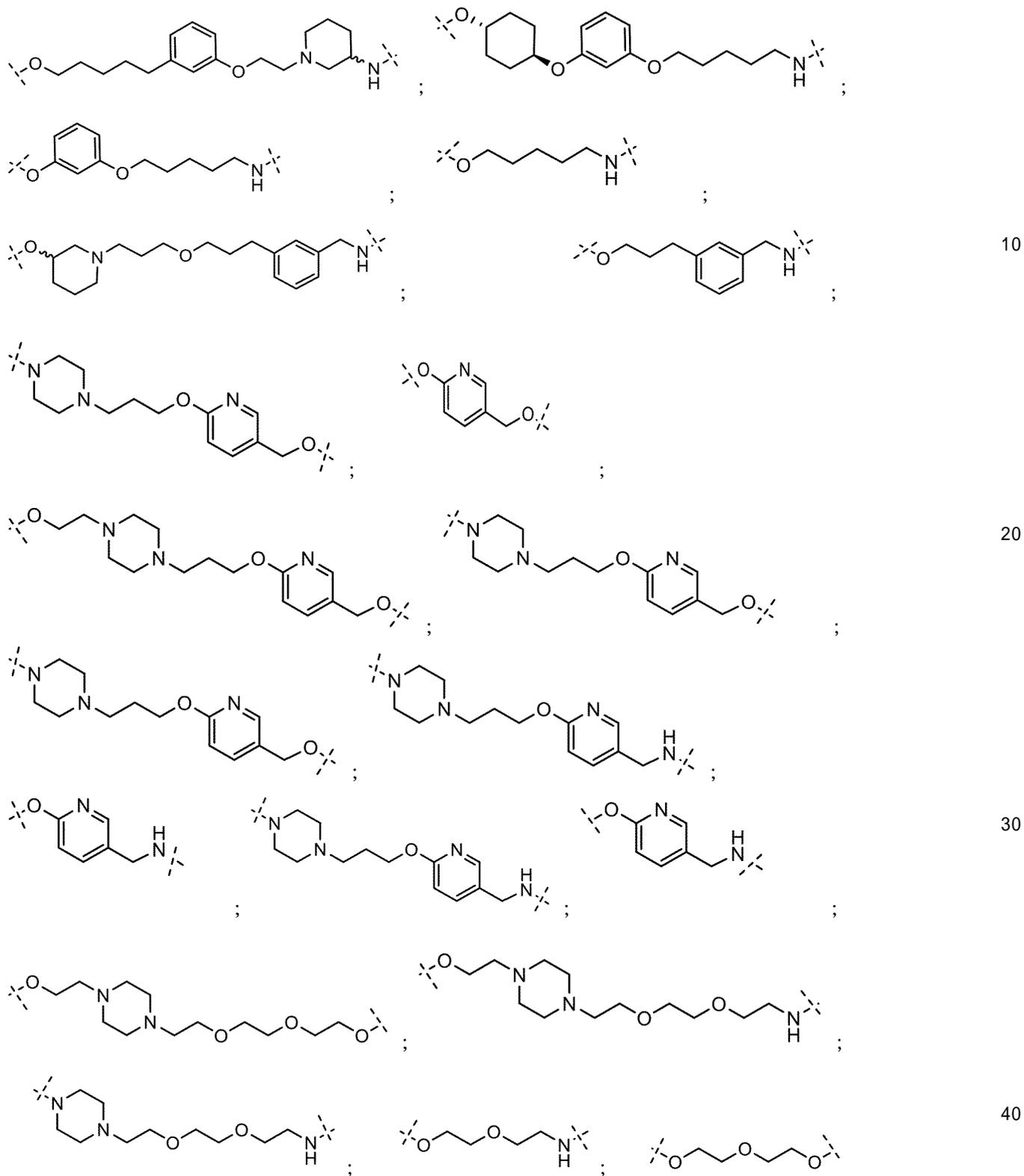
【0802】

【化258-1】



【0803】

【化 2 5 8 - 2】



【 0 8 0 4】

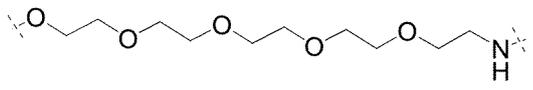
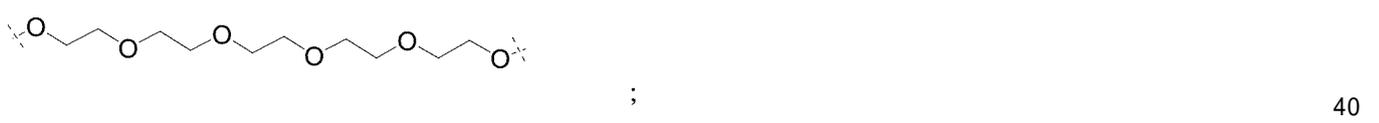
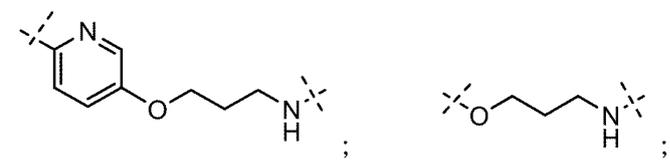
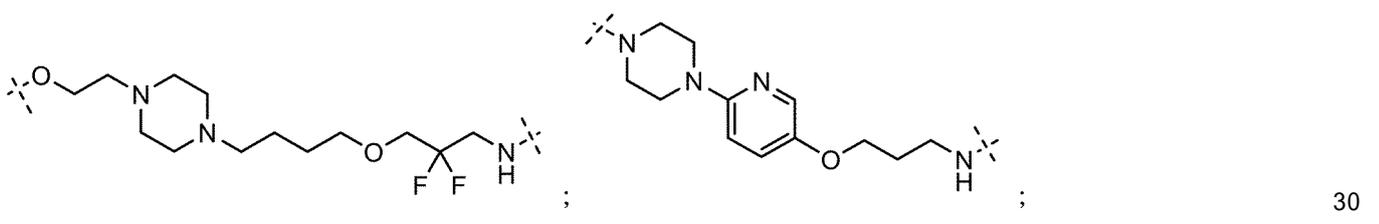
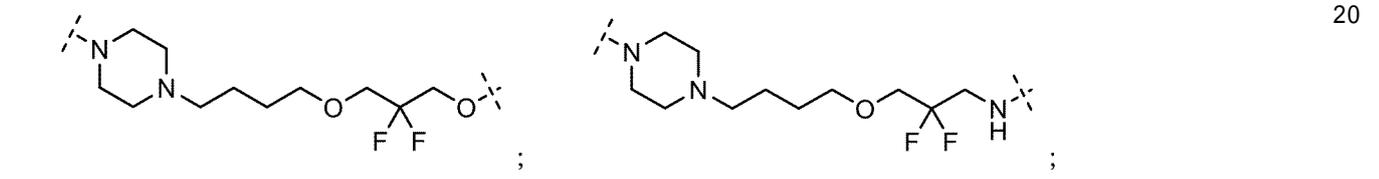
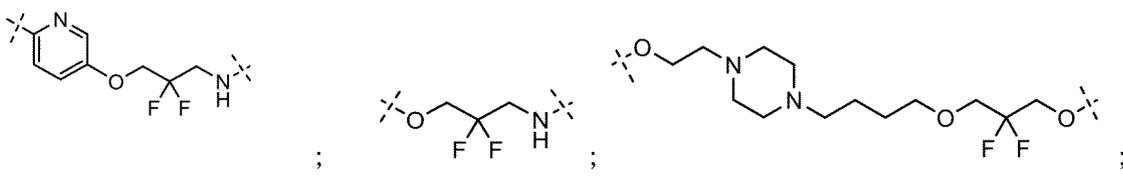
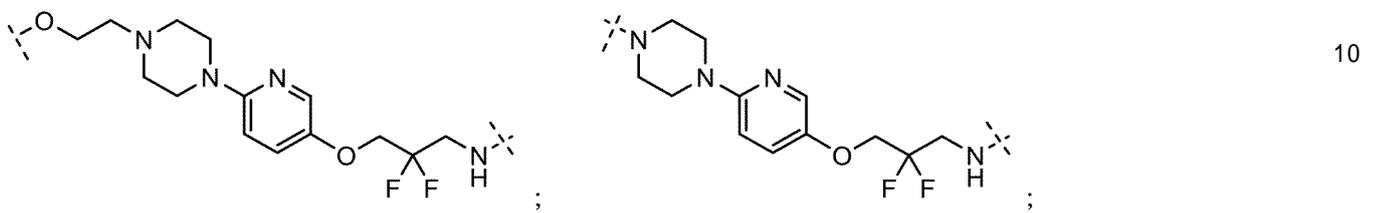
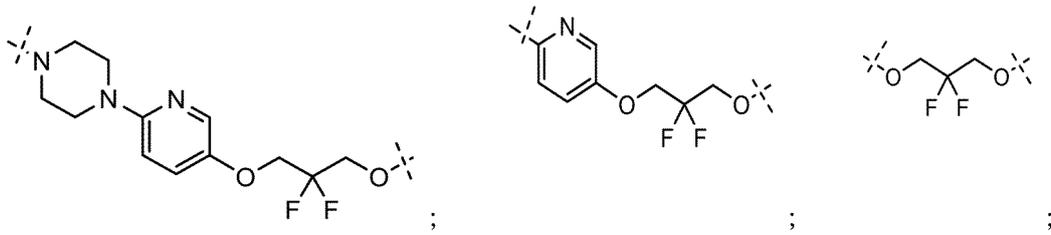
10

20

30

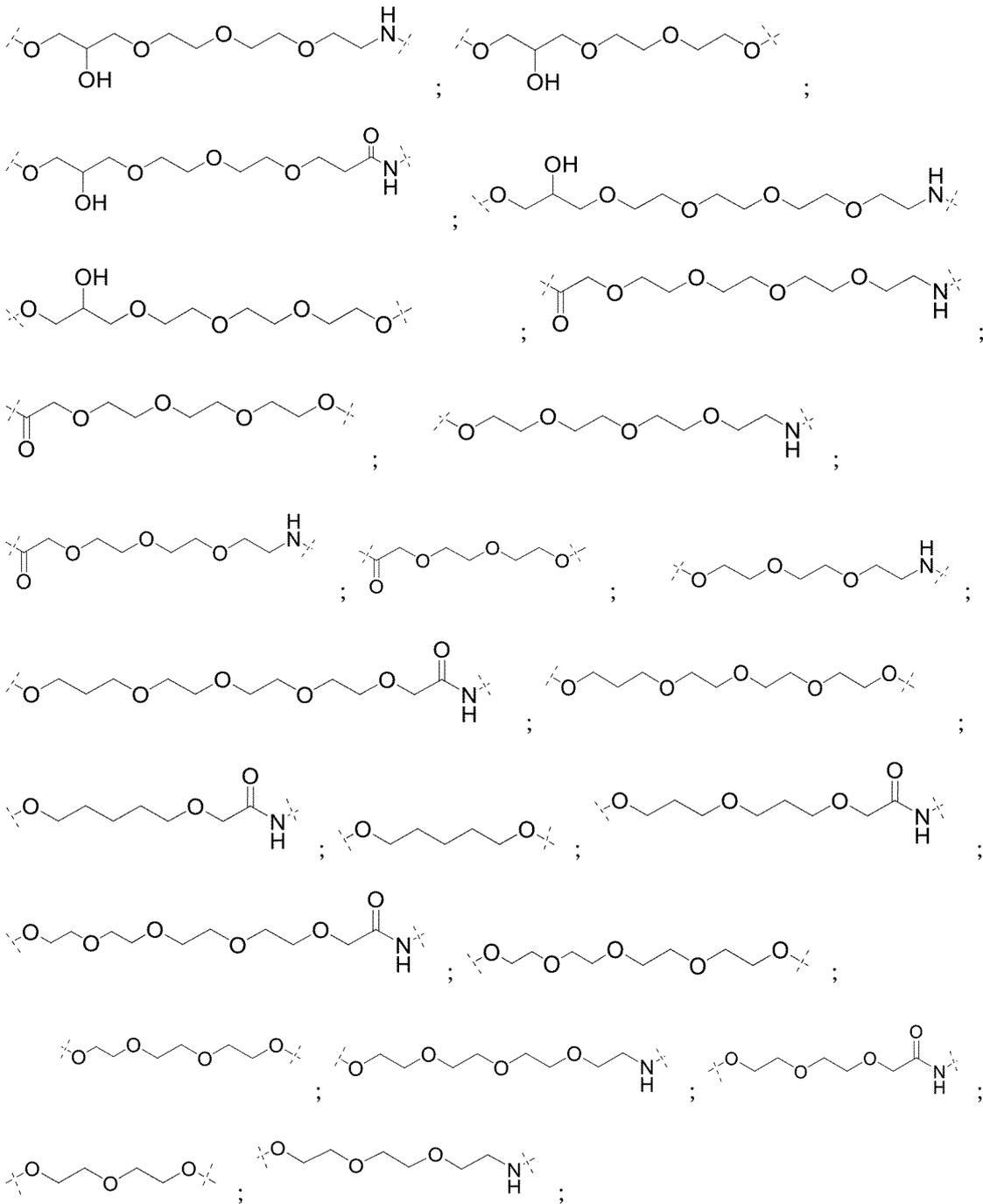
40

【化 2 5 8 - 3】



【 0 8 0 5 】

【化 2 5 8 - 4】



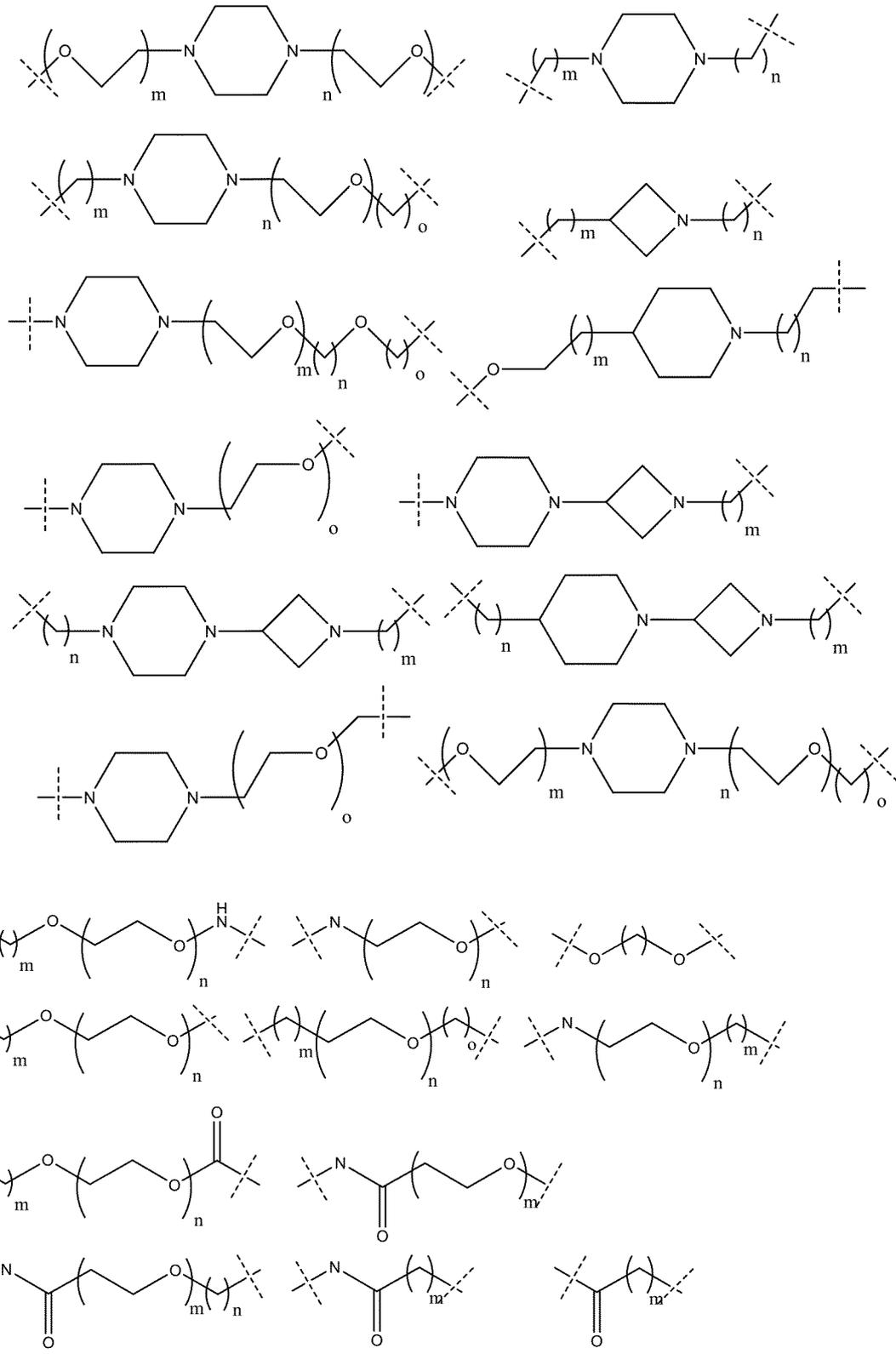
10

20

30

【 0 8 0 6】

【化 2 5 8 - 5】



10

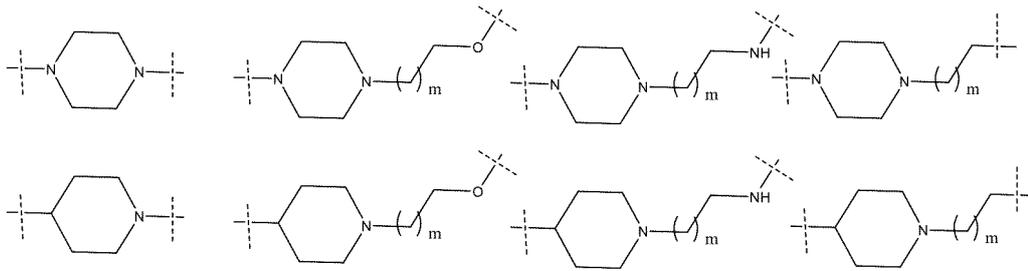
20

30

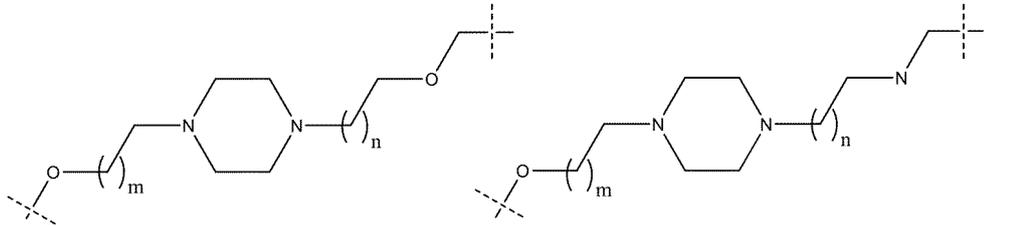
40

【 0 8 0 7 】

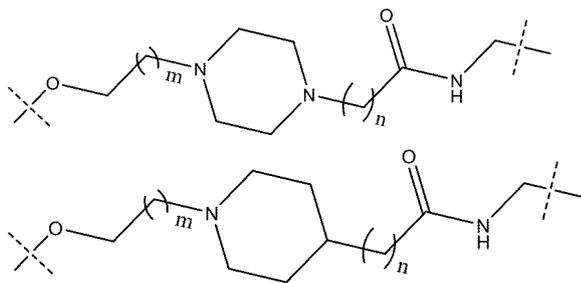
【化258-6】



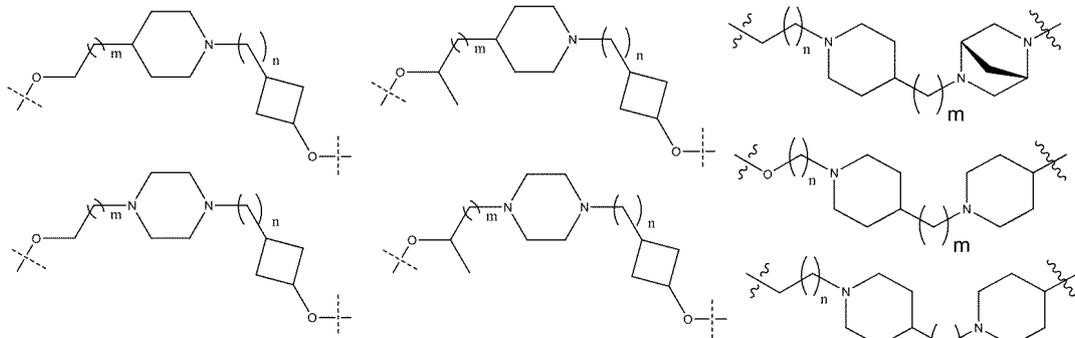
10



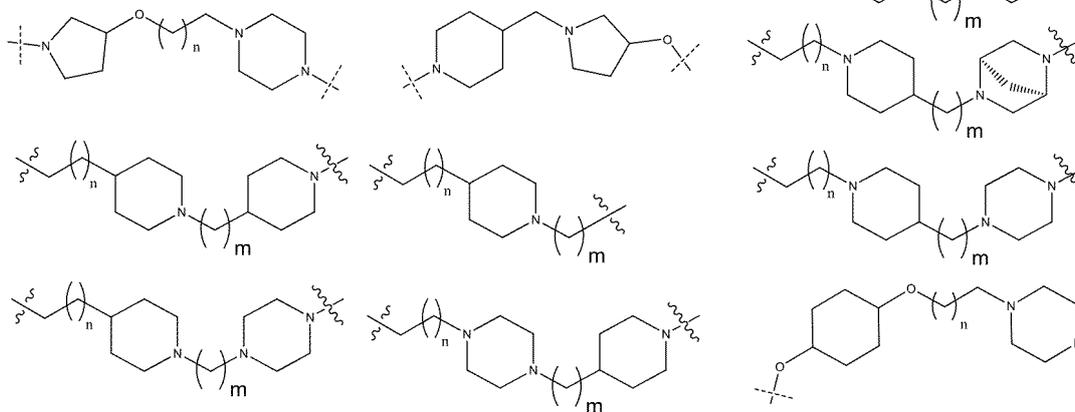
20



30

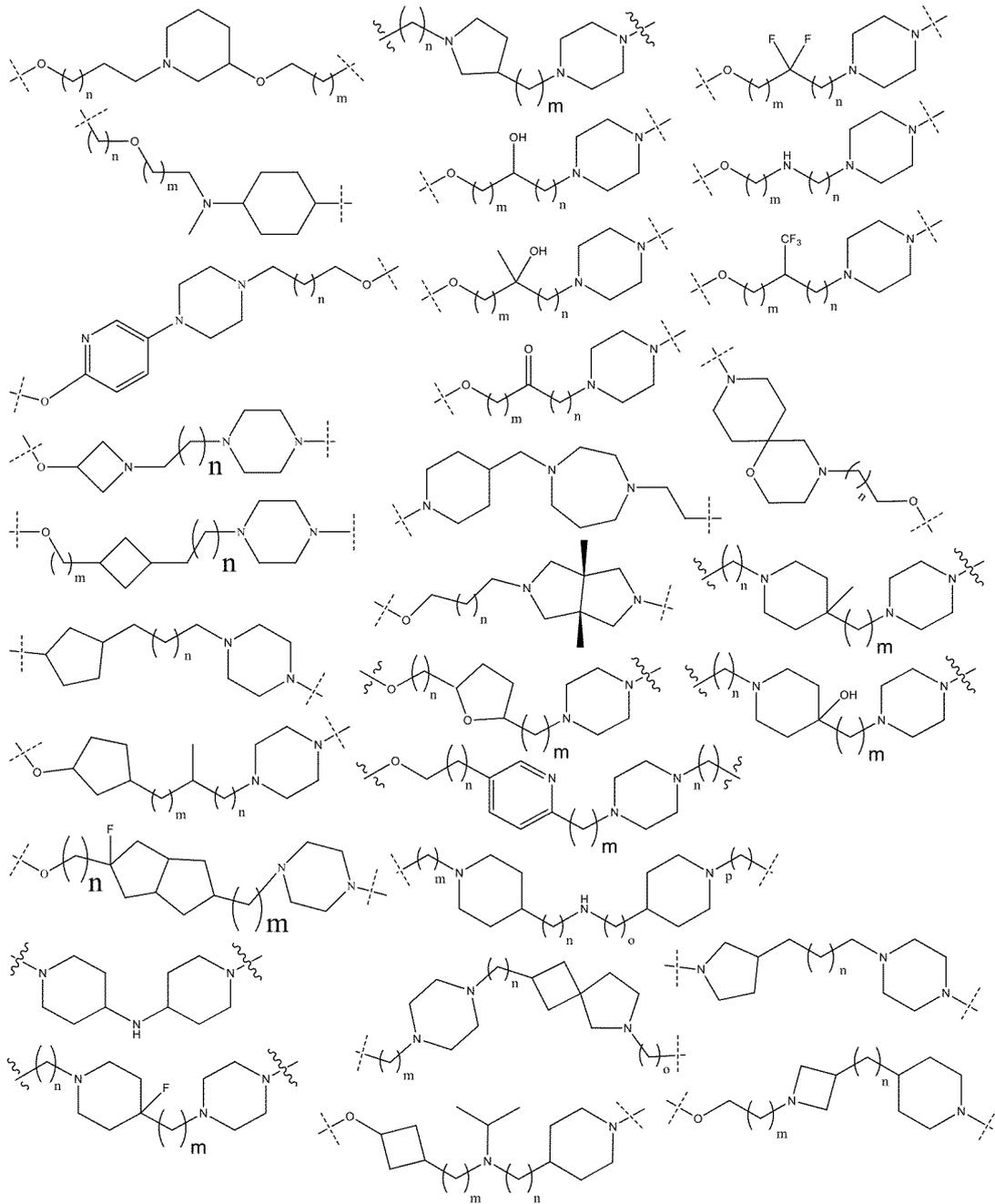


40



【0808】

【化 2 5 8 - 7】



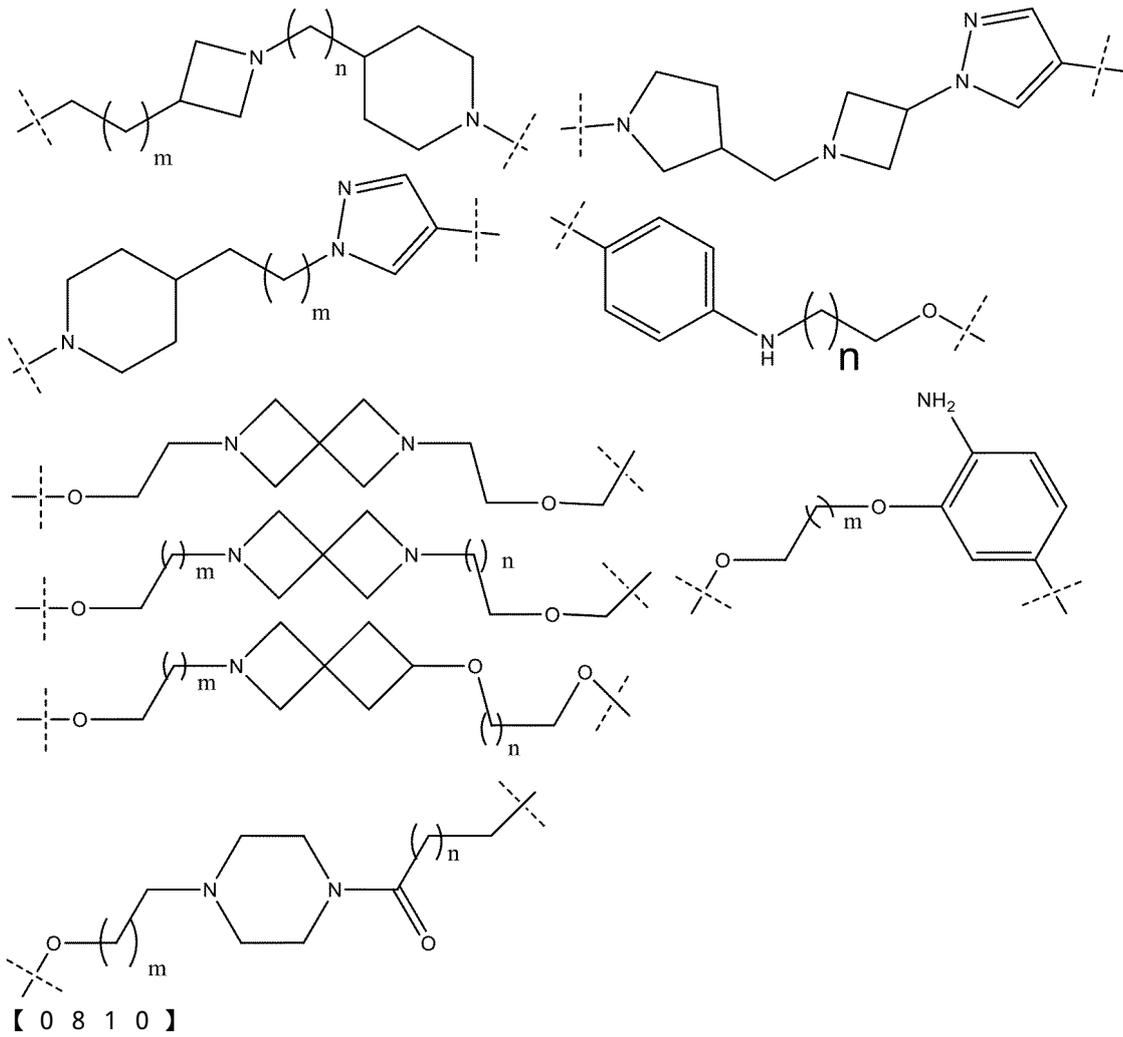
10

20

30

【 0 8 0 9 】

【化258-8】

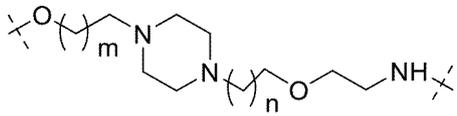
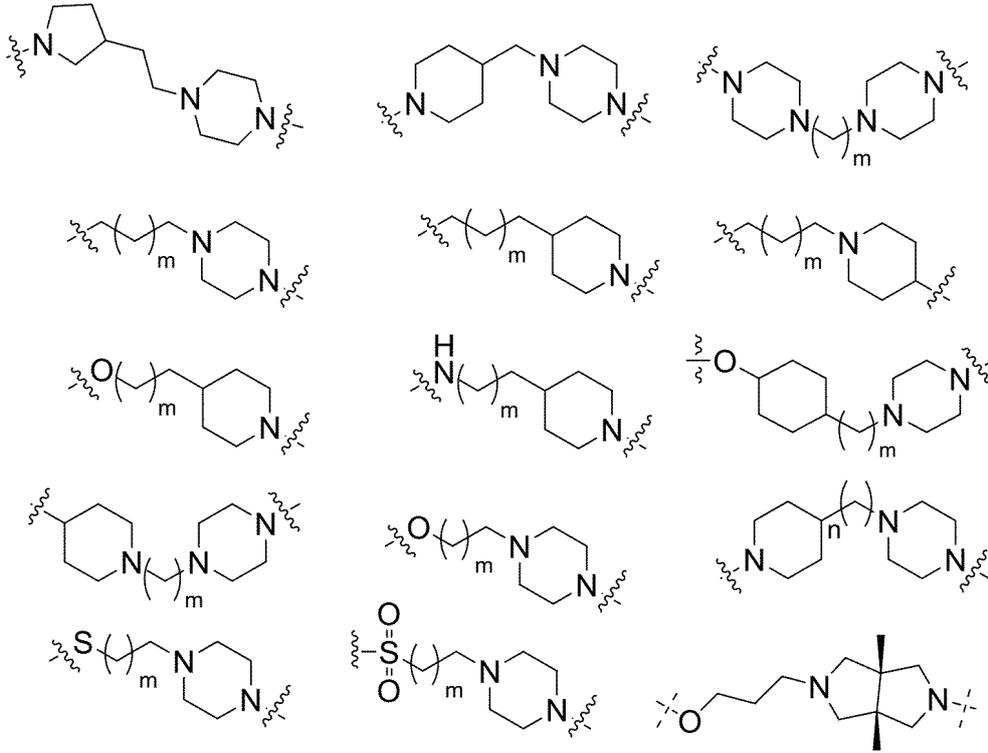


10

20

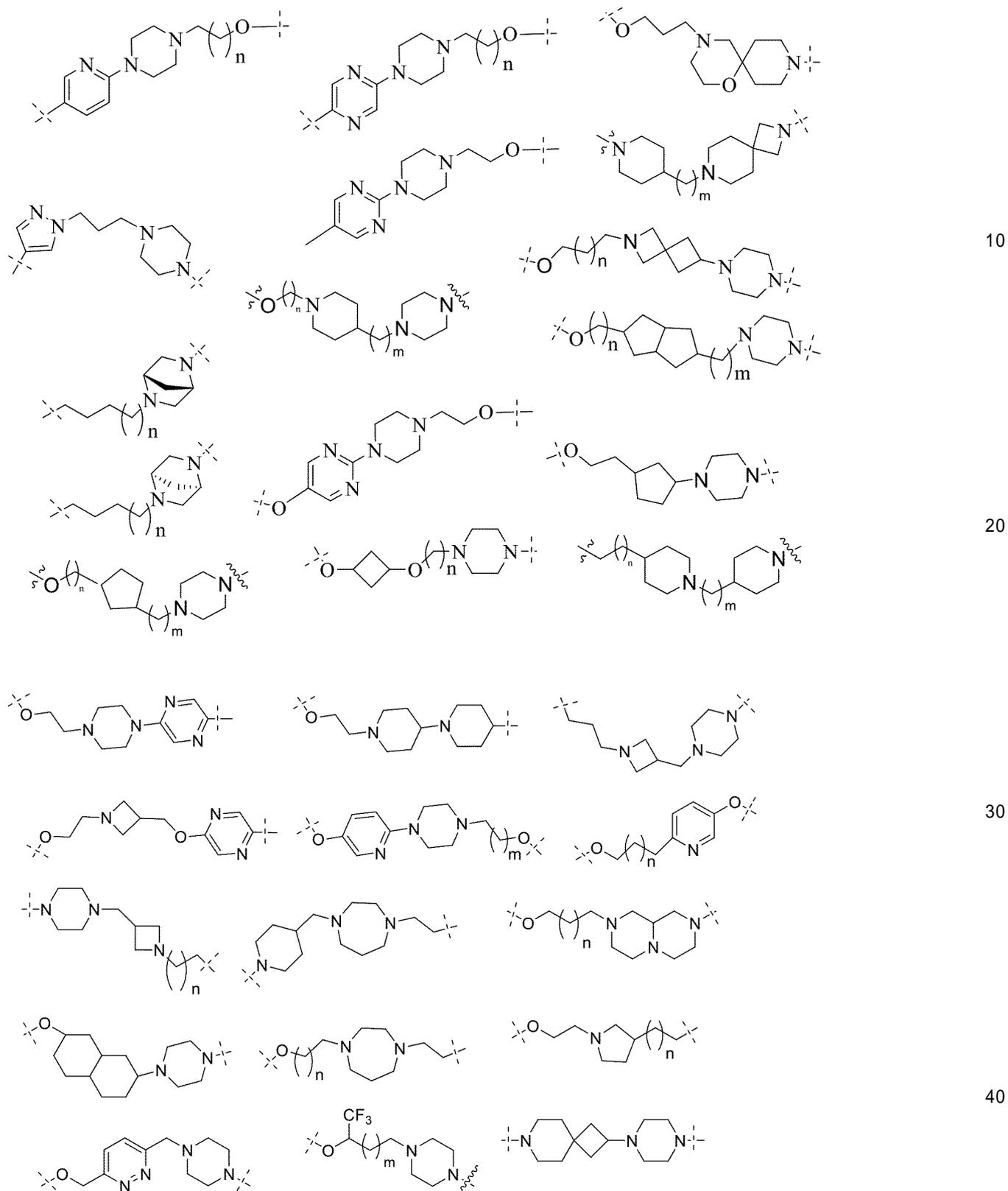
【0810】

【化 2 5 8 - 9】



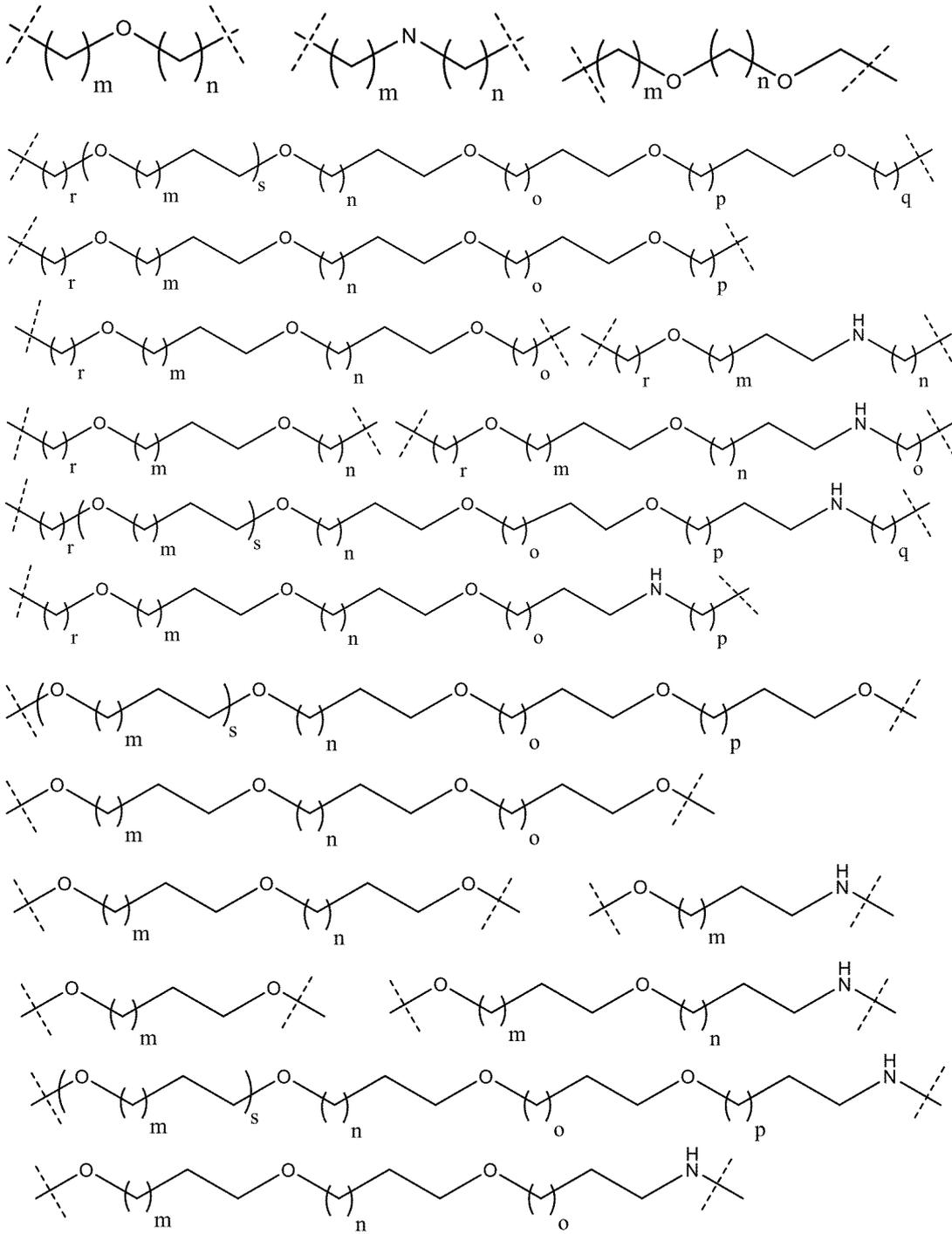
【 0 8 1 1】

【化258-10】



【0812】

【化 2 5 8 - 1 1】



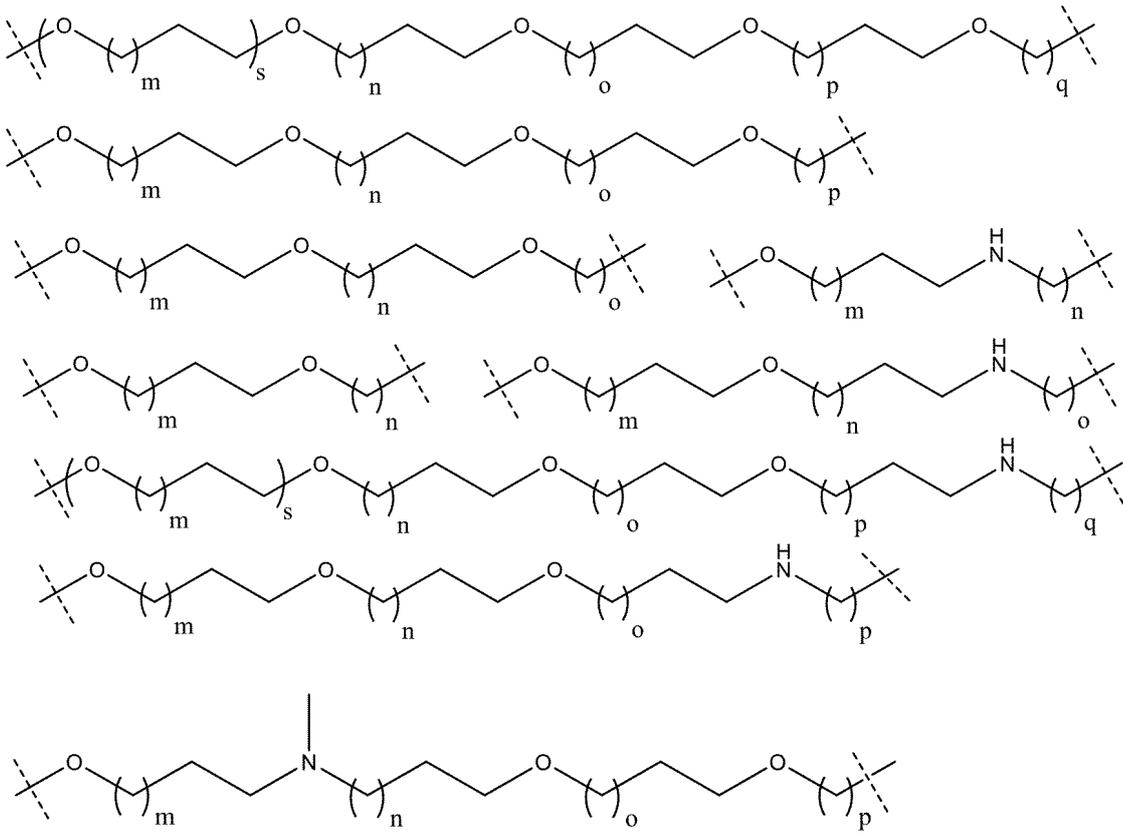
10

20

30

【 0 8 1 3】

【化 2 5 8 - 1 2】

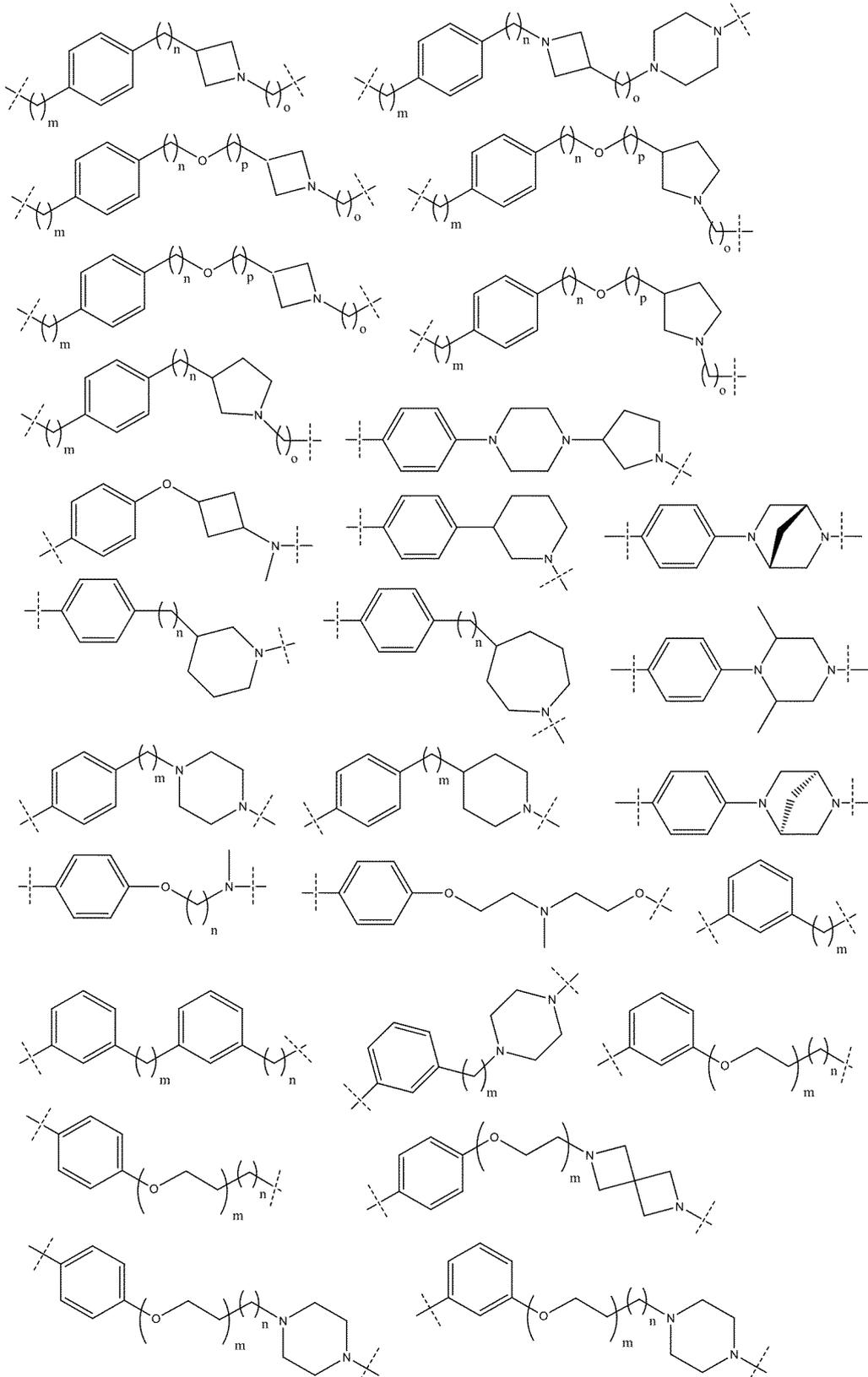


10

20

【 0 8 1 4】

【化258-13】



10

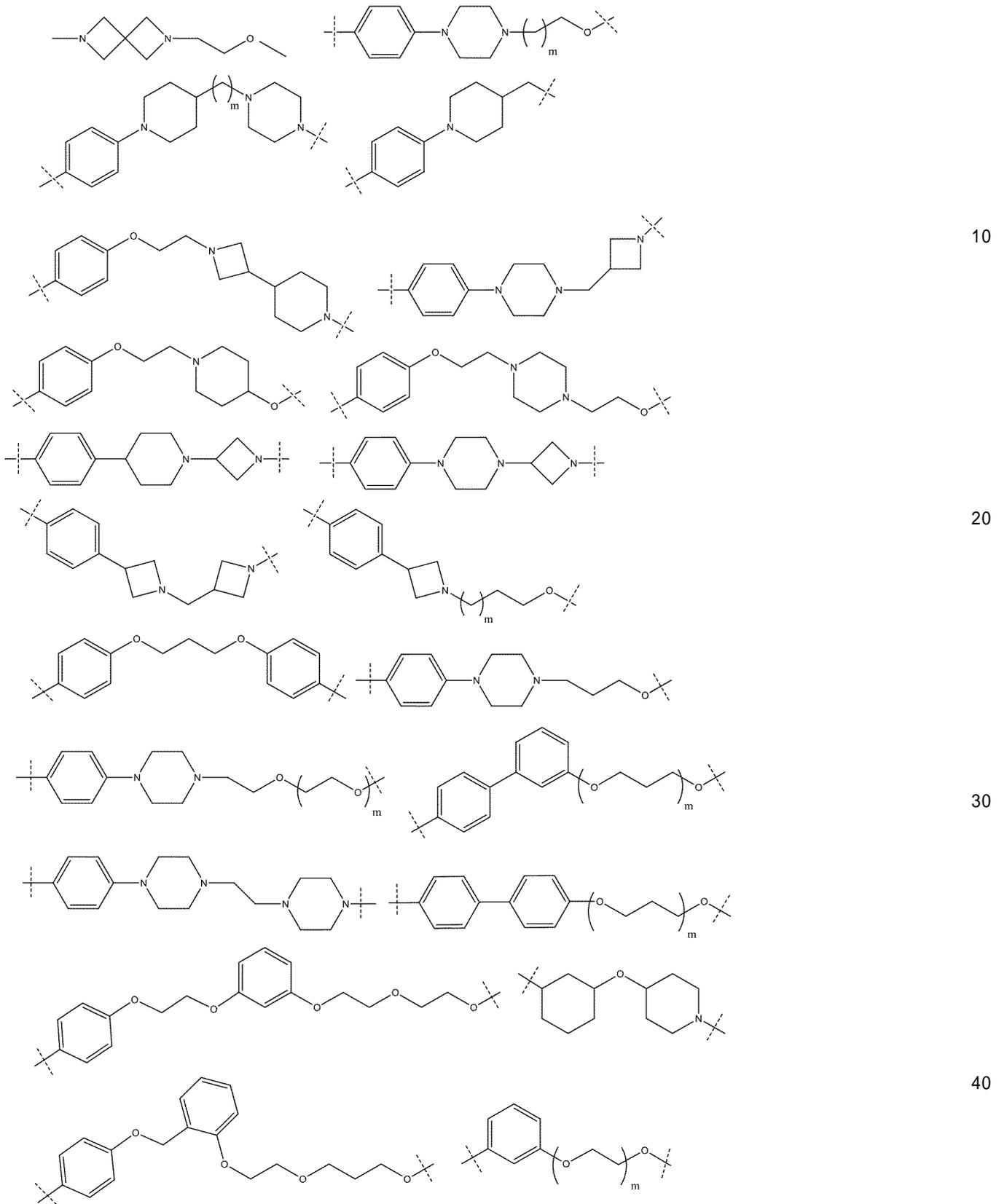
20

30

40

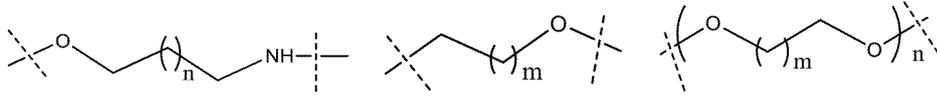
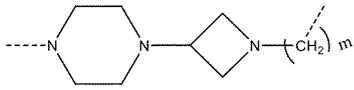
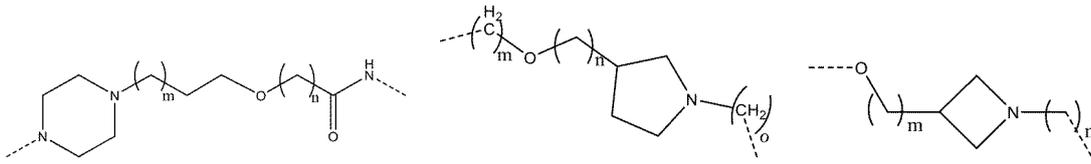
【0815】

【化 2 5 8 - 1 4】

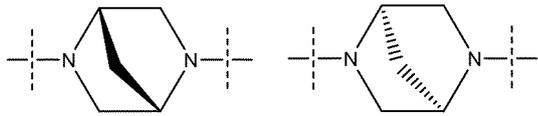
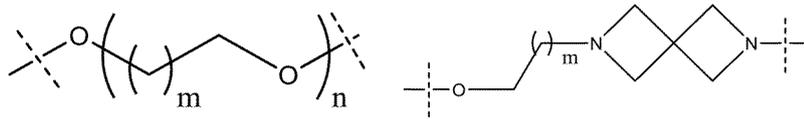


【 0 8 1 6】

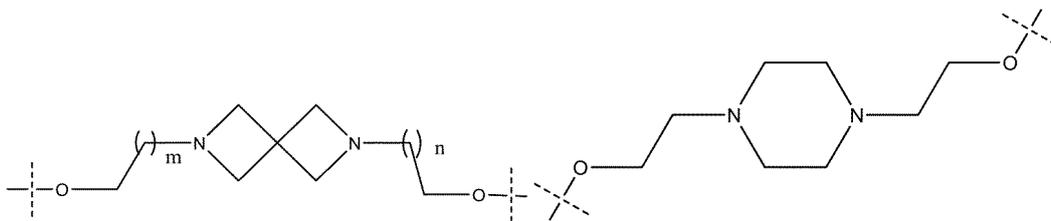
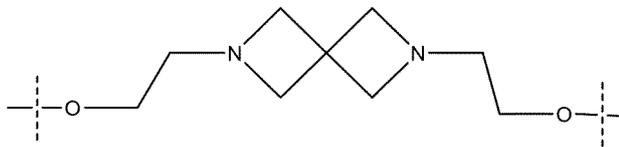
【化 2 5 8 - 1 5】



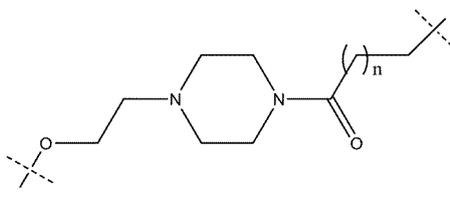
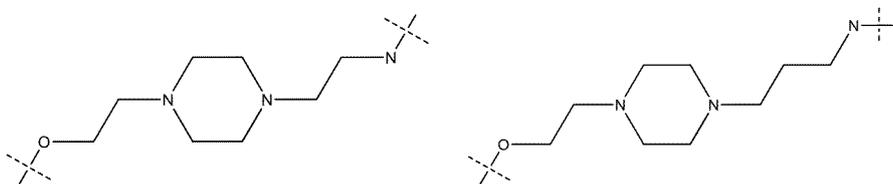
10



20



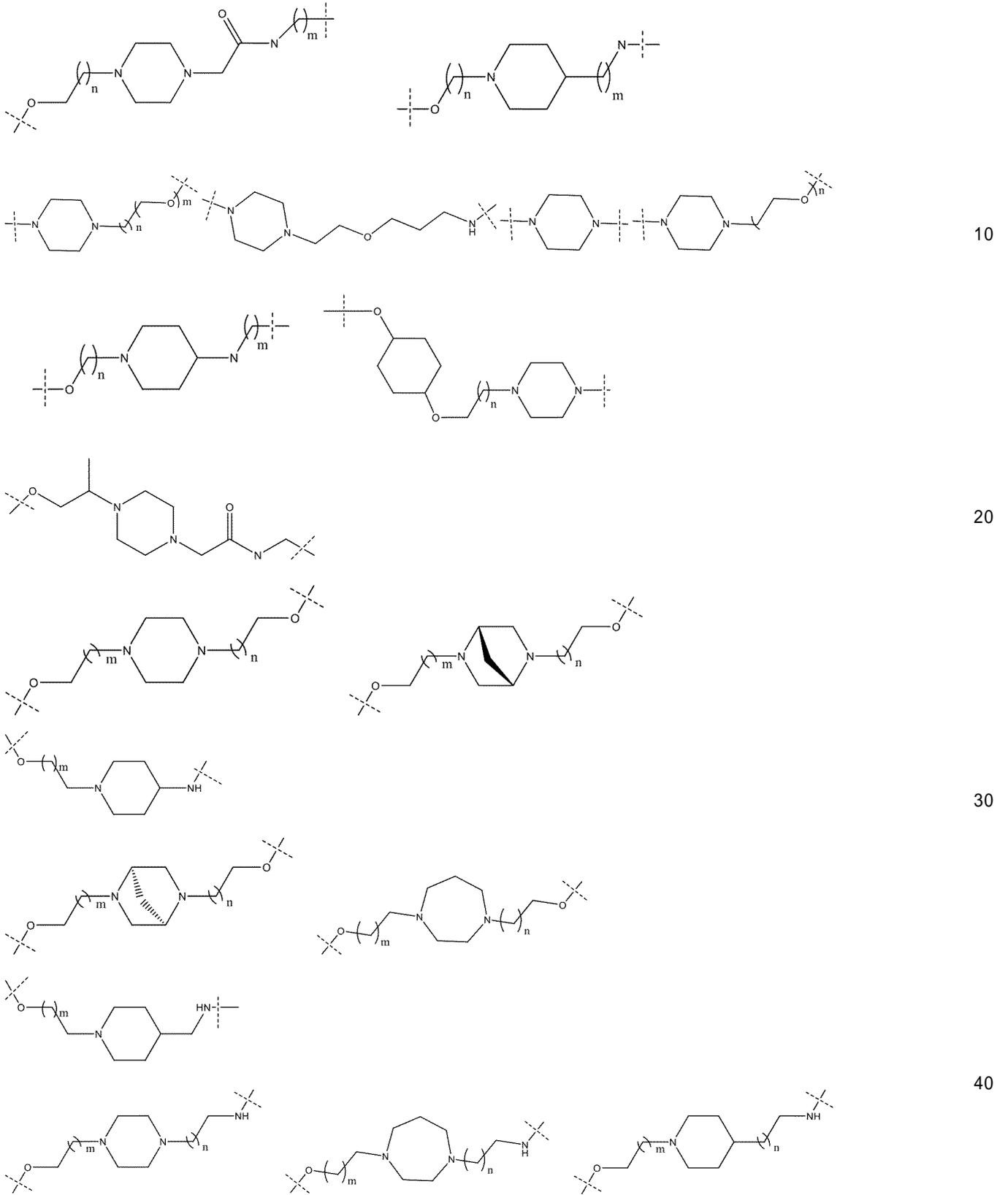
30



40

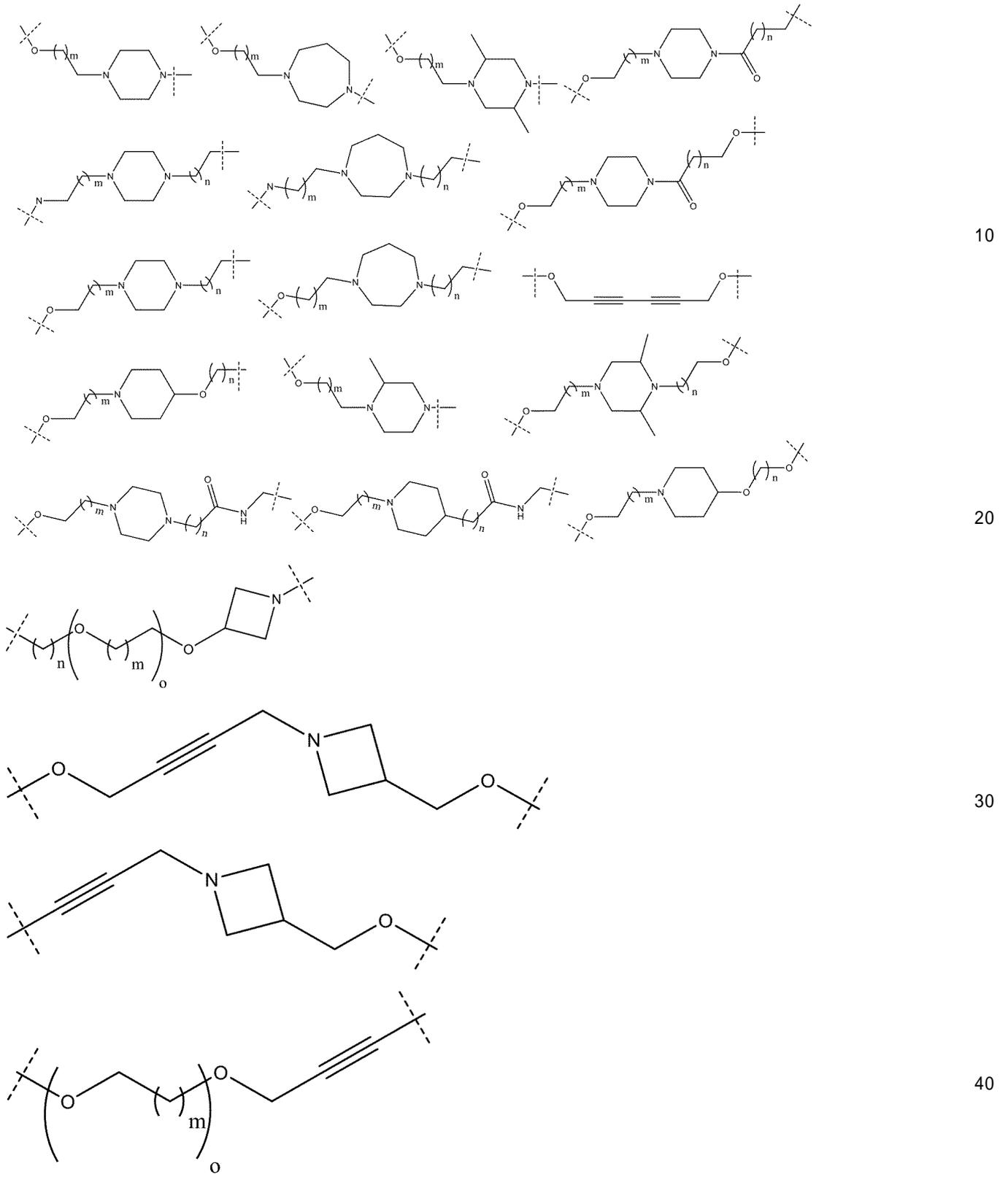
【 0 8 1 7】

【化 2 5 8 - 1 6】



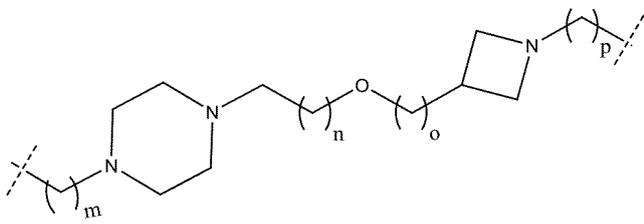
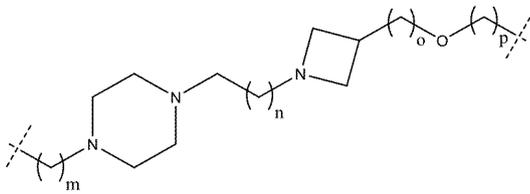
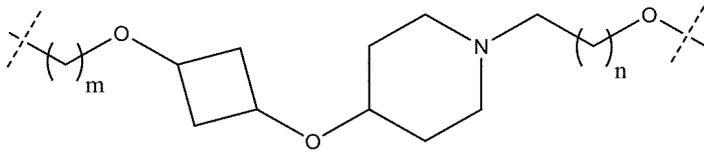
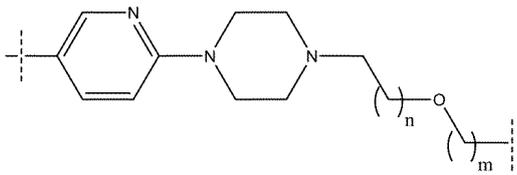
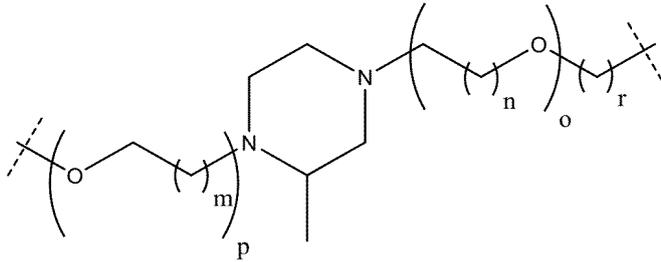
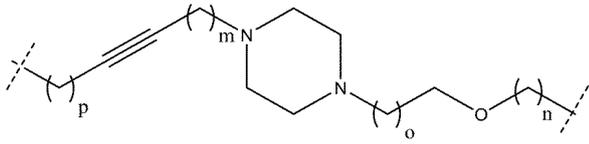
【 0 8 1 8】

【化 2 5 8 - 1 7】



【 0 8 1 9】

【化 2 5 8 - 1 8】



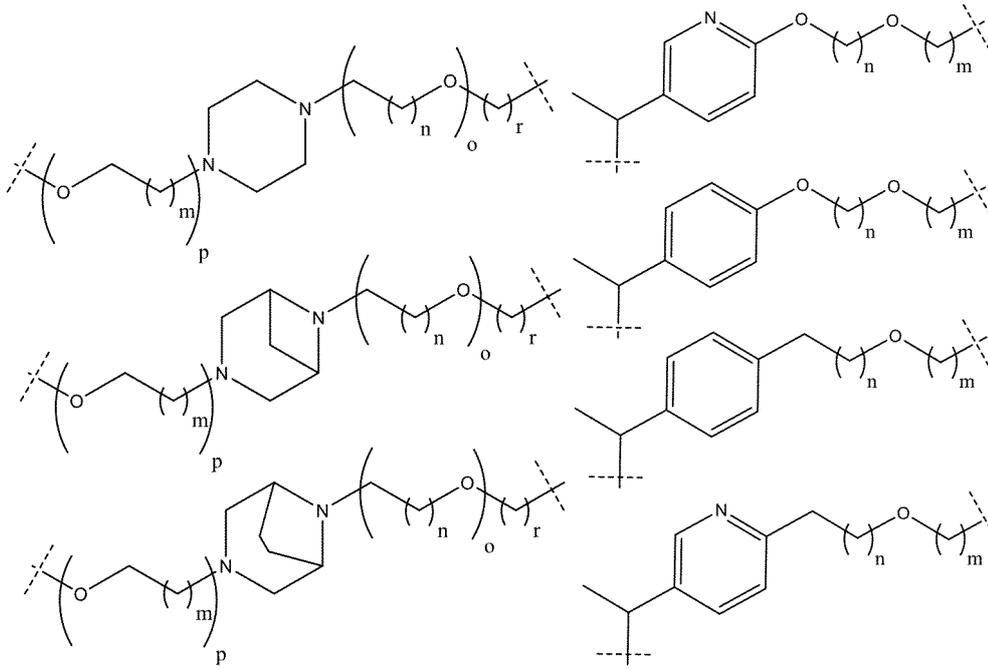
【 0 8 2 0】

10

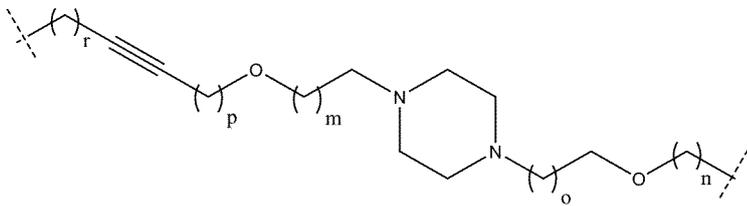
20

30

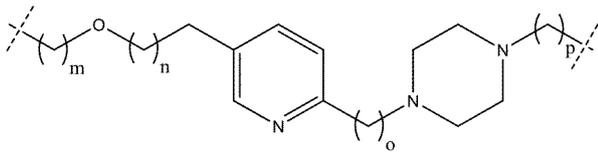
【化 2 5 8 - 1 9】



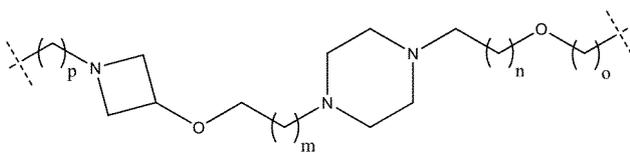
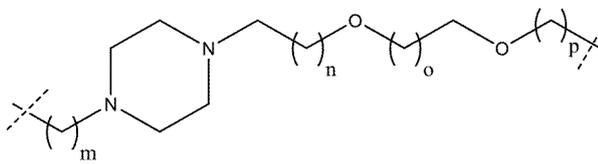
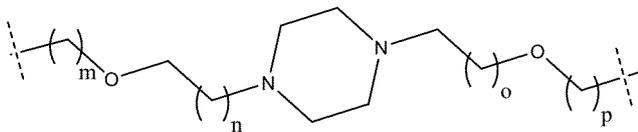
10



20



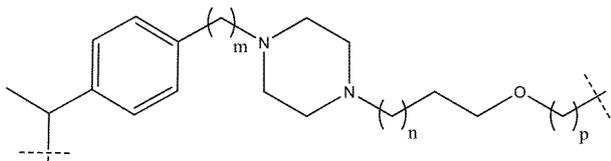
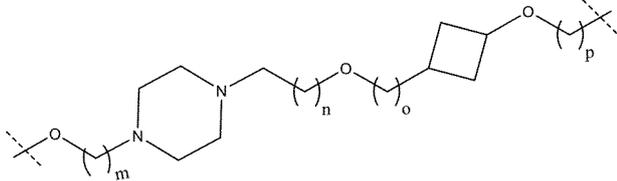
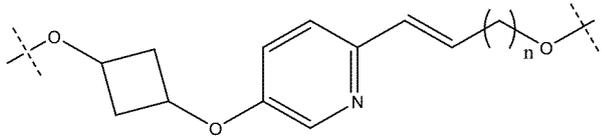
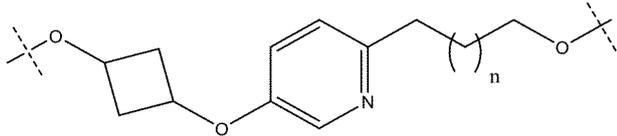
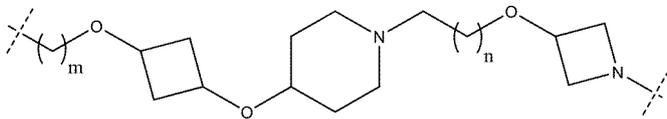
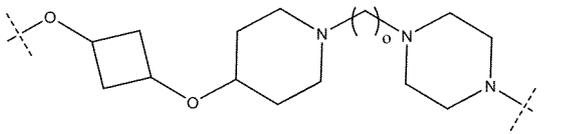
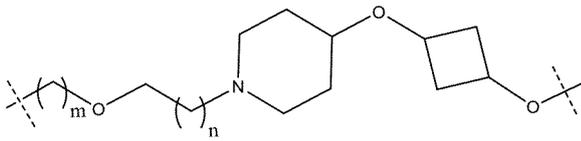
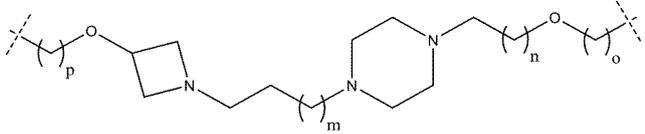
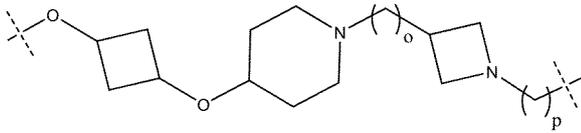
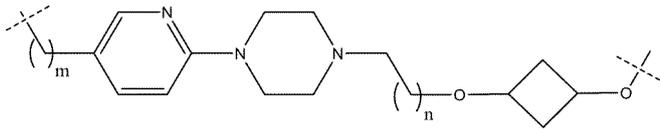
30



40

【 0 8 2 1】

【化 2 5 8 - 2 0】



【 0 8 2 2】

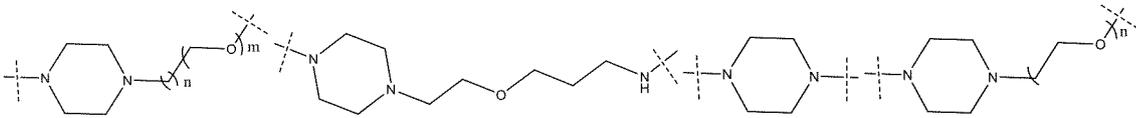
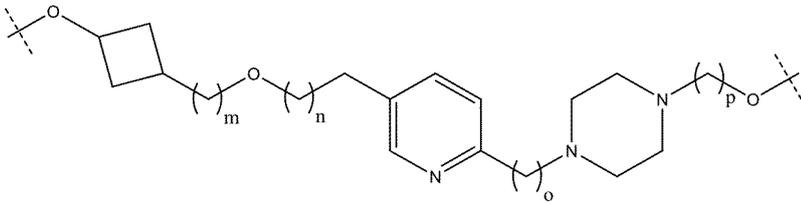
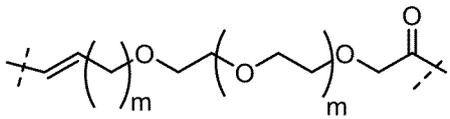
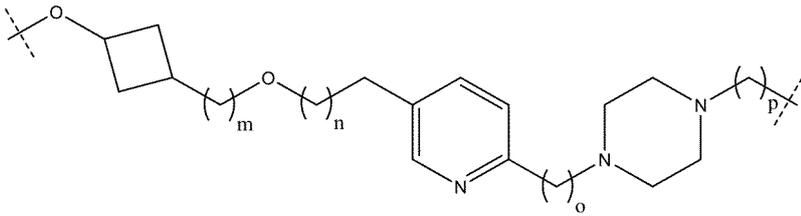
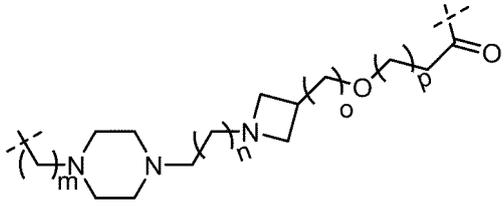
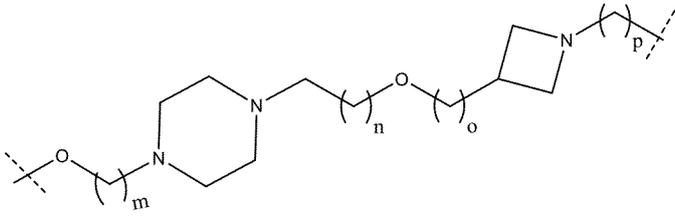
10

20

30

40

【化 2 5 8 - 2 1】



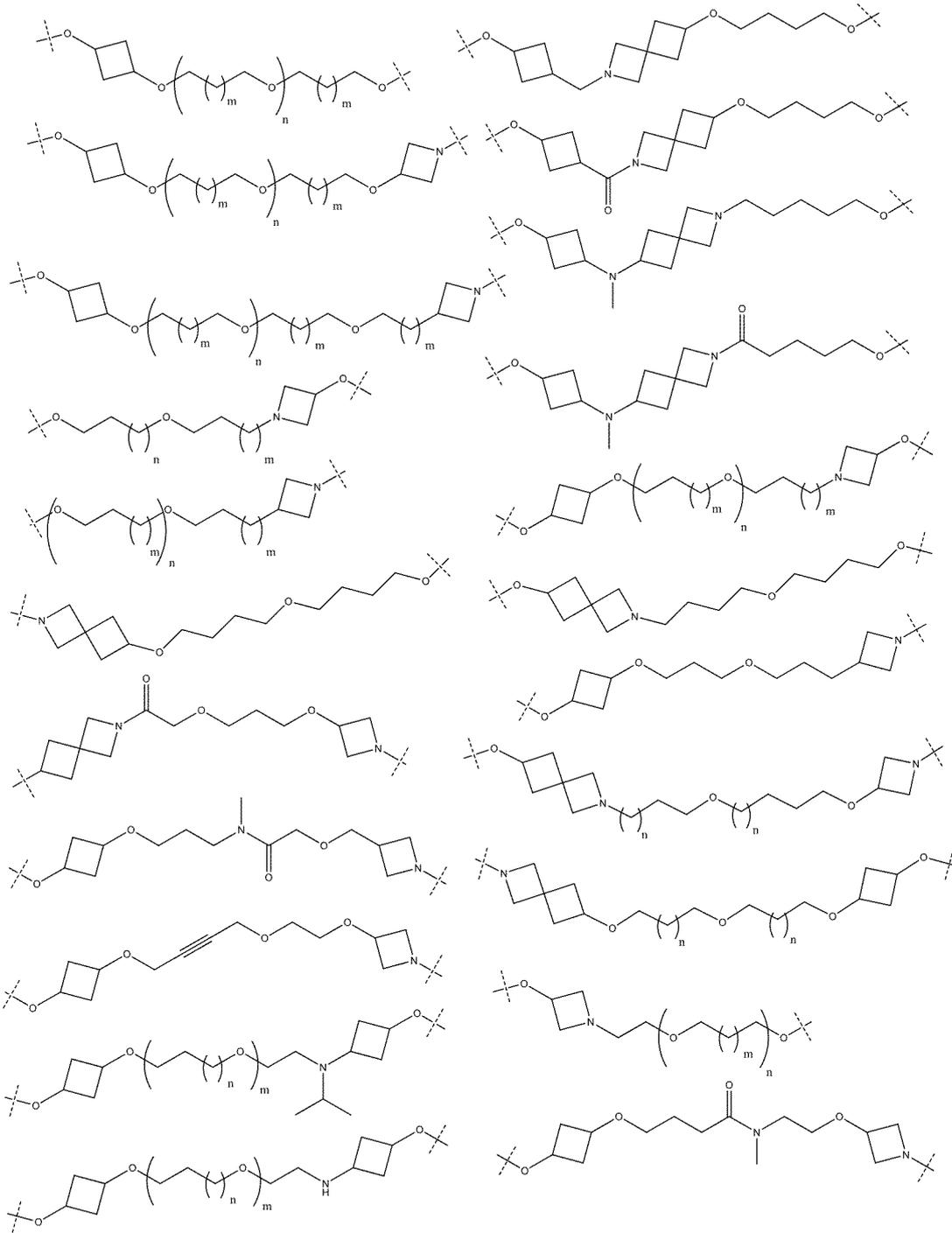
【 0 8 2 3】

10

20

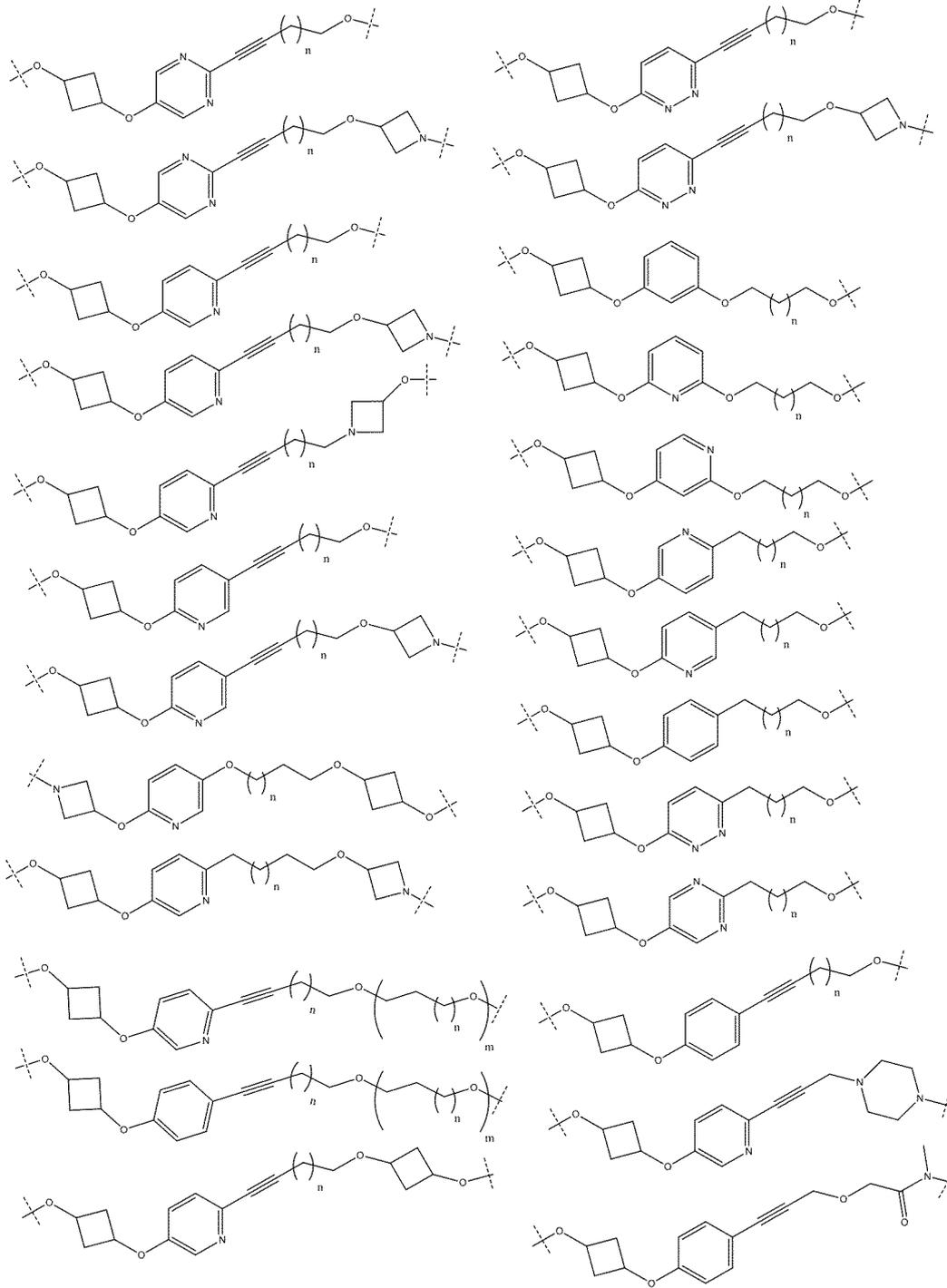
30

【化 2 5 8 - 2 2】



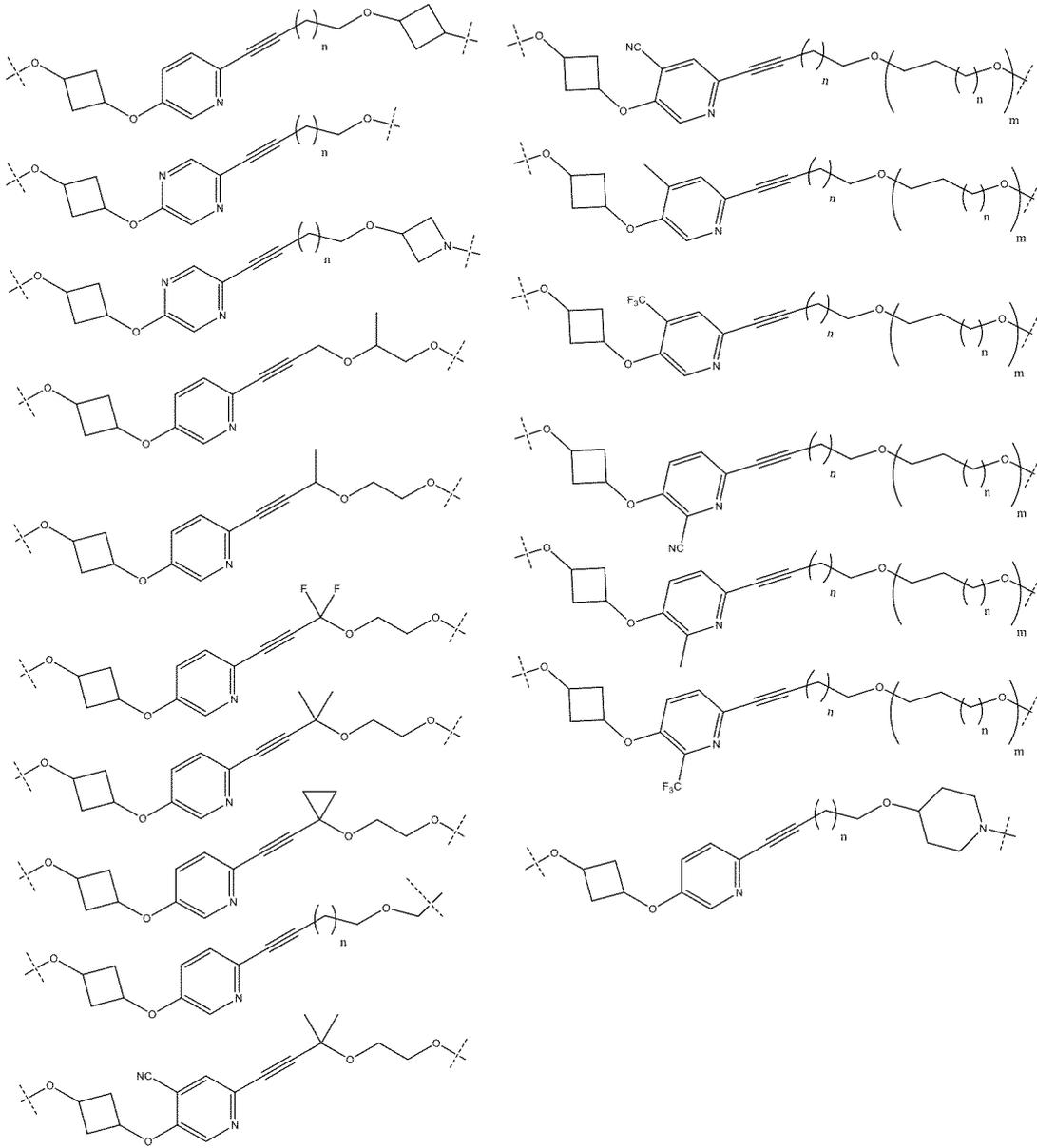
【 0 8 2 4】

【化 2 5 8 - 2 3】



【 0 8 2 5】

【化 2 5 8 - 2 4】



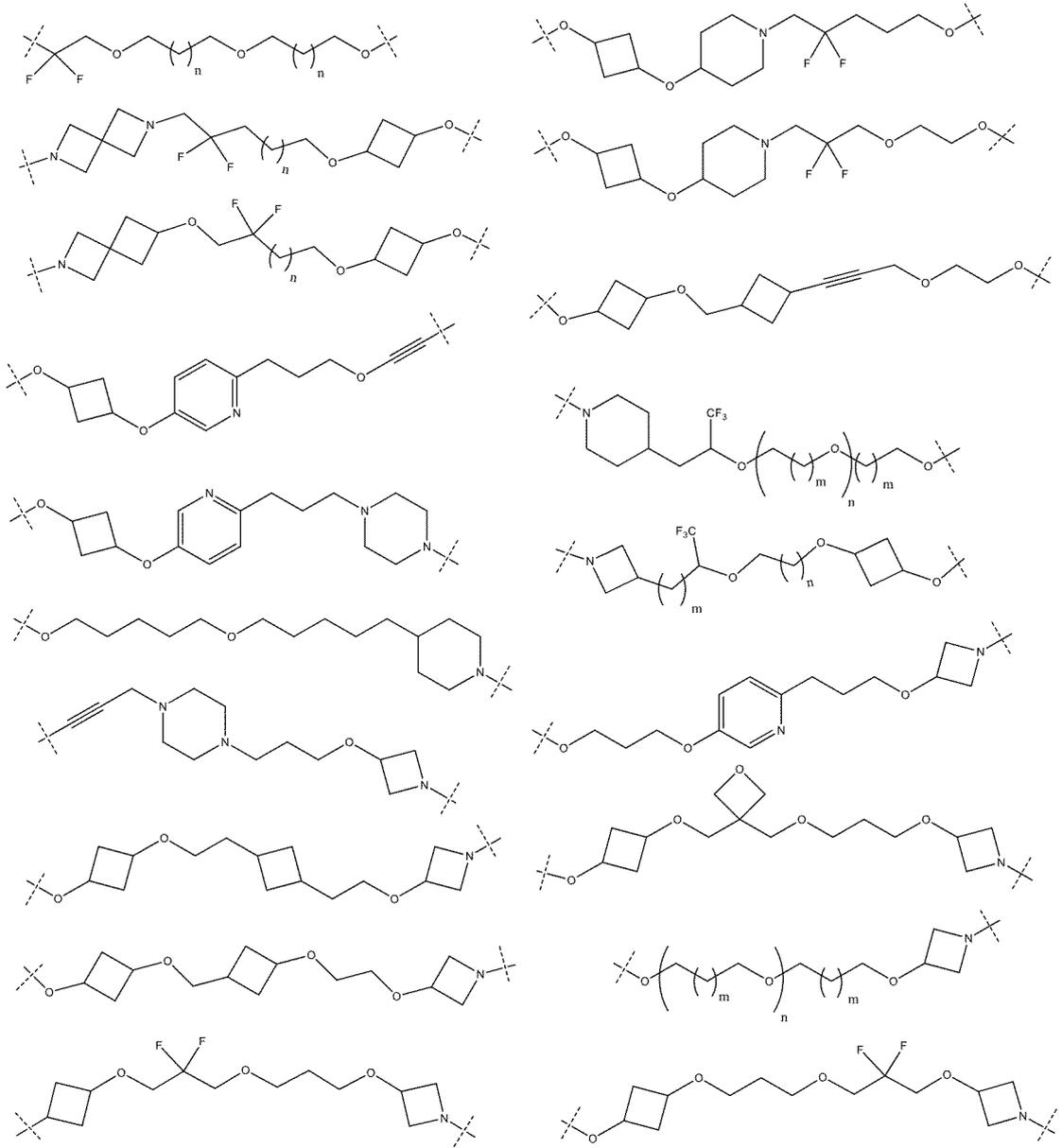
10

20

30

【 0 8 2 6】

【化 2 5 8 - 2 5】



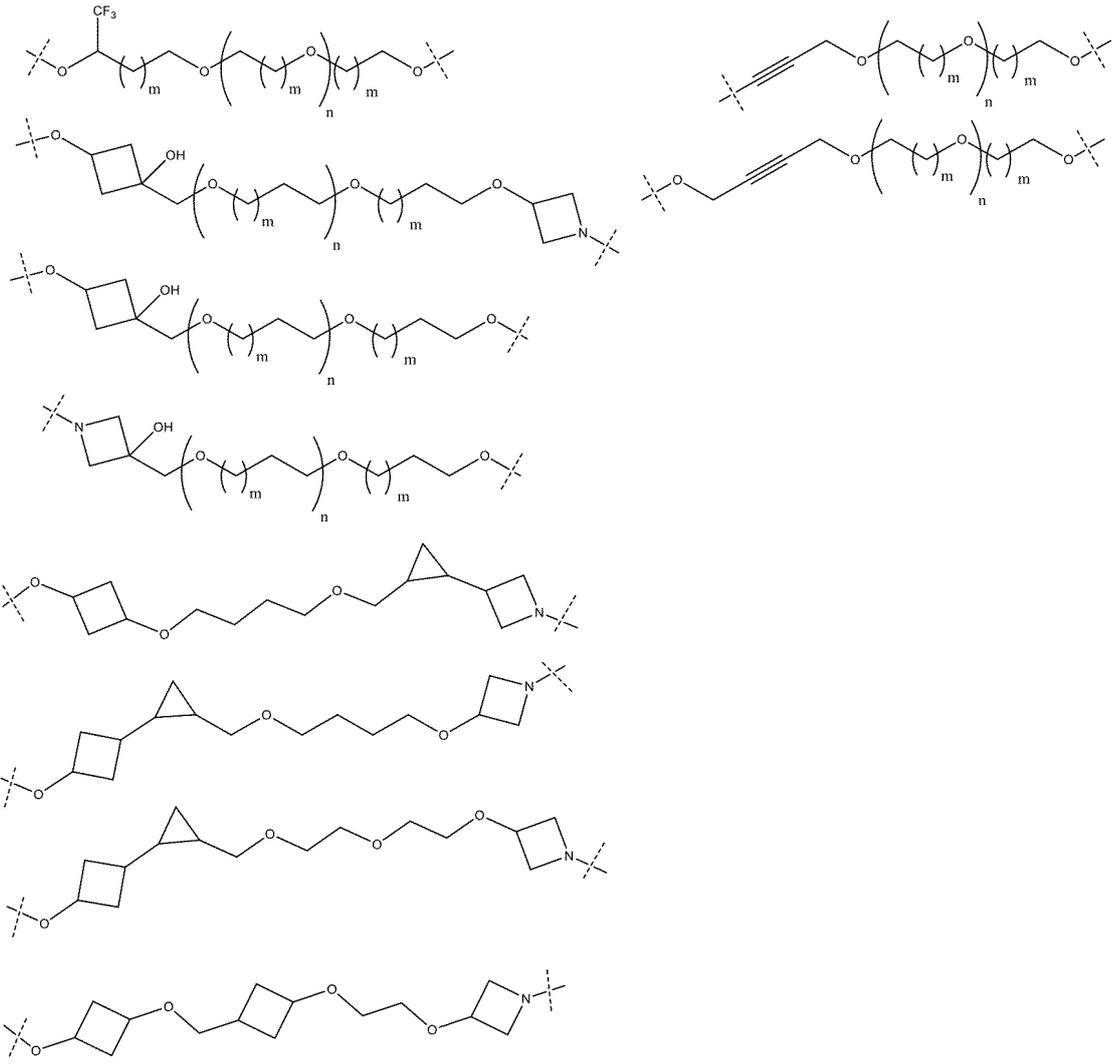
10

20

30

【 0 8 2 7】

【化 2 5 8 - 2 6】



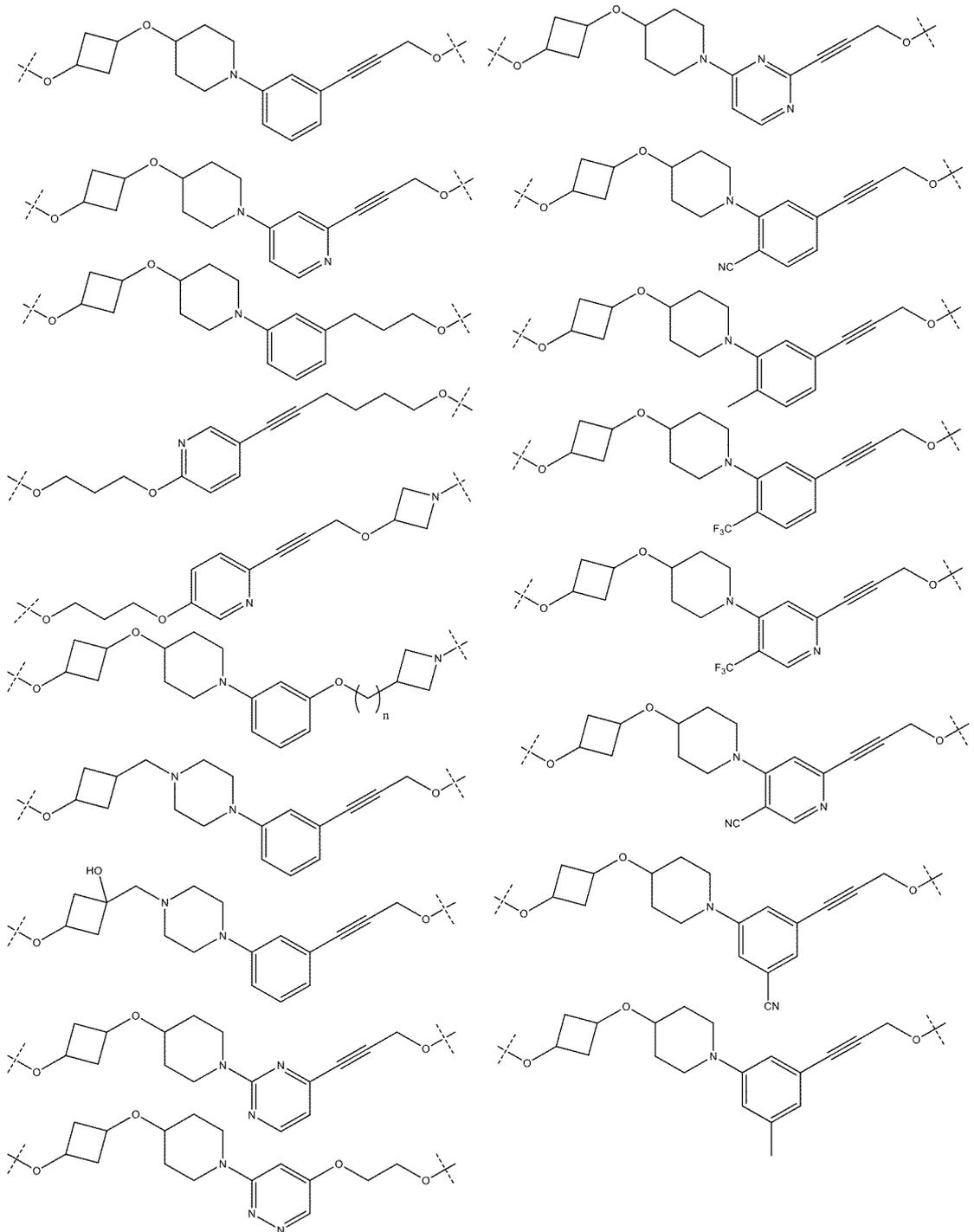
10

20

【 0 8 2 8 】

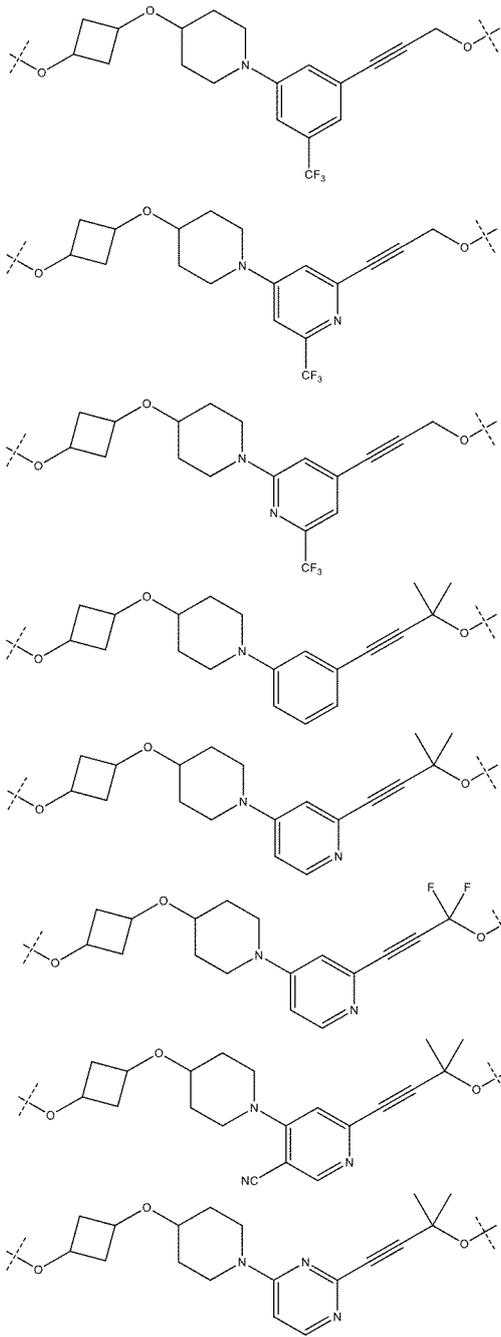
30

【化 2 5 8 - 2 7】

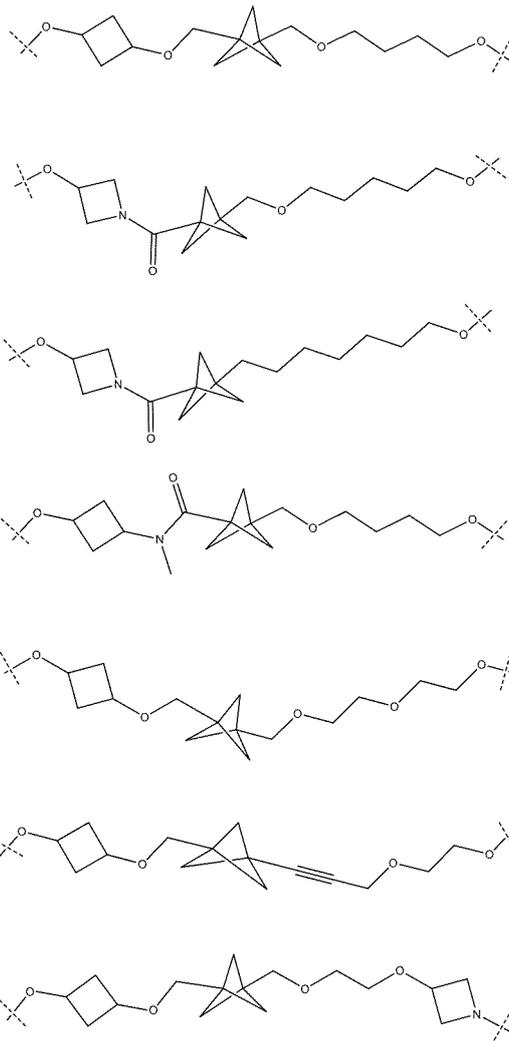


【 0 8 2 9】

【化 2 5 8 - 2 8】



【 0 8 3 0】

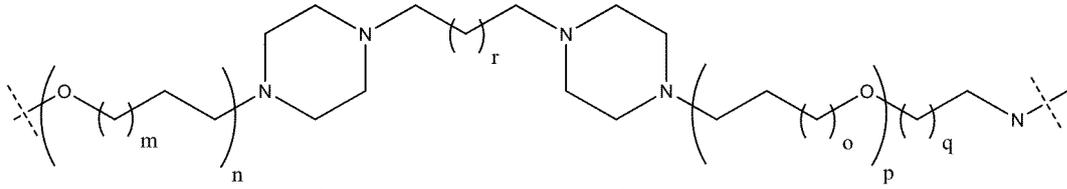
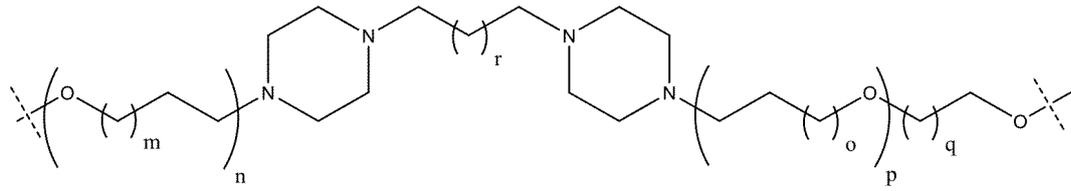


10

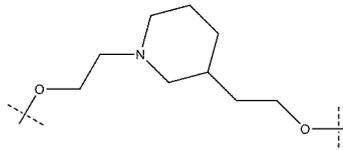
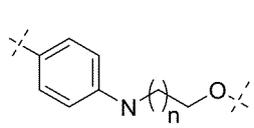
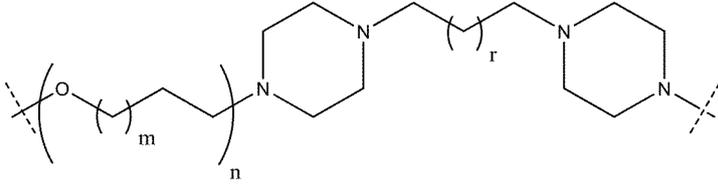
20

30

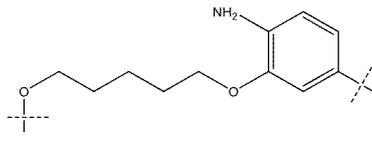
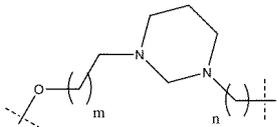
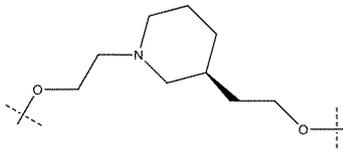
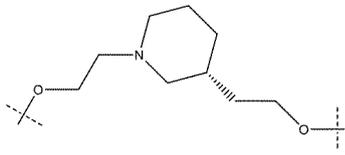
【化 2 5 8 - 3 0】



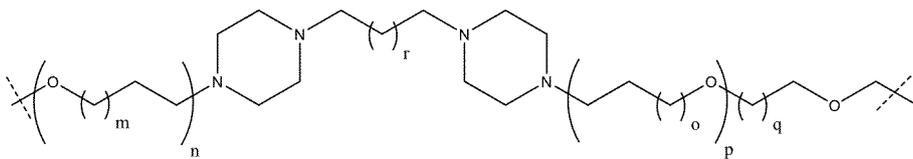
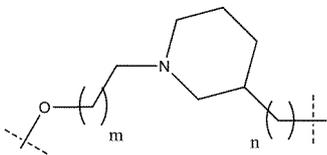
10



20



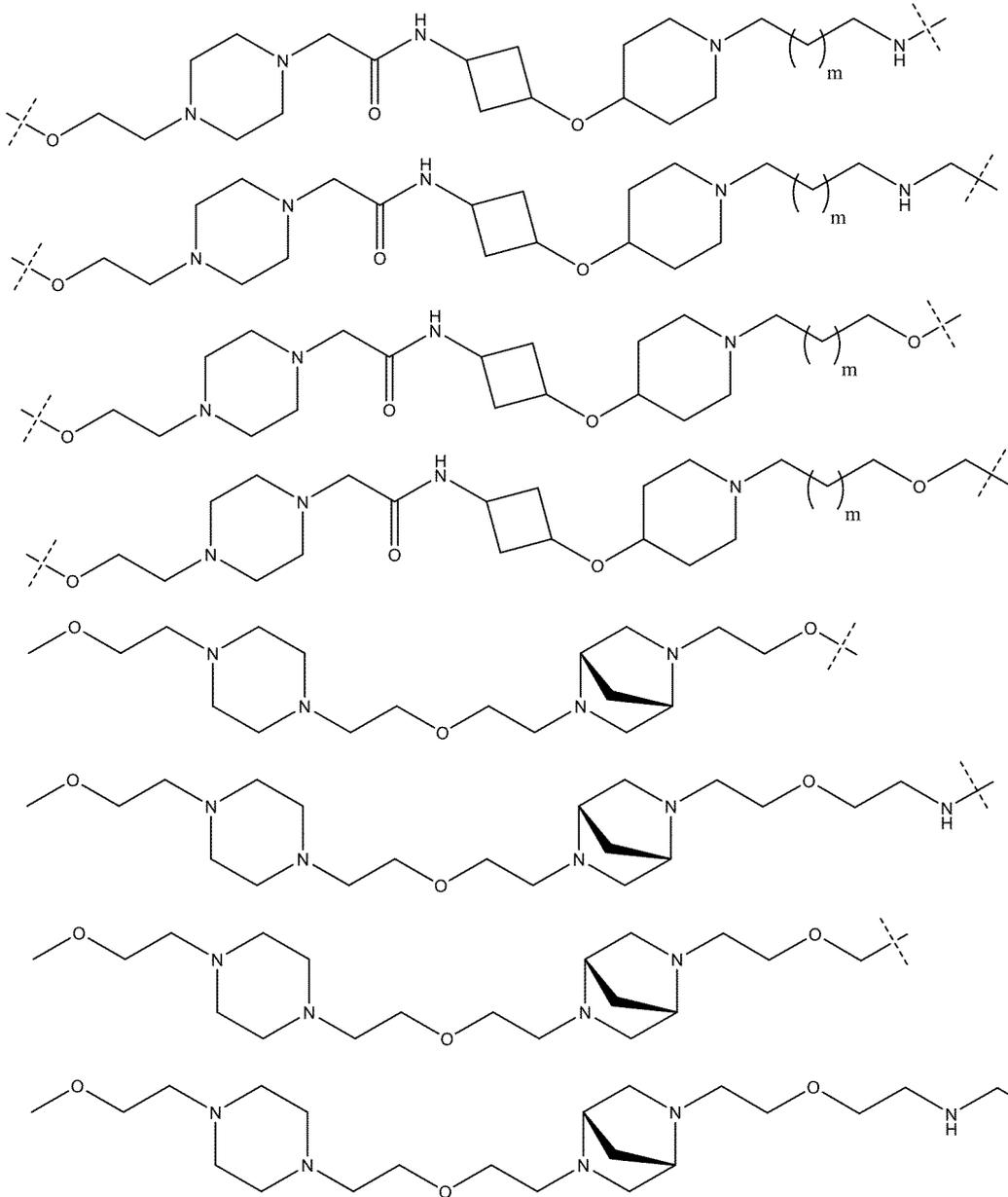
30



40

【 0 8 3 2】

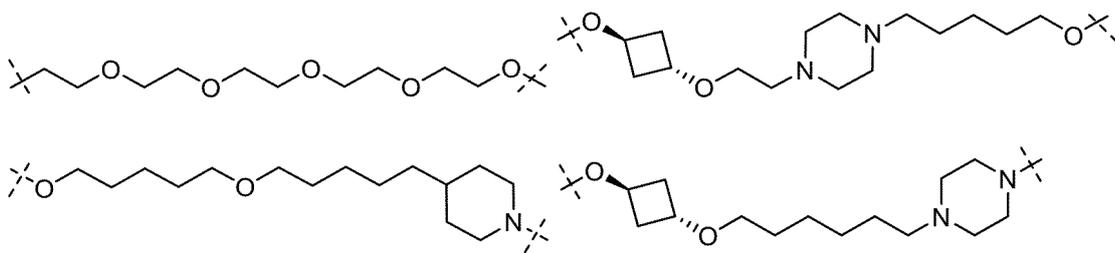
【化 2 5 8 - 3 1】



10

20

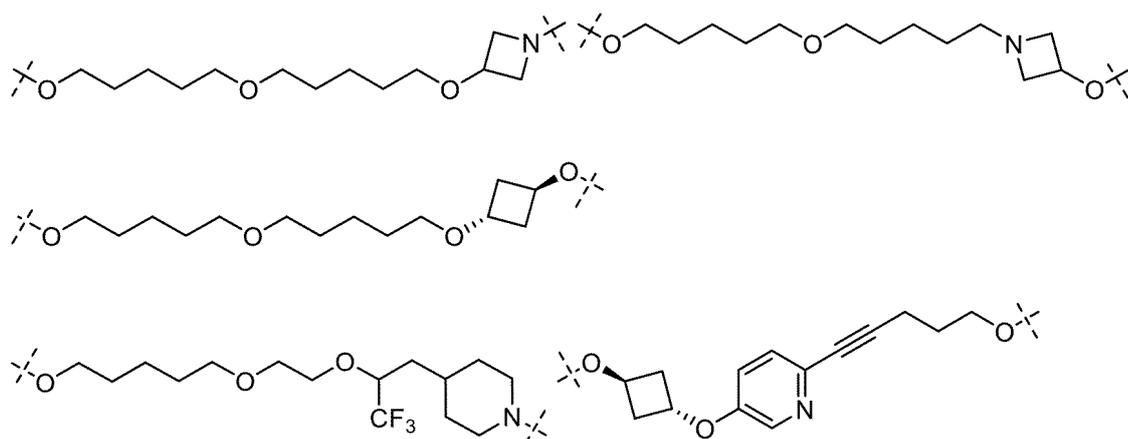
30



40

【 0 8 3 3】

【化258-32】



10

【0834】

からなる群から選択され、式中、各 m 、 n 、 o 、 p 、 q 、 r 、および s は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

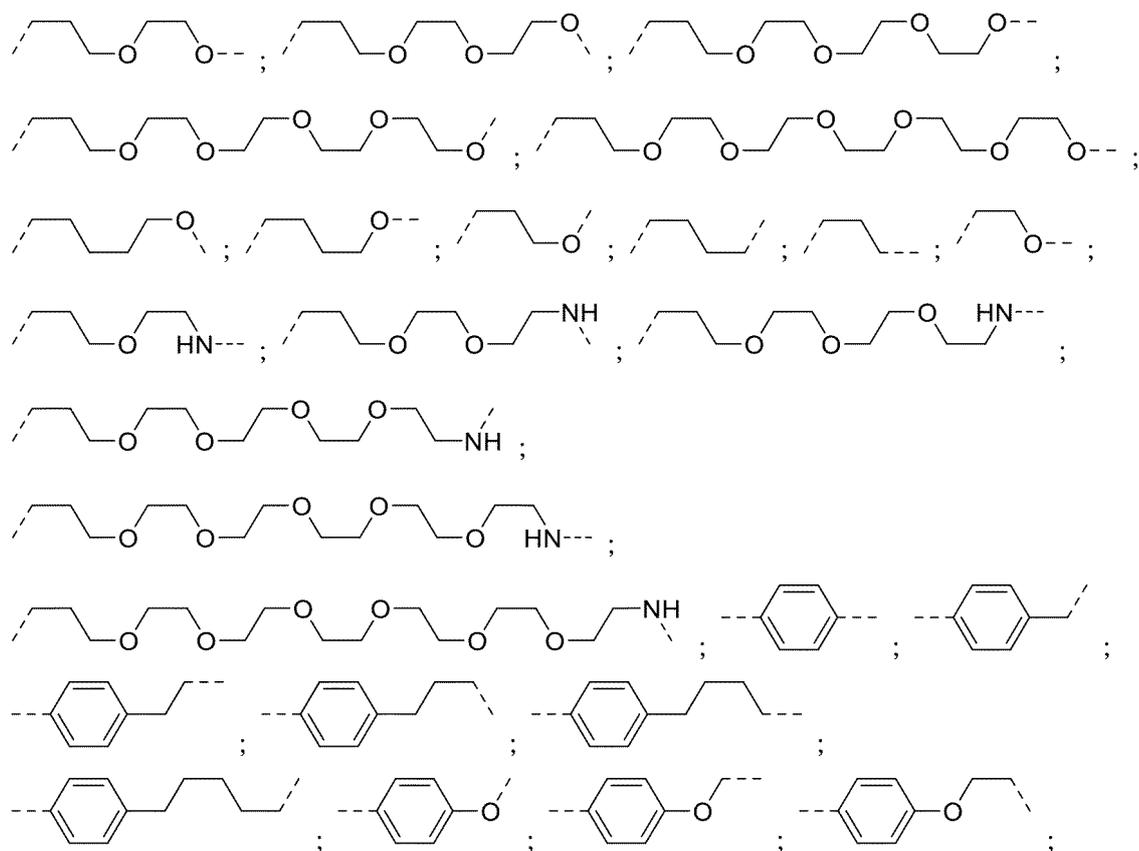
【0835】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)の単位 A^L は、以下からなる群から選択される。

20

【0836】

【化259-1】

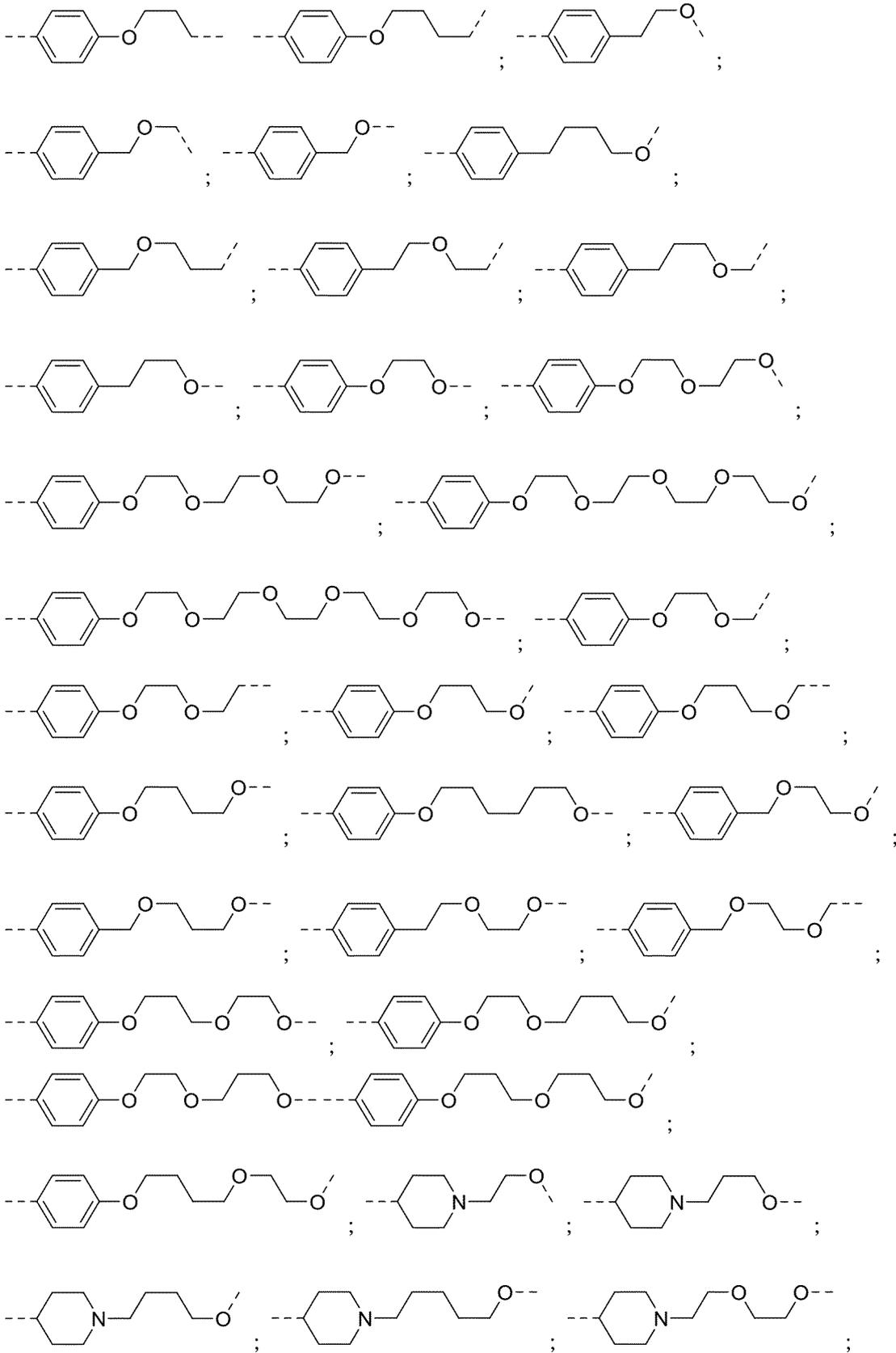


30

40

【0837】

【化 2 5 9 - 2】



10

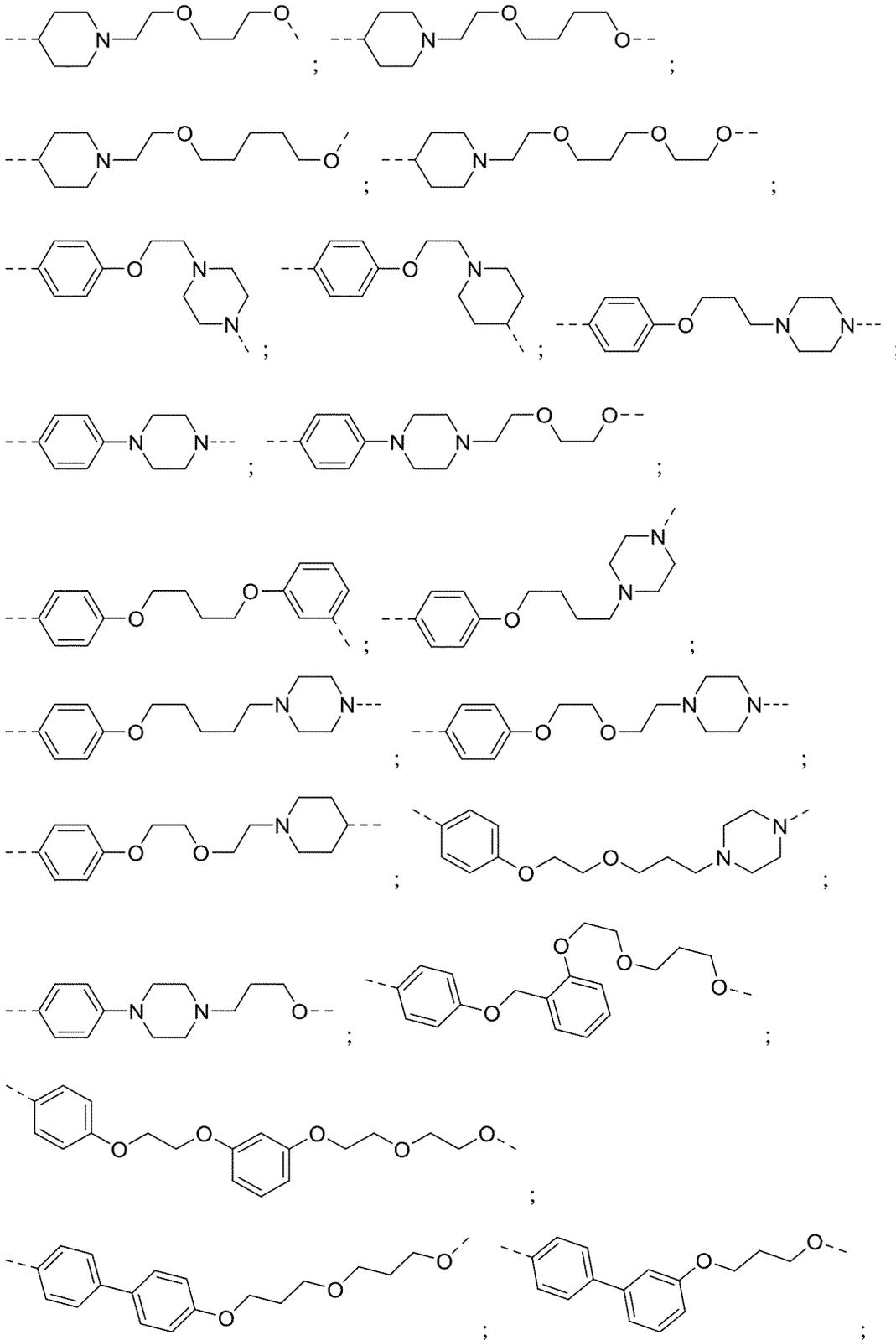
20

30

40

【 0 8 3 8 】

【化 2 5 9 - 3】



10

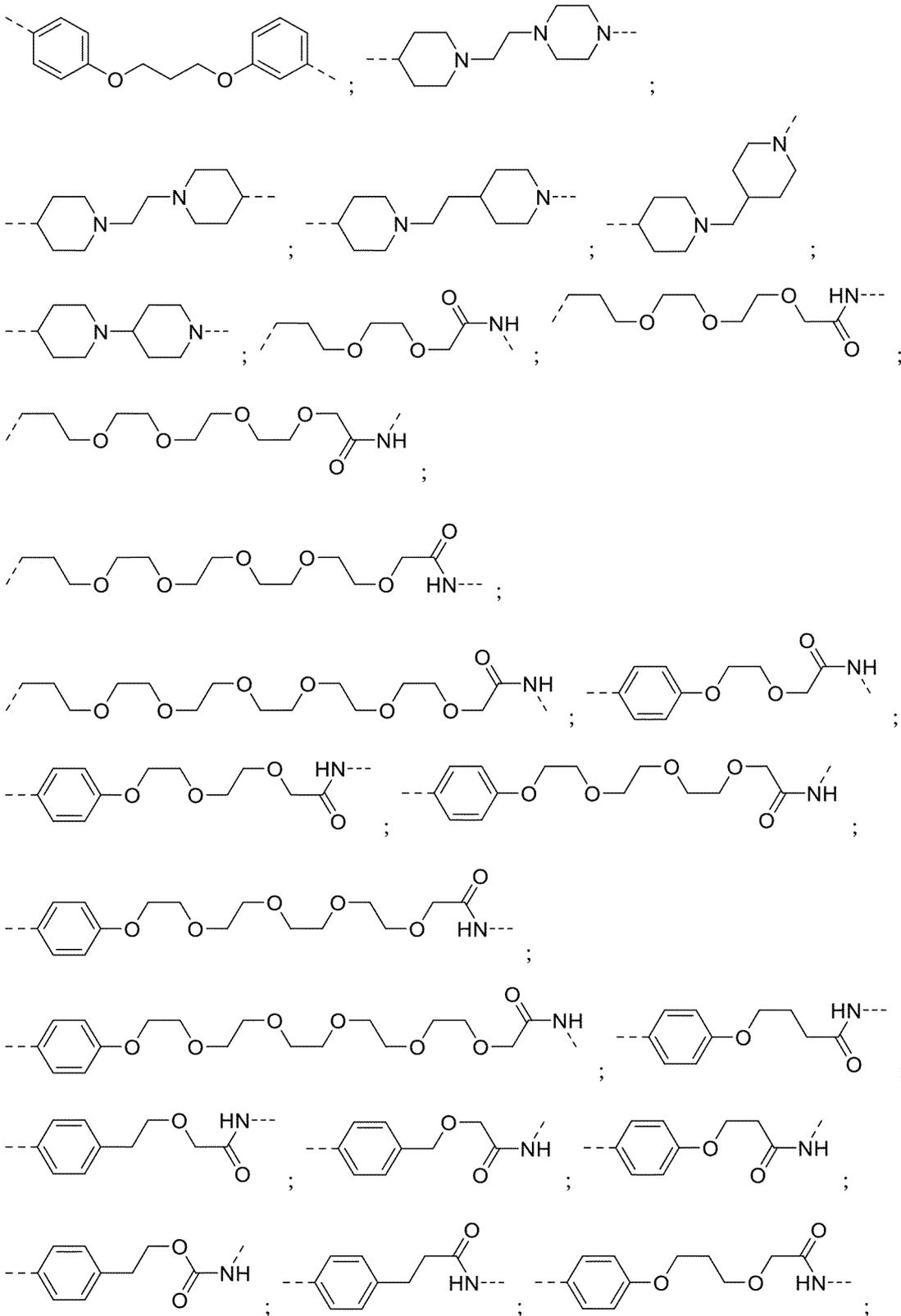
20

30

40

【 0 8 3 9 】

【化 2 5 9 - 4】



10

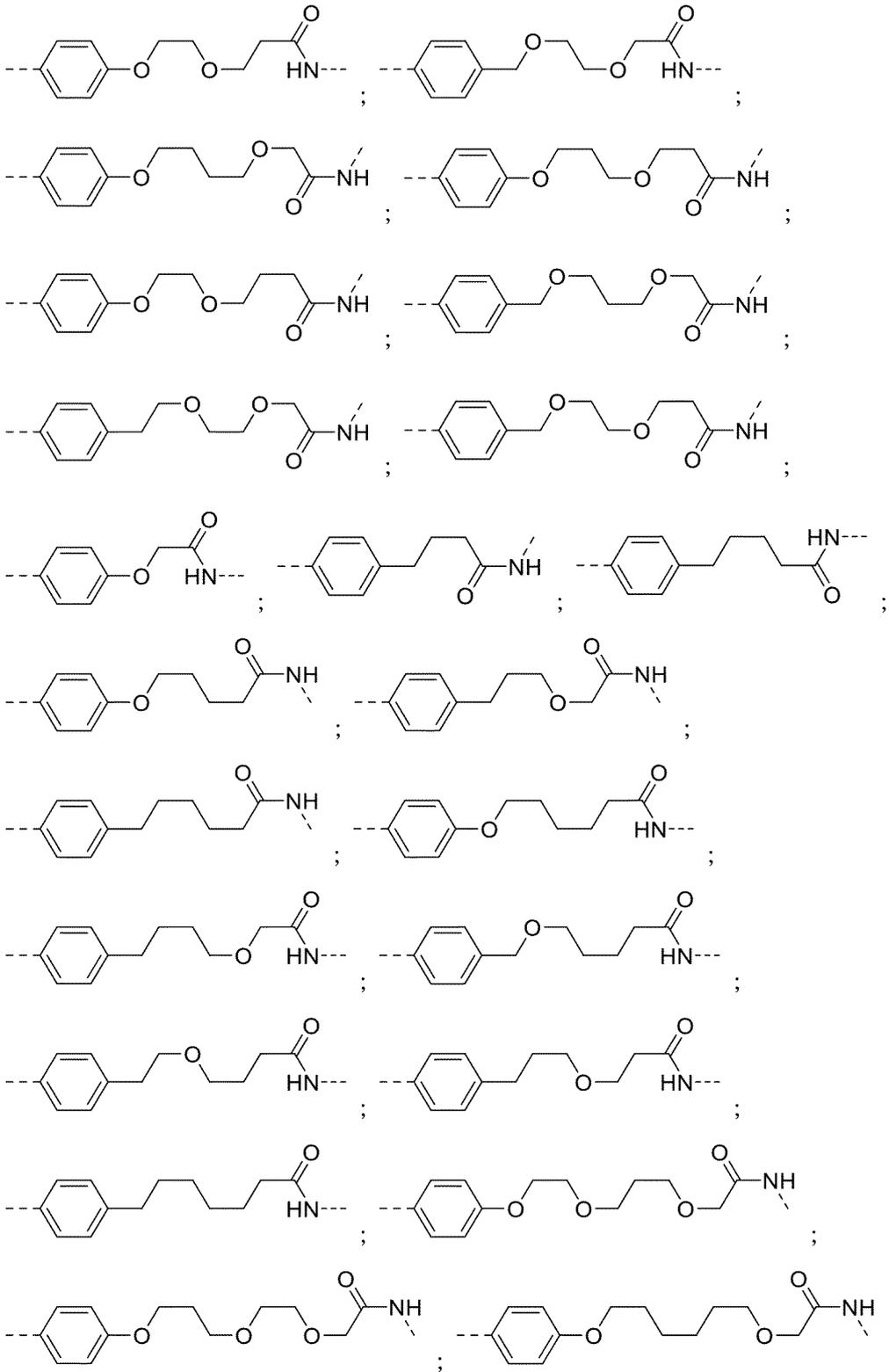
20

30

40

【 0 8 4 0 】

【化 2 5 9 - 5】



10

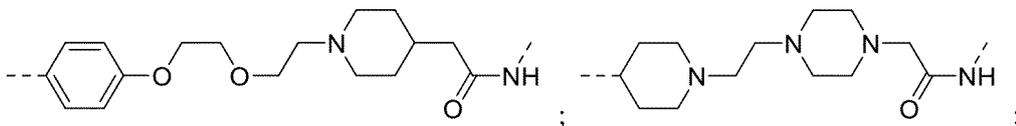
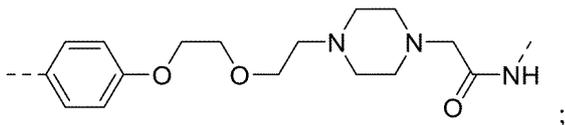
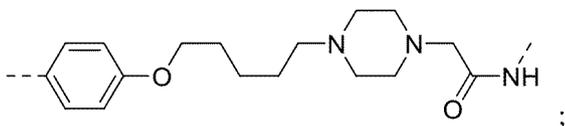
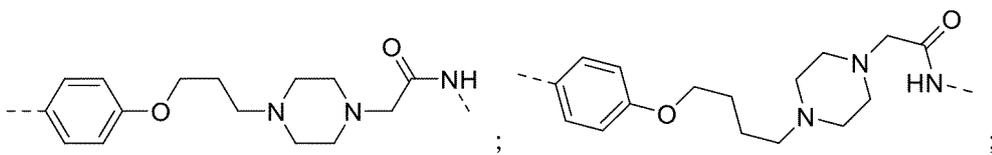
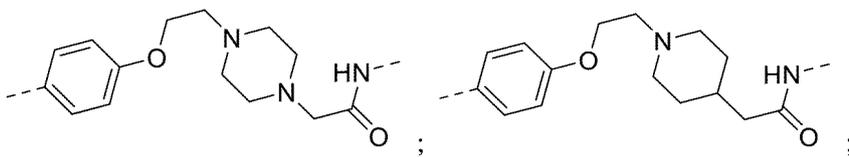
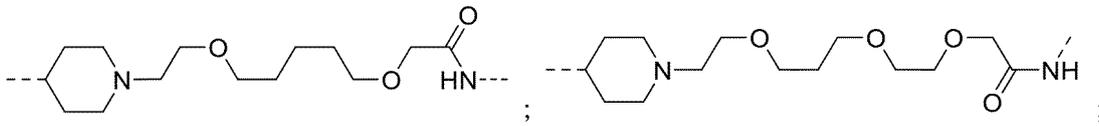
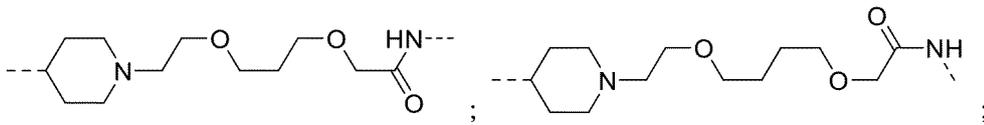
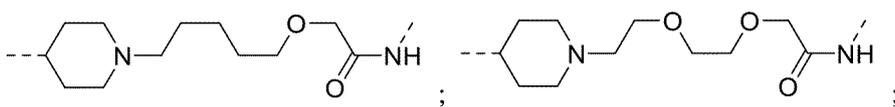
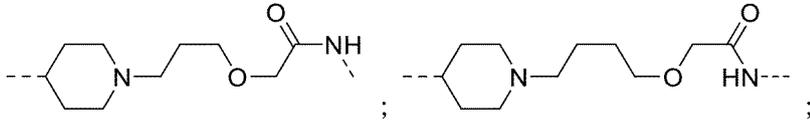
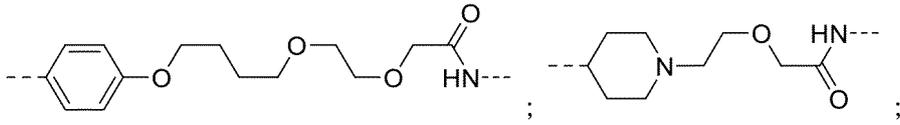
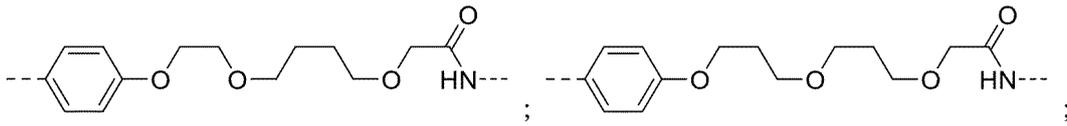
20

30

40

【 0 8 4 1 】

【化 2 5 9 - 6】



【 0 8 4 2 】

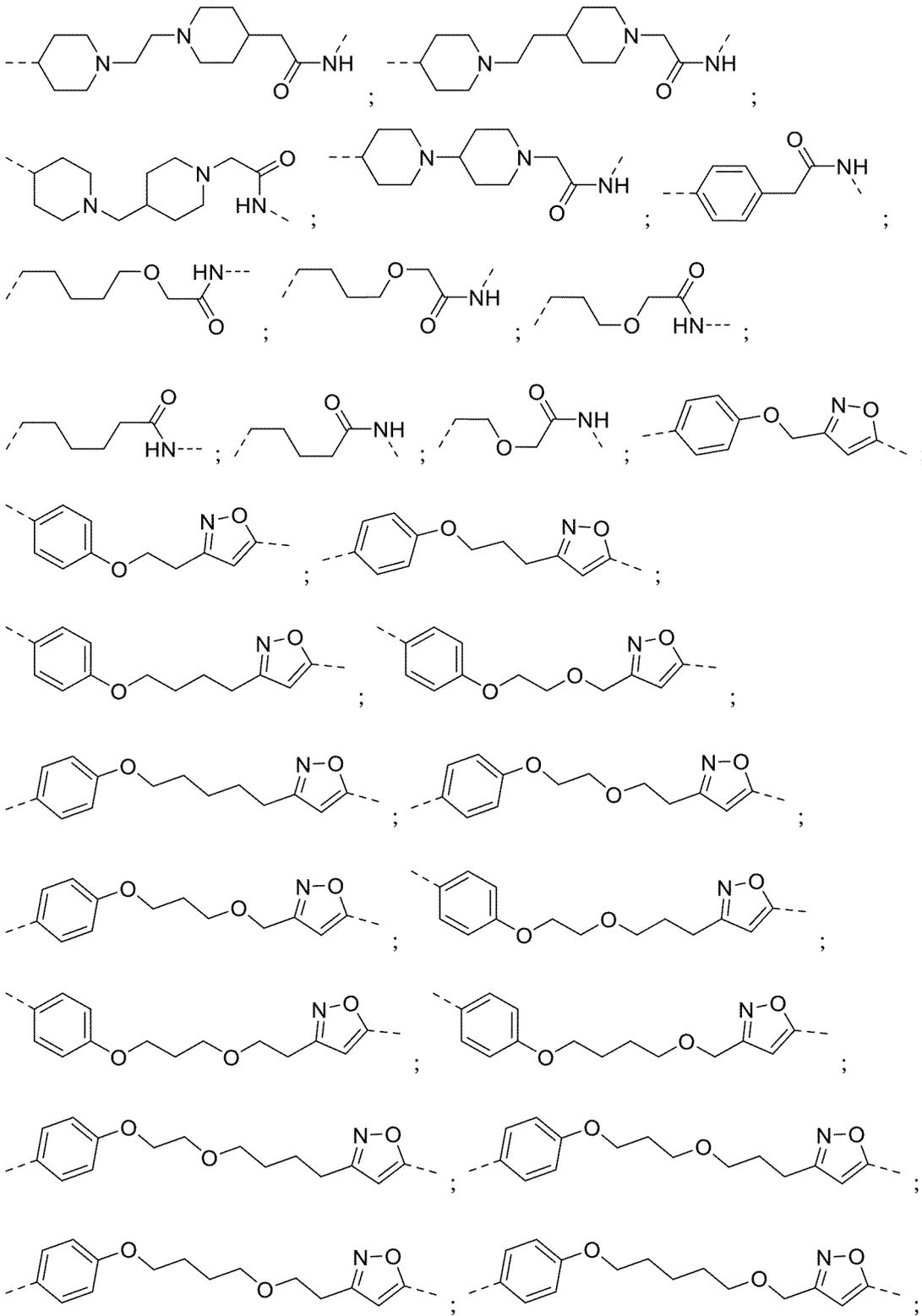
10

20

30

40

【化 2 5 9 - 7】



10

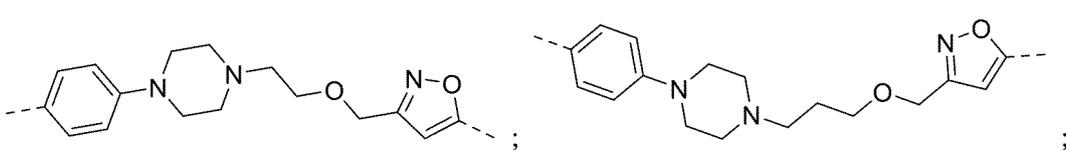
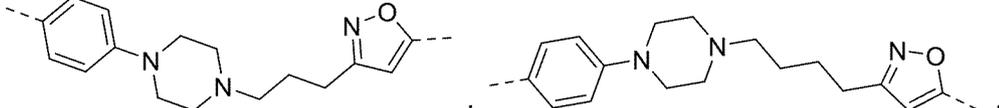
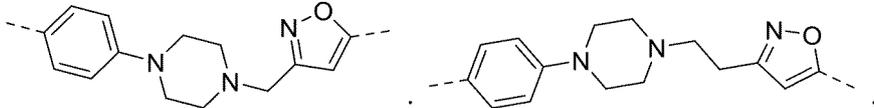
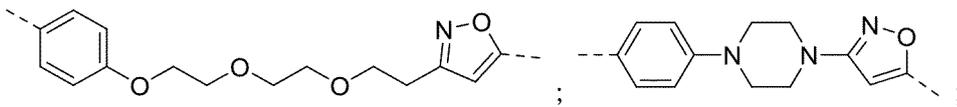
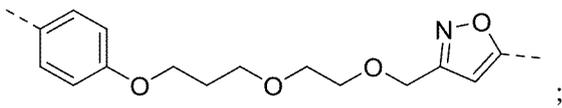
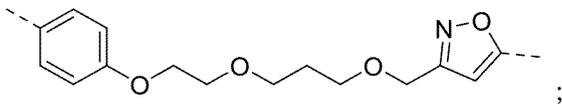
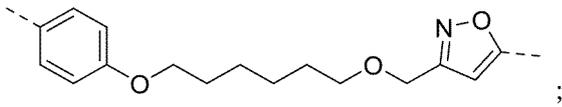
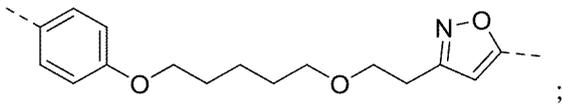
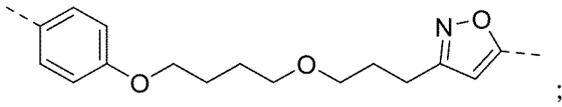
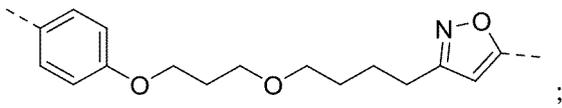
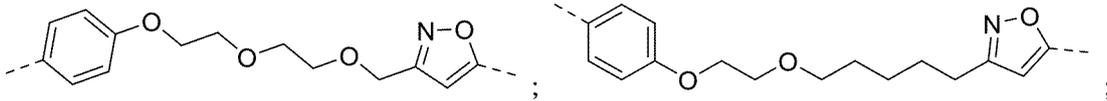
20

30

40

【 0 8 4 3 】

【化 2 5 9 - 8】



10

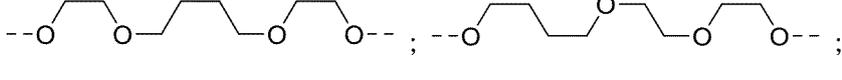
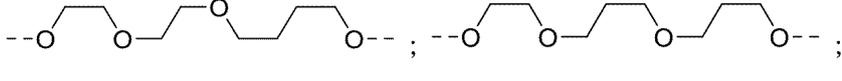
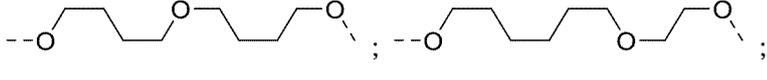
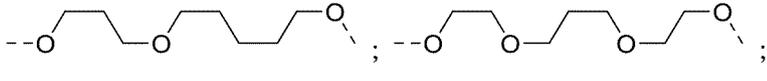
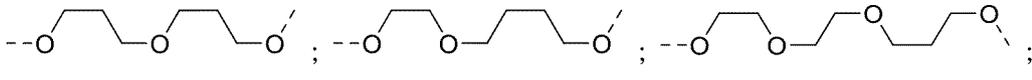
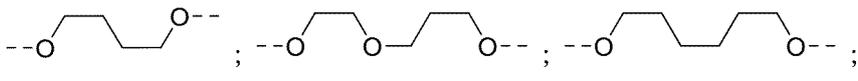
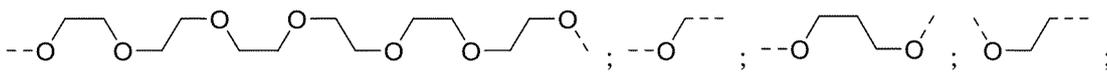
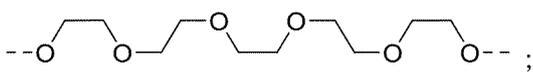
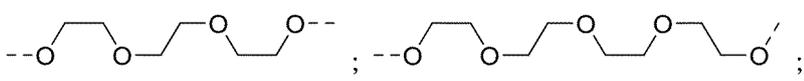
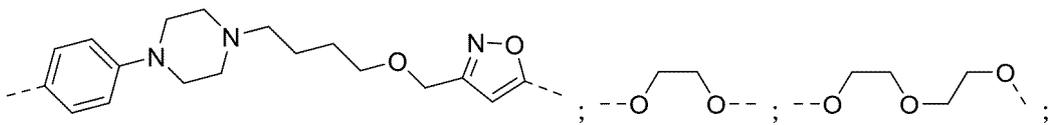
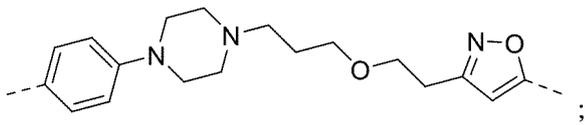
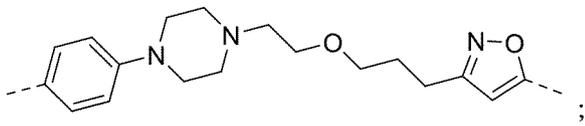
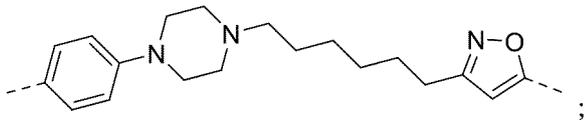
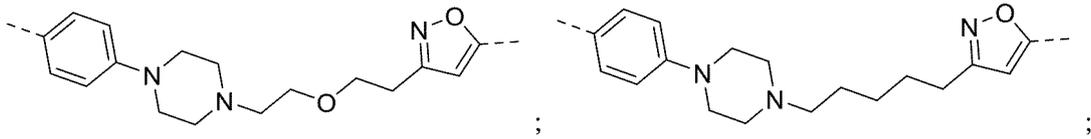
20

30

40

【 0 8 4 4 】

【化 2 5 9 - 9】



【 0 8 4 5 】

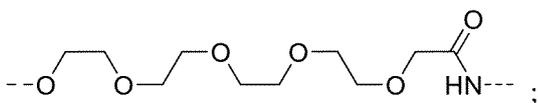
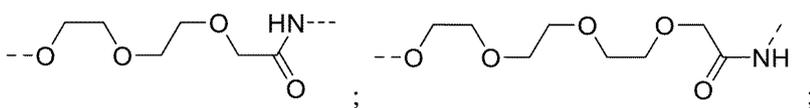
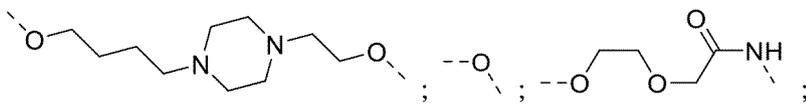
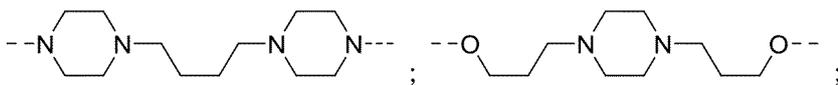
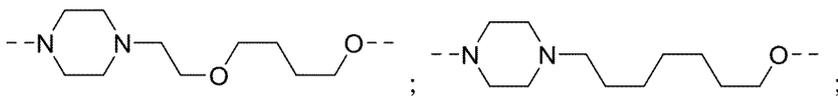
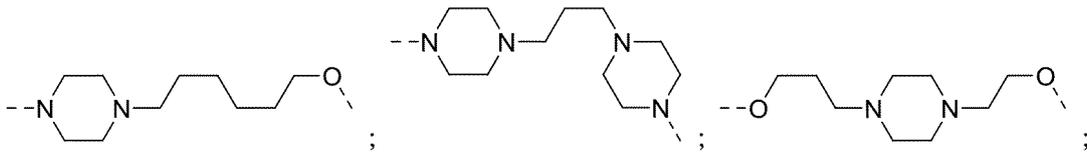
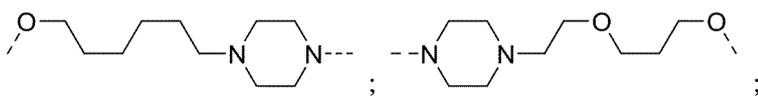
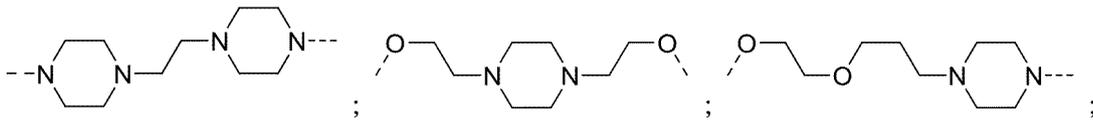
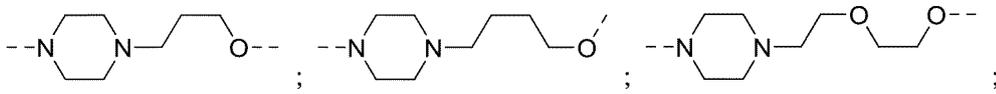
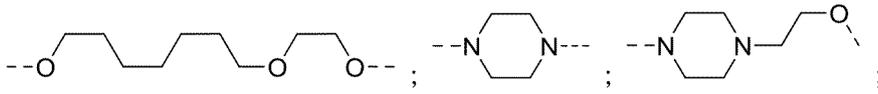
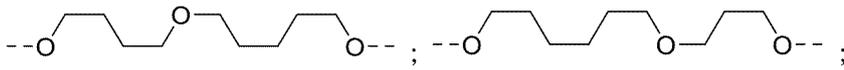
10

20

30

40

【化 2 5 9 - 1 0】



【 0 8 4 6】

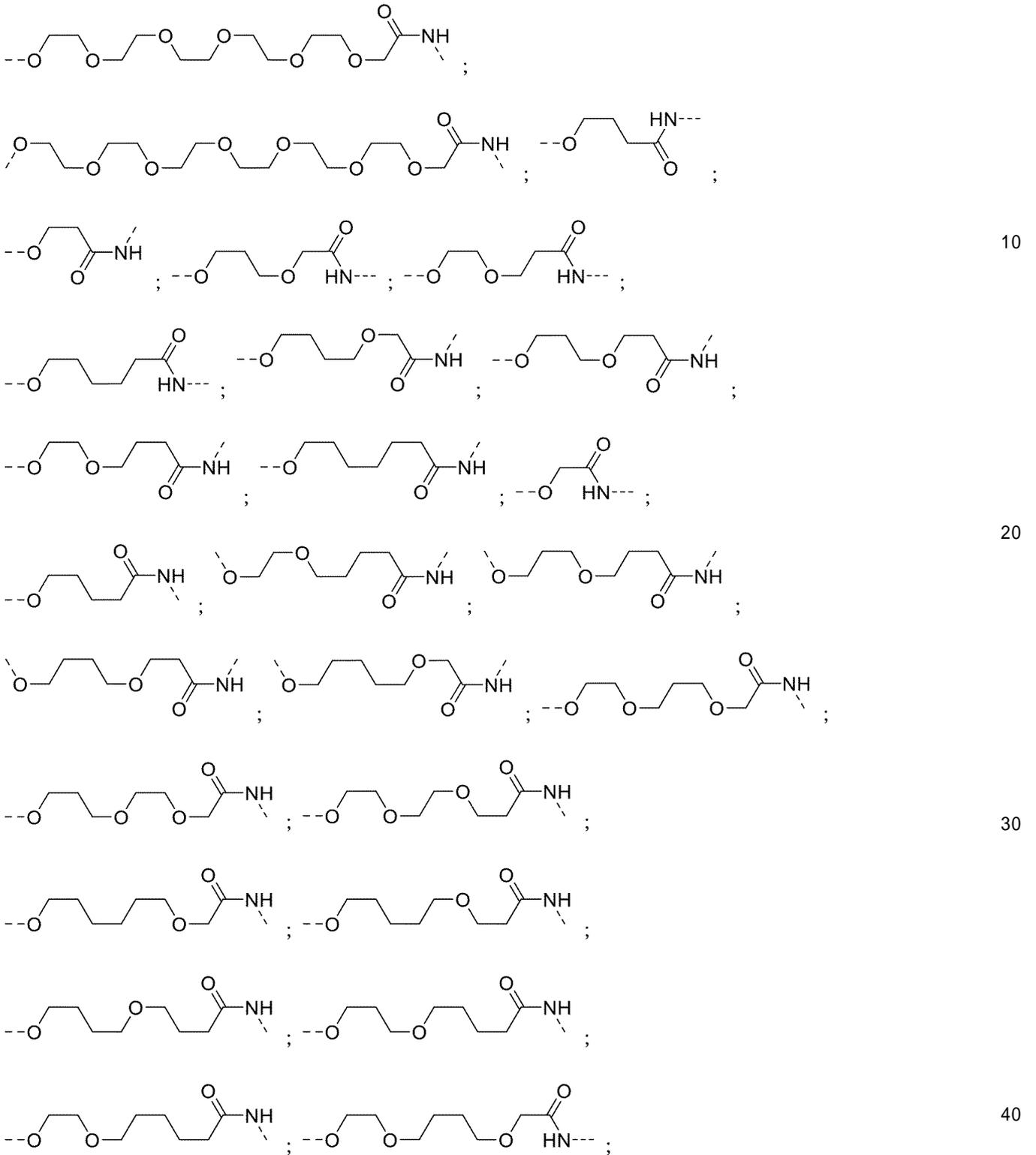
10

20

30

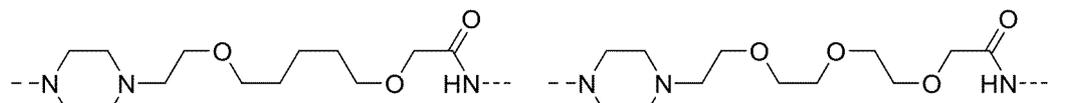
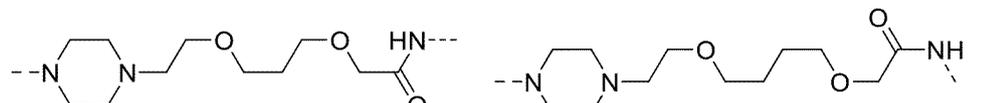
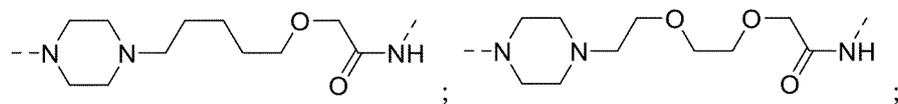
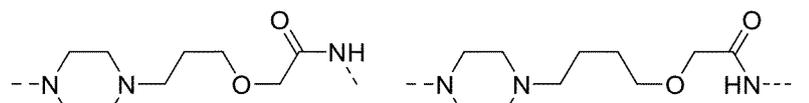
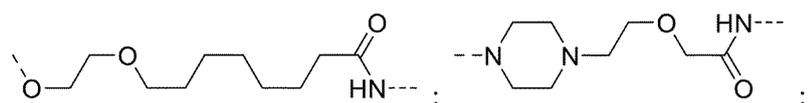
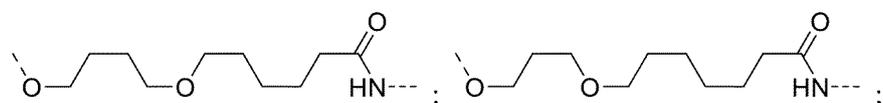
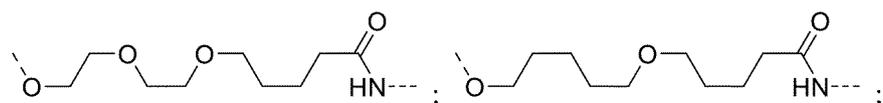
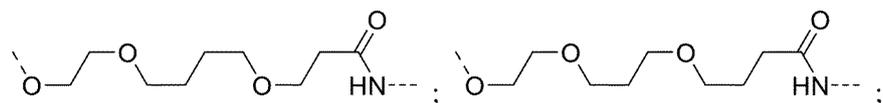
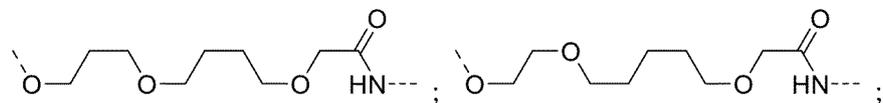
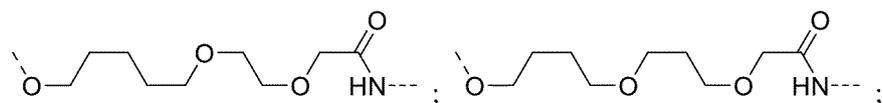
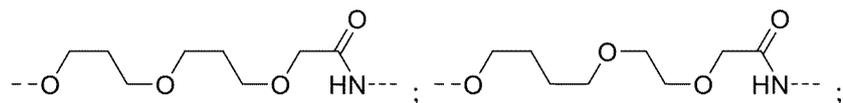
40

【化 2 5 9 - 1 1】



【 0 8 4 7 】

【化 2 5 9 - 1 2】



【 0 8 4 8】

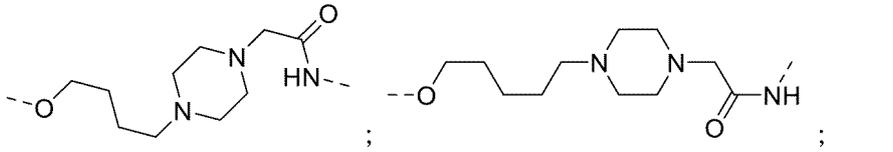
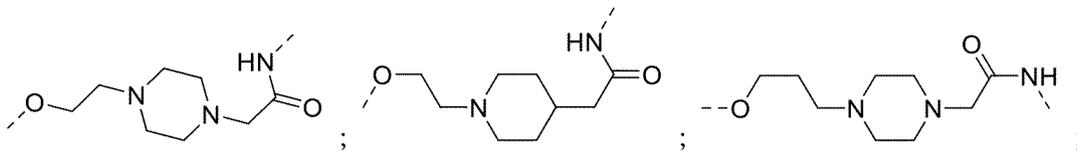
10

20

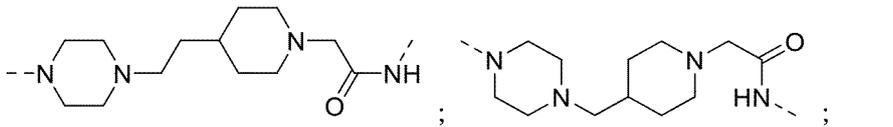
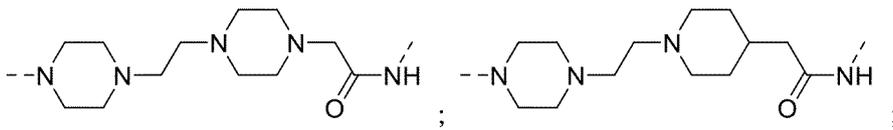
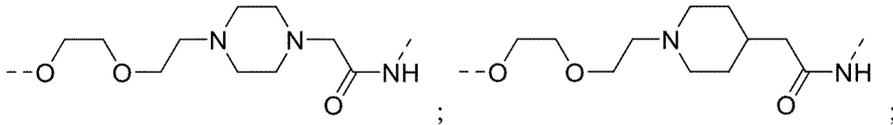
30

40

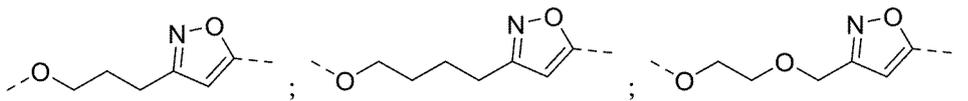
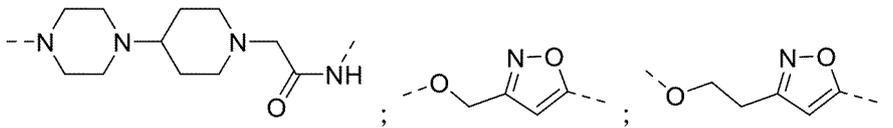
【化 2 5 9 - 1 3】



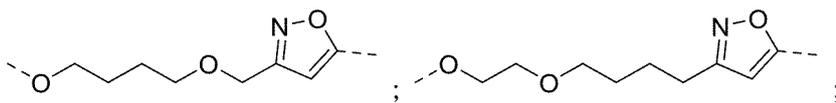
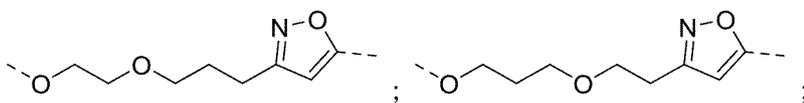
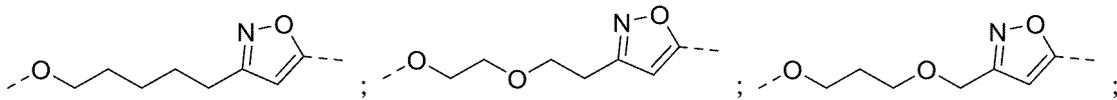
10



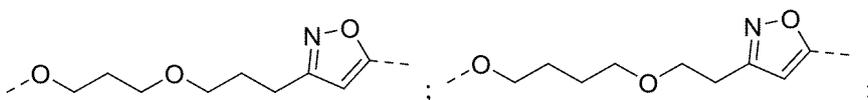
20



30

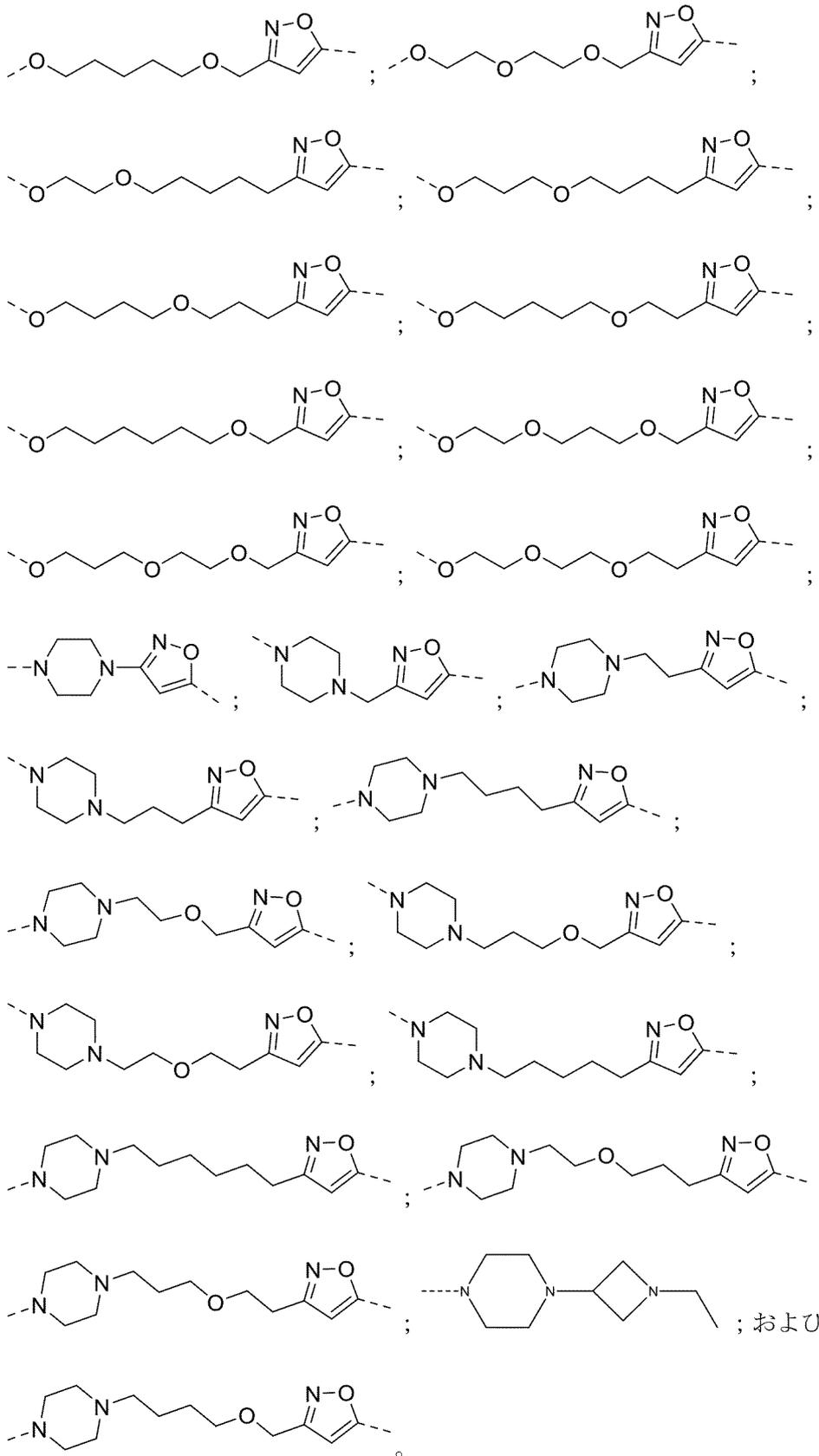


40



【 0 8 4 9】

【化259-14】

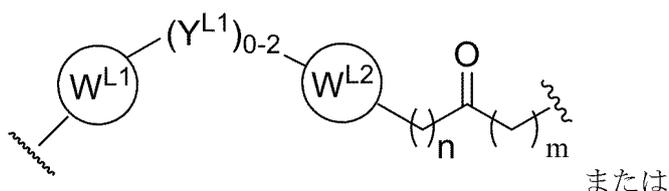


【0850】

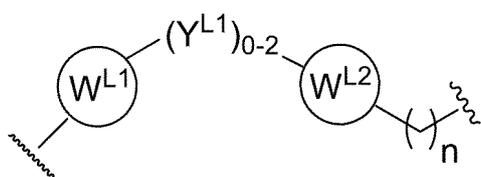
追加の実施形態では、リンカー(L)は、以下に示される構造から選択されるが、これらに限定されない構造を含み、破線は、PTMまたはULM部分への結合点を示し、

【0851】

【化260】



10



【0852】

式中、

W^{L1} および W^{L2} が、各々独立して、存在しないか、任意に R^Q で置換された 0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員環であり、各 R^Q が、独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシであるか、または 2 個の R^Q 基が、それらが結合している原子と一緒に、0 ~ 4 個のヘテロ原子を含有する 4 ~ 8 員環系を形成し

20

Y^{L1} が、各々独立して、結合、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり、任意に 1 個以上の C 原子が O で置き換えられるか、または任意に置換された直鎖もしくは分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルコキシであり、

n および m が、独立して、0 ~ 10 であり、

【0853】

【化261】



【0854】

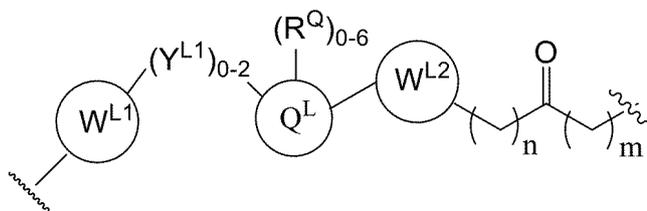
が、前記 PTM または ULM 部分への接続点を示す。

追加の実施形態では、リンカー (L) は、以下に示される構造から選択されるが、これらに限定されない構造を含み、破線は、PTM または ULM 部分への結合点を示し、

30

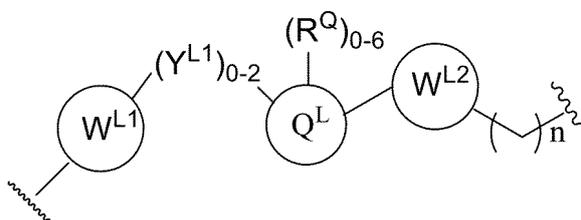
【0855】

【化262】



40

または



50

【0856】

式中、

W^{L1} および W^{L2} は、各々独立して、存在しないか、アリール、ヘテロアリール、環状、ヘテロ環、 C_{1-6} アルキルおよび任意に1個以上のC原子がOまたはNと置き換わっているもの、 C_{1-6} アルケンおよび任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、 C_{1-6} アルキンおよび任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、二環、ビアリール、ビヘテロアリール、またはビヘテロ環であり、各々が R^Q で任意に置換されており、各 R^Q が、独立して、H、ハロ、OH、CN、 CF_3 、ヒドロキシル、ニトロ、 C_2H_5 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルコキシ、任意に置換された OC_{1-3} アルキル（例えば、1個以上の-Fによって任意に置換される）、OH、 NH_2 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CNであるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~4個のヘテロ原子を有する4~8員環系を形成し

、
 Y^{L1} が、各々独立して、結合、 NR^{YL1} 、O、S、 NR^{YL2} 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 SO_2 、 C_{1-6} アルキル（任意に置換された直鎖または分枝鎖）および任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルコキシ、0~4個のヘテロ原子を有する3~6員環の脂環式環または芳香族環であり、

Q^L が、任意に架橋され、任意に0~6個の R^Q で置換された、0~4個のヘテロ原子を有する3~6員環の脂環式環または芳香環であり、各 R^Q が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル（例えば、1個以上のハロまたは C_{1-6} アルコキシルによって任意に置換されたもの）であるか、または2個の R^Q 基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~2個のヘテロ原子を有する3~8員環系を形成し

、
 R^{YL1} 、 R^{YL2} が、各々独立して、H、OH、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル（例えば、1個以上のハロまたは C_{1-6} アルコキシルによって任意に置換されたもの）であるか、または R^1 、 R^2 が、それらが結合している原子と一緒にあって、0~2個のヘテロ原子を含有する3~8員環系を形成し、

n および m が、独立して、0~10であり、

【0857】

【化263】

【0858】

が、前記PTMまたはULM部分への接続点を示す。

追加の実施形態では、リンカー基は、1~約100個のエチレングリコール単位（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50個などのエチレングリコール単位）、約1~約50個のエチレングリコール単位、1~約25個のエチレングリコール単位、約1~10個のエチレングリコール単位、1~約8個のエチレングリコール単位、および1~6個のエチレングリコール単位、2~4個のエチレングリコール単位を有する、任意に置換された（ポリ）エチレングリコール、または任意に置換されたO、N、S、P、もしくはSi原子で相互分散された、任意に置換されたアルキル基である。ある特定の実施形態では、リンカーは、アリール、フェニル、ベンジル、アルキル、アルキレン、またはヘテロ環基で置換されている。ある特定の実施形態では、リンカーは、非対称または対称であり得る。

【0859】

10

20

30

40

50

本明細書に記載される化合物の実施形態のいずれかでは、リンカー基は、本明細書に記載されるような任意の好適な部分であり得る。一実施形態では、リンカーは、約1～約12個のエチレングリコール単位、1～約10個のエチレングリコール単位、約2～約6個のエチレングリコール単位、約2～5個のエチレングリコール単位、約2～4個のエチレングリコール単位の範囲の大きさの、置換または非置換ポリエチレングリコール基である。

【0860】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、任意に置換されたC₁～C₅₀アルキル(例えば、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、C₆、C₇、C₈、C₉、C₁₀、C₁₁、C₁₂、C₁₃、C₁₄、C₁₅、C₁₆、C₁₇、C₁₈、C₁₉、C₂₀、C₂₁、C₂₂、C₂₃、C₂₄、C₂₅、C₂₆、C₂₇、C₂₈、C₂₉、C₃₀、C₃₁、C₃₂、C₃₃、C₃₄、C₃₅、C₃₆、C₃₇、C₃₈、C₃₉、C₄₀、C₄₁、C₄₂、C₄₃、C₄₄、C₄₅、C₄₆、C₄₇、C₄₈、C₄₉またはC₅₀アルキル)を含み、各炭素が、適切な数の水素、置換、または価数を完全にするためにその両方を有するN、S、PまたはSi原子から選択されるヘテロ原子で任意に置換されており、但し、ヘテロ原子-ヘテロ原子結合が存在しない(例えば、ヘテロ原子が共有結合しておらず、または隣接して位置していない)。

10

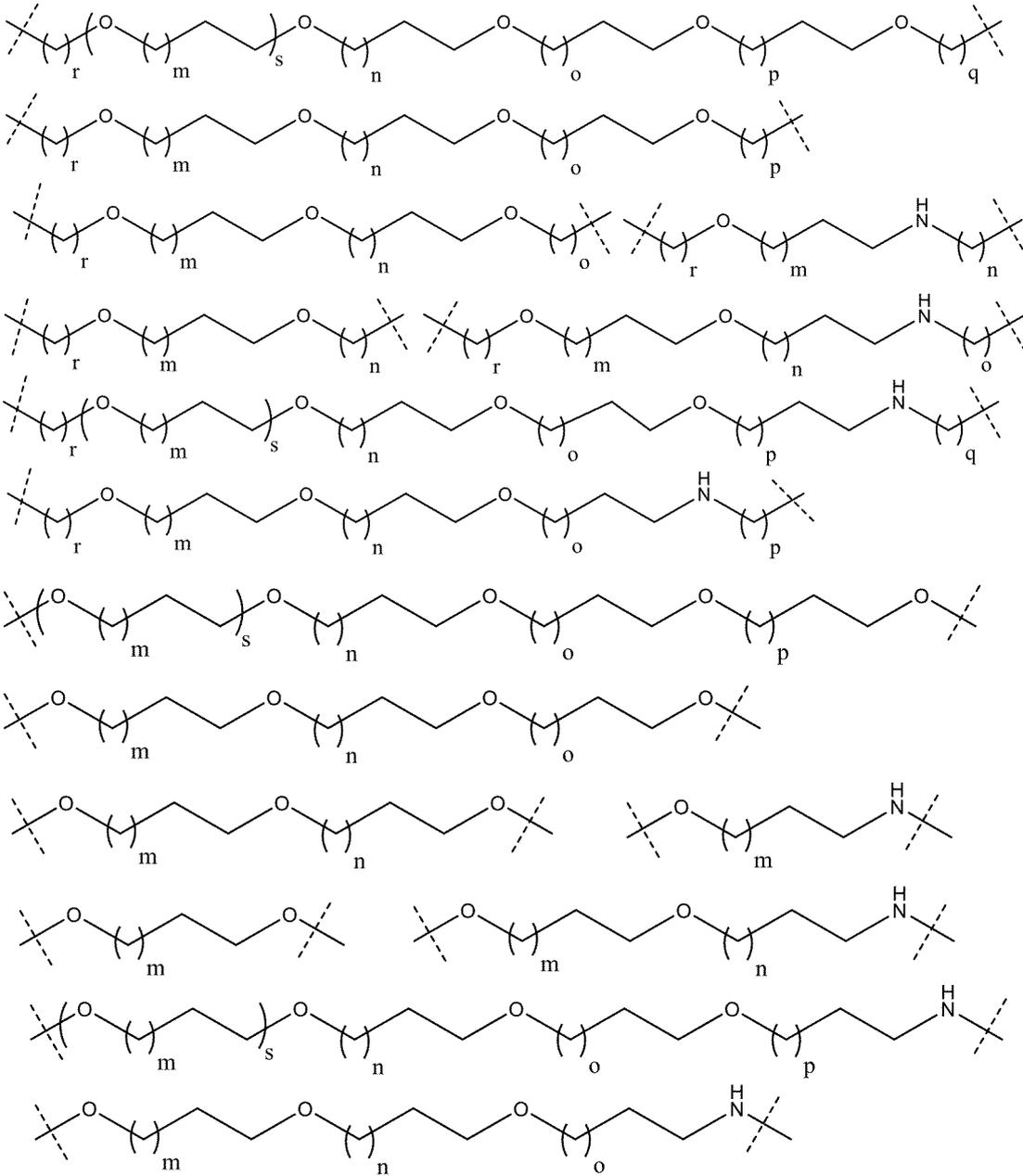
【0861】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、任意に置換された約1～約50(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49または50)個のアルキレングリコール単位を含み、炭素または酸素は、価数を完全にするために適切な数の水素を有するN、S、PまたはSi原子から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよい。例えば、本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、

20

【0862】

【化 2 6 4 - 1】



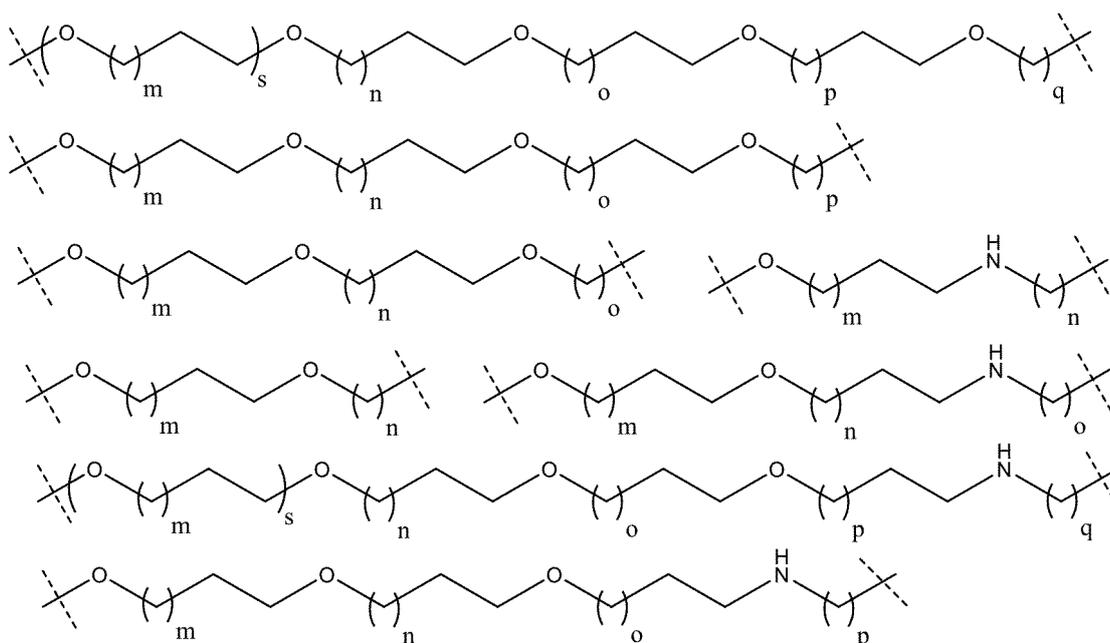
10

20

30

【 0 8 6 3 】

【化264-2】



10

【0864】

から選択される化学構造を有し、式中、炭素または酸素は、価数を完全にするために適切な数の水素を有するN、S、PまたはSi原子から選択されるヘテロ原子で置換されていてもよく、各 m, n, o, p, q, r および s は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19および20から選択される。

20

【0865】

別の実施形態では、本開示は、上記のようなPTM基を含む化合物を対象とし、PTM基は、ユビキチンリガーゼによってユビキチン化され、かつULM基に直接またはリンカー部分Lを介して化学結合された、標的タンパク質またはポリペプチド（例えば、カーステンラット肉腫タンパク質（KRAS or KRAS）および/または機能獲得型KRAS変異体）に結合するか、あるいはPTMが、代替的に、これもまたユビキチンリガーゼ結合部分であるULM'基であり、ULM'基は、上記のようなULM基と同じであっても異なってもよく、Lは、上記のようなリンカー部分であり、リンカー部分は存在しても存在しなくてもよく、かつULMをPTM、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形に化学（共有）結合する。

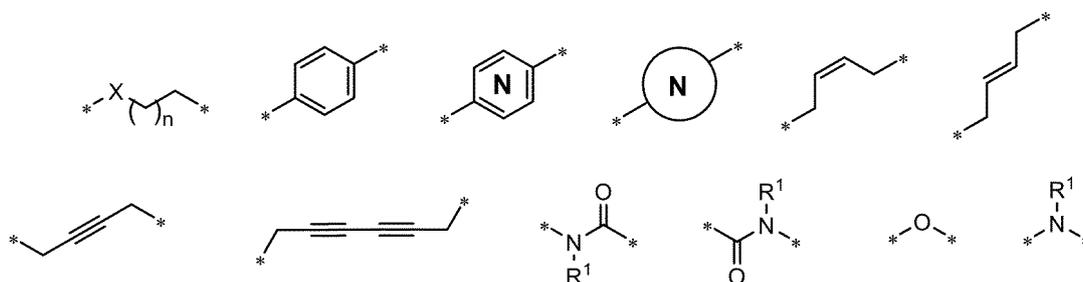
30

【0866】

ある特定の実施形態では、リンカー基Lは、以下からなる群から独立して選択される1つ以上の共有結合した構造単位を含む基である。

【0867】

【化265】



40

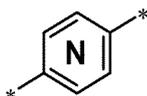
【0868】

Xは、O、N、S、S(O)、およびSO₂からなる群から選択され、 n は、1~5の整数であり、R^{L1}は、水素またはアルキルであり、

50

【 0 8 6 9 】

【 化 2 6 6 】

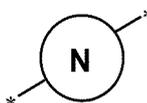


【 0 8 7 0 】

は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換された、単環式もしくは二環式アリールまたはヘテロアリールであり、

【 0 8 7 1 】

【 化 2 6 7 】



【 0 8 7 2 】

は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、もしくはシアノから選択される 1 ~ 3 個の置換基で任意に置換された、単環式もしくは二環式シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり、フェニル環断片は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、およびシアノからなる群から選択される 1、2、または 3 個の置換基で任意に置換され得る。一実施形態では、リンカー基 L は、上記のとおり、最大 10 個の共有結合した構造単位を含む。

【 0 8 7 3 】

U L M 基および P T M 基は、リンカーの化学に対して適切および安定である任意の基を介して、リンカー基に共有結合され得るが、本開示の好ましい態様では、リンカーは、独立して、好ましくはアミド、エステル、チオエステル、ケト基、カルバメート（ウレタン）、炭素、またはエーテルを介して、U L M 基および P T M 基に共有結合され、各基の各々は、U L M 基および P T M 基上の任意の場所に挿入されて、ユビキチンリガーゼ上の U L M 基と、分解される標的タンパク質上の P T M 基との最大結合を提供し得る。（P T M 基が U L M 基である、ある特定の態様では、分解のための標的タンパク質が、ユビキチンリガーゼそれ自体であり得ることに留意されたい）。ある特定の態様では、リンカーは、U L M および / または P T M 基上の、任意に置換されたアルキル、アルキレン、アルケン、もしくはアルキン基、アリール基、またはヘテロ環基に結合され得る。

例示的な P T M

本開示の好ましい態様では、P T M 基は、標的タンパク質に結合する基である。P T M 基の標的は、多種類であり、配列の少なくとも一部が細胞内に見出され、P T M 基に結合し得るように、細胞内で発現されるタンパク質から選択される。「タンパク質」という用語には、それらが本開示の P T M 基に結合することができるような十分な長さのオリゴペプチドおよびポリペプチド配列が含まれる。本明細書に別途記載されるウイルス、細菌または真菌を含む、真核生物系または微生物系における任意のタンパク質は、本開示の化合物によって媒介されるユビキチン化の標的である。好ましくは、標的タンパク質は、真核生物タンパク質である。

【 0 8 7 4 】

本開示の P T M 基には、例えば、タンパク質に特異的に結合する（標的タンパク質に結合する）任意の部分が含まれ、以下の低分子標的タンパク質部分の非限定的な例が含まれる。多数ある中でも、K R a s 阻害剤、H s p 9 0 阻害剤、キナーゼ阻害剤、H D M 2 および M D M 2 阻害剤、ヒト B E T プロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、H D A C 阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、核ホルモン受容体化合物、免疫抑制化合物、およびアリール炭化水素受容体（A H R）を標的とする化合物。以下に記載される組成物は、これらの低分子標的タンパク質結合部分のメンバーうちのいくつかを例示する。かかる低分子標的タンパク質結合部分はまた、これらの組

10

20

30

40

50

成物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物および多形、ならびに目的のタンパク質を標的とし得る他の低分子、例えば、K R a s^{G12C}などの機能獲得K R a s変異体を含む、K R a sおよび/または変異体K R a sを含む。これらの結合部分は、好ましくは、ユビキチン化および分解のために、ユビキチンリガーゼに近接して、標的タンパク質（これに対してタンパク質が結合する）、例えば、K R a sおよび/または機能獲得K R a s変異体を提示するように、リンカーを通してユビキチンリガーゼ結合部分に連結される。

【0875】

本開示を使用して、タンパク質が調節不全であり、かつ患者ンパク質の分解および/または阻害から利益を得るであろう任意の疾患状態および/または状態を含む、多数の疾患状態および/または病態を治療し得る。

10

【0876】

追加の態様では、本説明は、有効量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態、および薬学的に許容される担体、添加剤、または賦形剤、ならびに任意に追加の生体活性剤を含む、治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物におけるタンパク質分解を調節し、分解されたタンパク質によって調節される疾患状態または状態を治療または改善するために使用することができる。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される治療組成物を使用して、疾患、例えば、癌（例えば、膵臓癌、結腸癌、肺癌、または非小細胞肺癌、またはこれらの組み合わせを含む）の治療または改善のために、目的のタンパク質の分解をもたらし得る。ある特定の追加の実施形態では、疾患は、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病、乳癌、もしくはこれらの組み合わせを含むか、またはそれらである。

20

【0877】

代替的な態様では、本開示は、疾患状態または状態が調節されるタンパク質またはポリペプチドを分解することによって、疾患状態を治療するか、またはそれを必要とする対象における疾患または状態の症状を改善するための方法に関し、この方法は、有効量、例えば、治療有効量の、本明細書の上記に記載される少なくとも1つの化合物を、任意に、薬学的に許容される担体、添加剤、または賦形剤、および任意に追加の生体活性剤と組み合わせ、該患者または対象に投与することを含み、組成物は、対象における疾患もしくは障害またはそれらの症状を治療または改善するために有効である。本開示に従う方法を使用して、有効量の本明細書に記載される少なくとも1つの化合物の投与によって、癌（例えば、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病、乳癌、またはこれらの組み合わせを含む）を含む多数の疾患状態または状態を治療し得る。疾患状態または状態は、微生物病原体、または他の外因性病原体、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原虫、もしくは他の微生物によって引き起こされる疾患であり得るか、または疾患状態および/または状態につながるタンパク質の過剰発現によって引き起こされる疾患状態であり得る。

30

【0878】

別の態様では、本説明は、本開示に従う化合物を使用して、生体系における目的のタンパク質の分解の効果を特定するための方法を提供する。

40

【0879】

「標的タンパク質」という用語は、本開示に従う化合物への結合、および以下のユビキチンリガーゼによる分解の標的である、タンパク質またはポリペプチドを説明するために使用される。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、P T Mは、K R a sタンパク質標的化部分を含む小分子である。また、このような小分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形、ならびに目的のタンパク質を標的化し得る他の小分子も含まれる。これらの結合部分は、少なくとも1つのリンカー基Lを介して、少なくとも1つのU L M基（例えば、V L M、C L M、I L Mおよび/またはM L M）に結合される。

50

【0880】

標的タンパク質は、タンパク質標的部分に結合し、ユビキチンリガーゼ結合部分が結合しているリガーゼによって分解されてもよいが、そのフラグメント、その類似体、および/またはそれらのホモログを含む任意のタンパク質またはペプチドを含む。標的タンパク質としては、構造的、調節的、ホルモンの、酵素的、遺伝的、免疫学的、収縮的、保管、輸送、およびシグナル伝達を含む、任意の生物学的機能または活性を有するタンパク質およびペプチドが挙げられる。例えば、本明細書に記載される任意の態様または実施形態において、PTMは、KRASタンパク質結合部分である。

【0881】

KRASタンパク質などのこれらの様々なタンパク質標的は、タンパク質に結合する化合物部分を同定するスクリーンにおいて使用されてもよく、本開示の化合物中にその部分を組み込むことによって、タンパク質の活性レベルは、治療の最終結果のために変更され得る。

10

【0882】

「タンパク質標的部分」またはPTMという用語は、標的タンパク質または他の目的のタンパク質またはポリペプチドに結合し、ユビキチンリガーゼによるタンパク質またはポリペプチドの分解が生じ得るように、そのタンパク質またはポリペプチドをユビキチンリガーゼの近位に配置/提示する低分子を記述するために使用される。低分子標的タンパク質結合部分の非限定的な例としては、多数ある中でも、KRAS阻害剤、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリアル炭化水素受容体(AHR)を標的とする化合物が挙げられる。以下に記載される組成物は、これらの低分子標的タンパク質のメンバーうちのいくつかを例示する。本開示の例示的なタンパク質標的部分としては、KRAS阻害剤、ハロアルカンハロゲナーゼ阻害剤、Hsp90阻害剤、キナーゼ阻害剤、MDM2阻害剤、ヒトBETプロモドメイン含有タンパク質を標的とする化合物、HDAC阻害剤、ヒトリジンメチルトランスフェラーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、免疫抑制化合物、およびアリアル炭化水素受容体(AHR)を標的とする化合物が挙げられる。

20

【0883】

本明細書に記載される組成物は、これらの種類の小分子標的タンパク質結合部分の構成要素のうちのいくつかを例示する。また、このような小分子標的タンパク質結合部分には、これらの組成物の薬学的に許容される塩、鏡像異性体、溶媒和物、および多形、ならびに目的のタンパク質を標的化し得る他の小分子も含まれる。

30

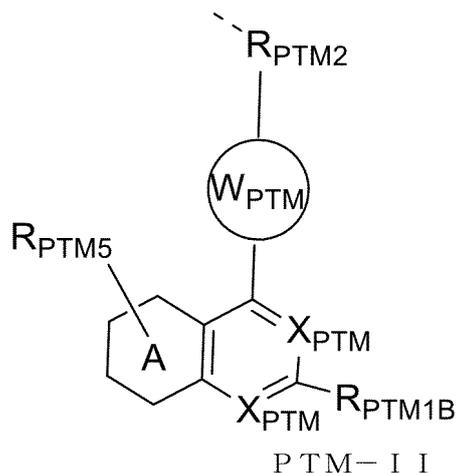
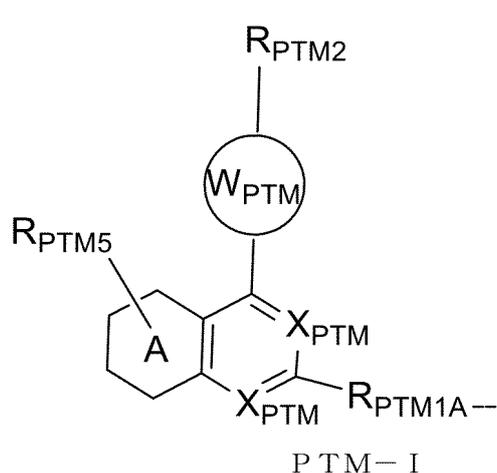
【0884】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、KRASタンパク質結合/標的化部分、例えば、KRASタンパク質結合/標的化部分を含む低分子である。本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、変異体KRAS、例えば、機能獲得型変異体KRAS(例えば、KRAS^{G12C})に結合する。本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、

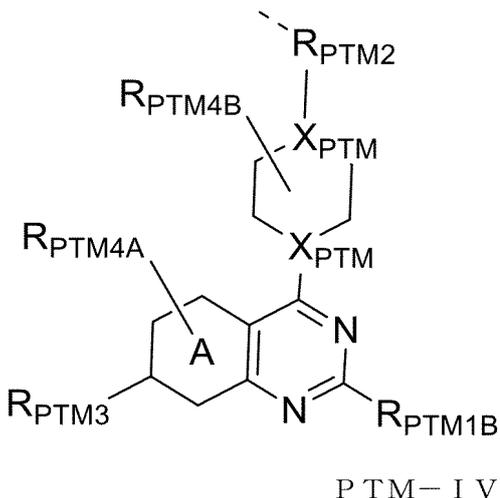
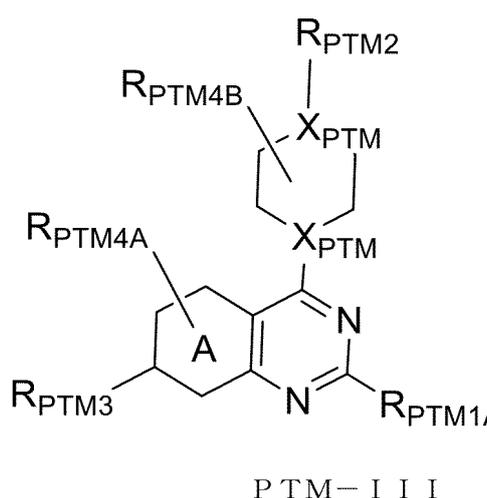
【0885】

40

【化268】



10



20

【0886】

によって表される化学構造を有し、式中、

【0887】

30

【化269】



【0888】

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

X_{PTM} が、CまたはNであり、

W_{PTM} が、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、および任意に置換された $C_3 - C_6$ ヘテロアルキル、任意に置換された $C_3 - C_6$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ アリール）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ ヘテロアリール）からなる群から選択され、

40

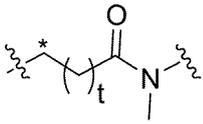
R_{PTM1A} は、 $NR_{PTM9}R_{PTM10}$ 、 $OR_{PTM9}R_{PTM10}$ 、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、任意に置換された $O - (C_3 - C_6)$ シクロアルキル、任意に置換された $O - C_1 - 4$ アルキル - $C_3 - 6$ シクロアルキル、任意に置換された $O - (C_3 - C_6)$ ヘテロアルキル、任意に置換された $O - C_1 - 4$ アルキル - $C_3 - 6$ ヘテロアルキル、任意に置換された $O - C_1 - 4$ アルキル - $C_3 - 6$ ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換された $C_5 - C_7$ アリール）、任意に置換された $O -$ アリール（例えば、任意に置換された $O - (C_5$

50

- C₇ アリール))、任意に置換されたヘテロアリール (例えば、任意に置換された C₅ - C₇ ヘテロアリール)、任意に置換された O - ヘテロアリール (例えば、任意に置換された O - (C₅ - C₇ ヘテロアリール))、任意に置換された

【0889】

【化270】

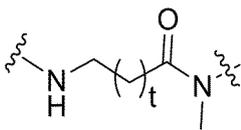


【0890】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0891】

【化271】

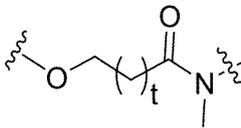


【0892】

、任意に置換された

【0893】

【化272】

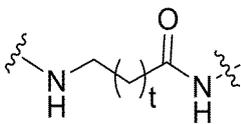


【0894】

、任意に置換された

【0895】

【化273】

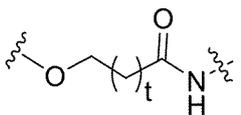


【0896】

、任意に置換された

【0897】

【化274】

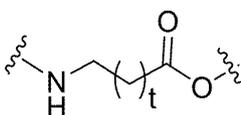


【0898】

、任意に置換された

【0899】

【化275】



10

20

30

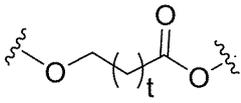
40

50

【0900】
、任意に置換された

【0901】

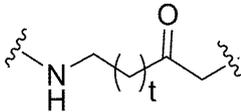
【化276】



【0902】
、任意に置換された

【0903】

【化277】

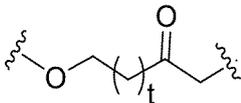


10

【0904】
、任意に置換された

【0905】

【化278】

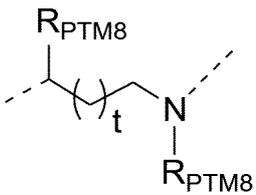


20

【0906】
、任意に置換された

【0907】

【化279】

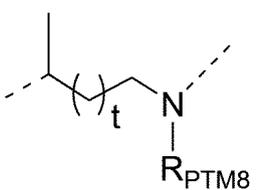


30

【0908】
、任意に置換された

【0909】

【化280】

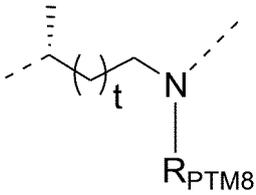


40

【0910】
、任意に置換された

【0911】

【化 2 8 1】

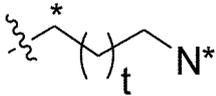


【0 9 1 2】

、任意に置換された

【0 9 1 3】

【化 2 8 2】

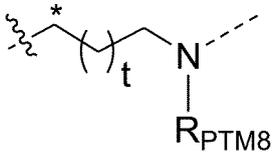


【0 9 1 4】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0 9 1 5】

【化 2 8 3】

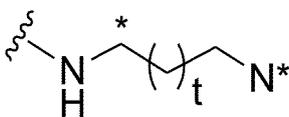


【0 9 1 6】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0 9 1 7】

【化 2 8 4】

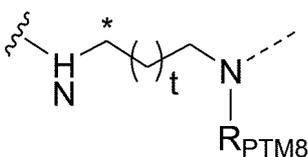


【0 9 1 8】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0 9 1 9】

【化 2 8 5】



【0 9 2 0】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0 9 2 1】

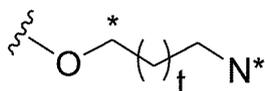
10

20

30

40

【化286】

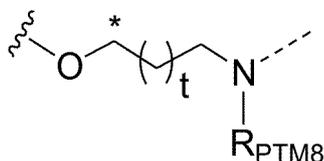


【0922】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0923】

【化287】



10

【0924】

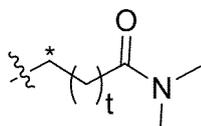
(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)であり、N*は、前記リンカー(L)のヘテロシクロアルキル(例えば、C₄-C₈ヘテロシクロアルキル)のN原子であり、

R_{PTM1B}は、NR_{PTM9}R_{PTM10}、OR_{PTM9}R_{PTM10}、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたO-アルキル、任意に置換されたC₃-C₆シクロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆シクロアルキル)、任意に置換された-O-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆シクロアルキル、任意に置換されたC₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆ヘテロアルキル)、任意に置換されたO-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆ヘテロアルキル、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇アリール)、任意に置換されたO-アリール(例えば、任意に置換されたO-(C₅-C₇アリール))、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇ヘテロアリール)、任意に置換されたO-ヘテロアリール(例えば、任意に置換されたO(C₅-C₇ヘテロアリール))、任意に置換された

20

【0925】

【化288】



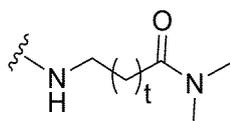
30

【0926】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【0927】

【化289】



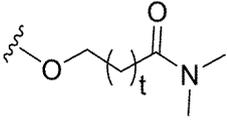
40

【0928】

、任意に置換された

【0929】

【化290】

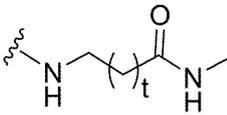


【0930】

、任意に置換された

【0931】

【化291】



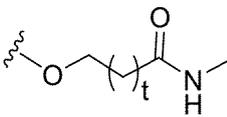
10

【0932】

、任意に置換された

【0933】

【化292】



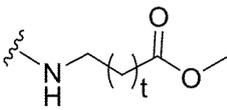
20

【0934】

、任意に置換された

【0935】

【化293】

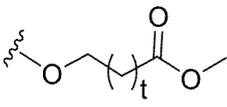


【0936】

、任意に置換された

【0937】

【化294】



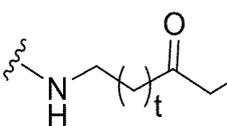
30

【0938】

、任意に置換された

【0939】

【化295】



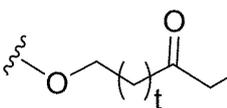
40

【0940】

、任意に置換された

【0941】

【化296】



50

【0942】

であり、

R_{PTM9} および R_{PTM10} が、各々独立して、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意に置換された脂肪族アミドであり、

R_{PTM2} が、H、 $(C=O)R_{PTM2'}$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキルであり、

$R_{PTM2\cdot}$ が、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、任意に置換されたアルケン、 $-N(R_{PTM8})_2$ または $-C(OH)_2$ であり、

R_{PTM3} が、アルキル、アルコキシ、フェニルまたはナフタレンであり、各々独立して、OH、H、ハロゲンで置換され、

R_{PTM4A} が、OH、H、ハロゲンであり、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{PTM4B} が、OH、H、ハロゲンであり、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキルであり、

R_{PTM5} が、任意に置換されたアリアル、任意に置換されたビアリアル、任意に置換されたヘテロアリアル、任意に置換されたビヘテロアリアル、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、任意に置換された $C_3 - C_6$ シクロヘテロアルキル、ハロゲン、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、任意に置換された直鎖または分枝鎖 $C_1 - C_6$ アルキル）、OH およびアルコキシからなる群から選択され、

R_{PTM8} が、H またはアルキル（例えば、 C_1 アルキル、 C_2 アルキル、 C_3 アルキルまたは C_4 アルキル）であり、

t が、0、1、2、3、4、5、6（例えば、0、1、2、3 など）であり、

【0943】

【化297】

【0944】

が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つの接続部位を示す。

【0945】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、

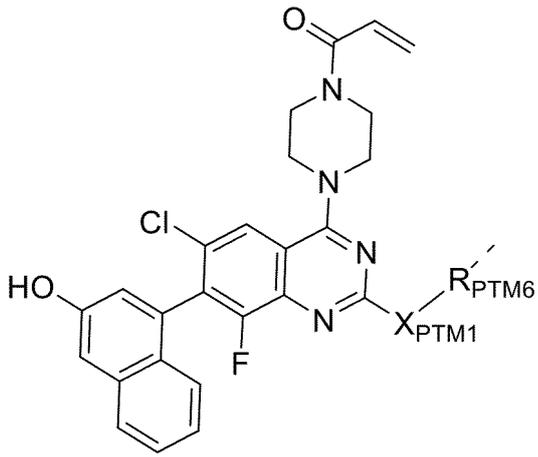
【0946】

10

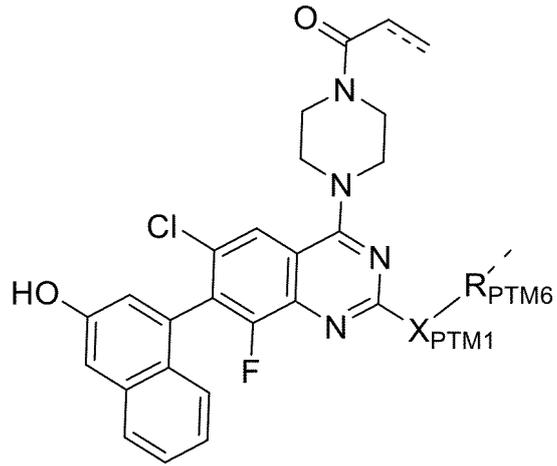
20

30

【化 2 9 8 - 1】

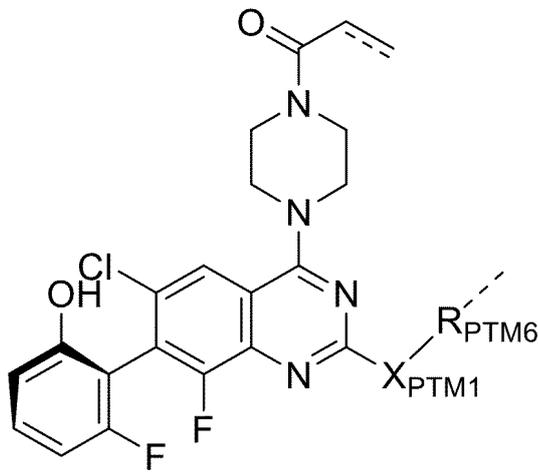


P T M - V a

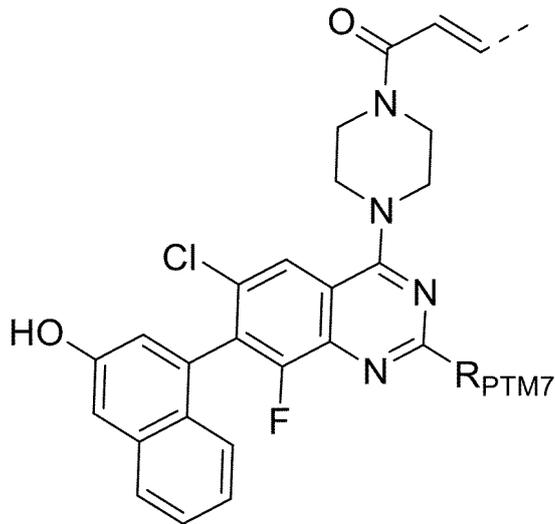


P T M - V b

10



P T M - V I



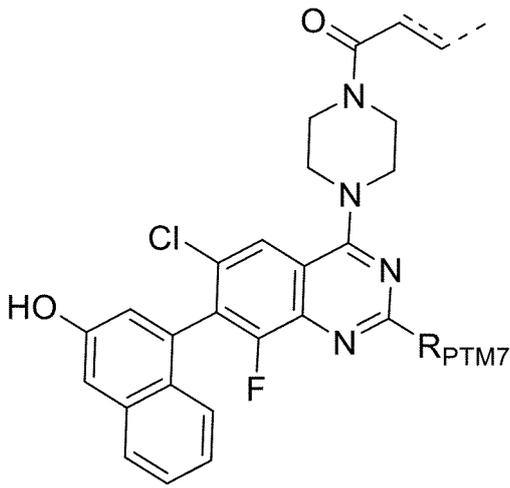
P T M - V I I a

20

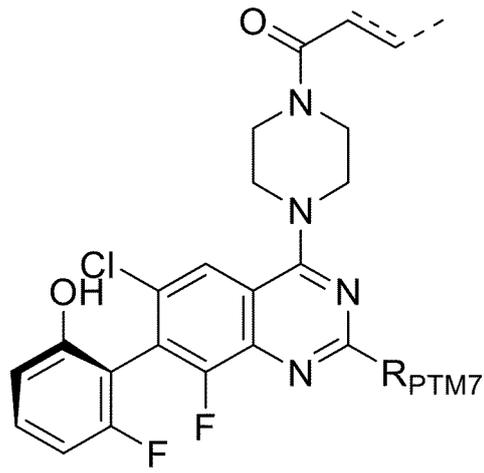
30

【 0 9 4 7 】

【化 2 9 8 - 2】

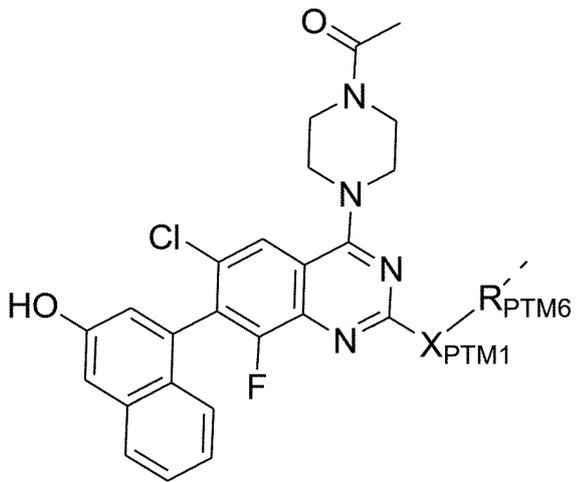


PTM-VII b

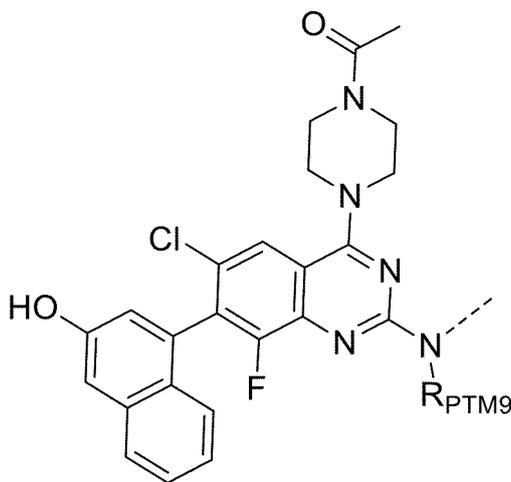


PTM-VII I

10



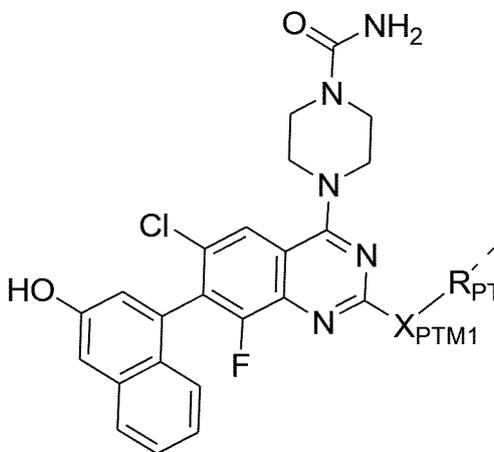
PTM-IX a



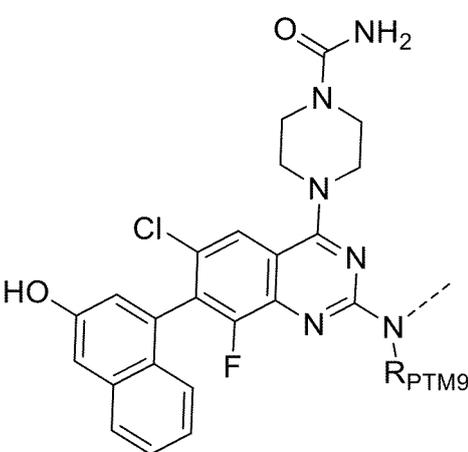
PTM-I-X b

20

30



PTM-X a

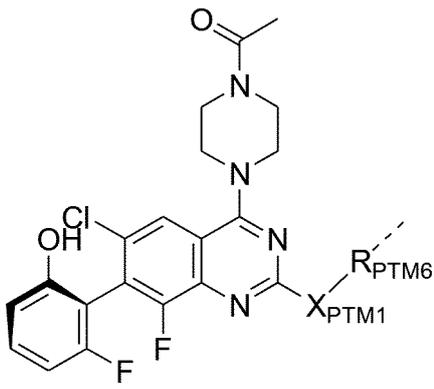


PTM-X b

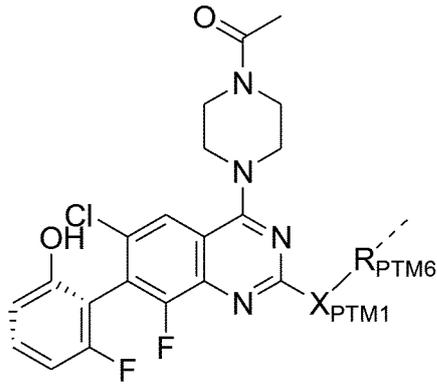
40

【 0 9 4 8 】

【化 2 9 8 - 3】

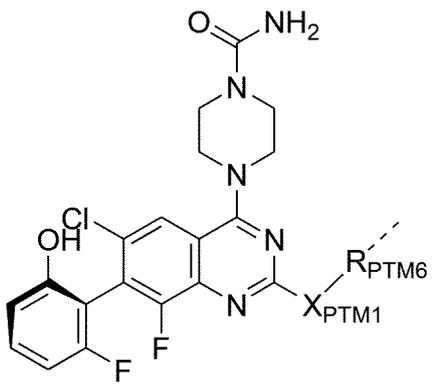


PTM-X I

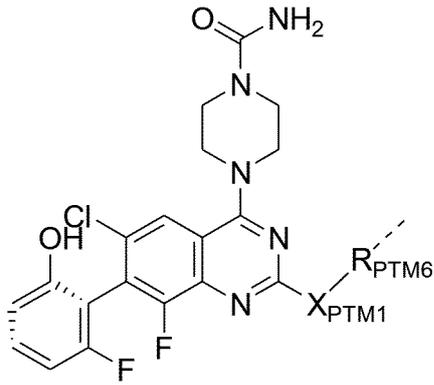


PTM-X I I

10

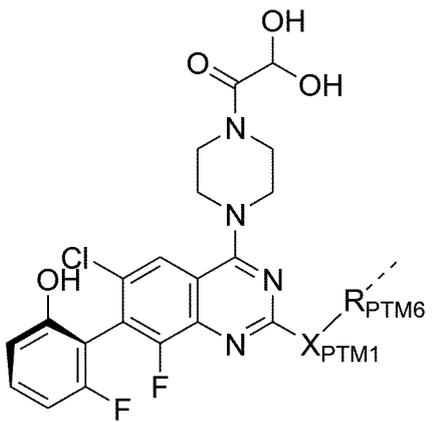


PTM-X I I I

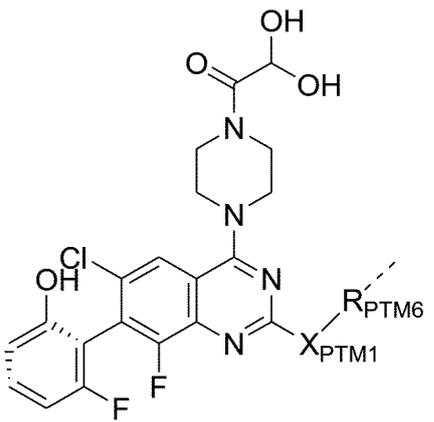


PTM-X I V

20



PTM-X V

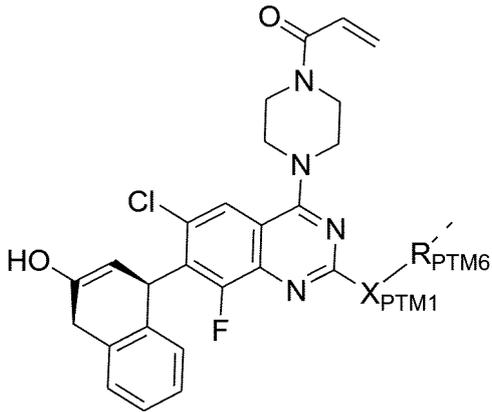


PTM-X V I

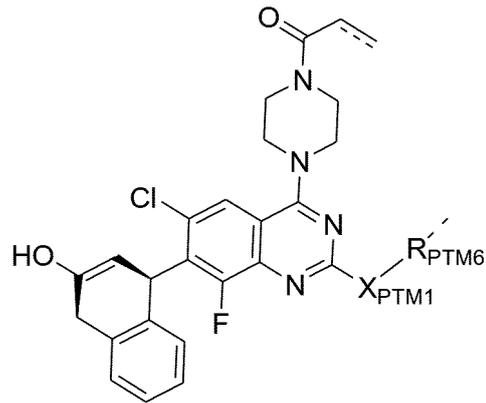
30

【 0 9 4 9】

【化 2 9 8 - 4】

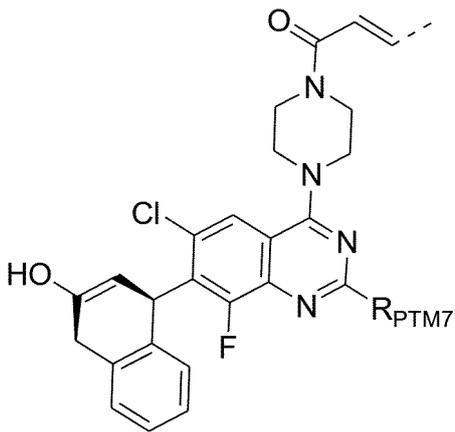


PTM-XVII a

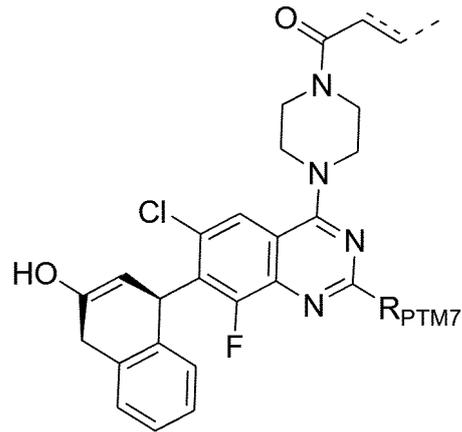


PTM-XVII b

10

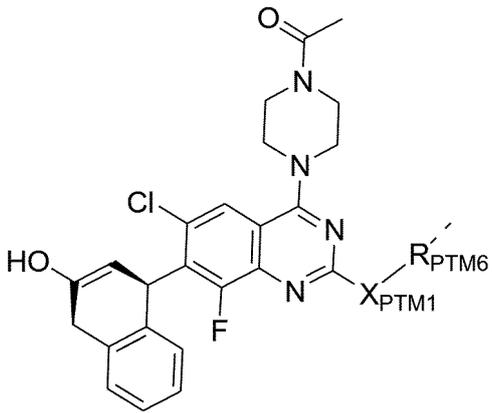


PTM-XVIII

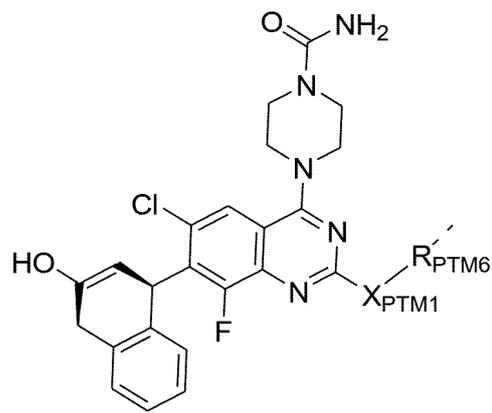


PTM-XIV

20



PTM-XV



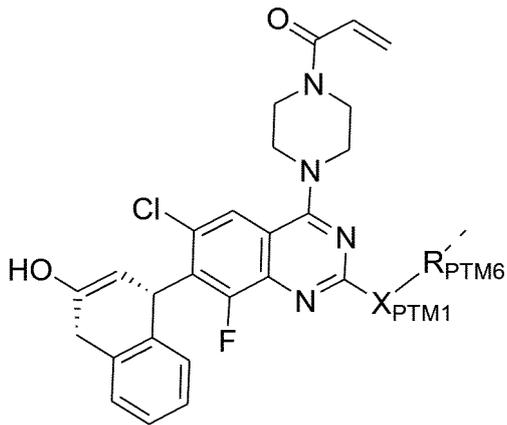
PTM-XVI

30

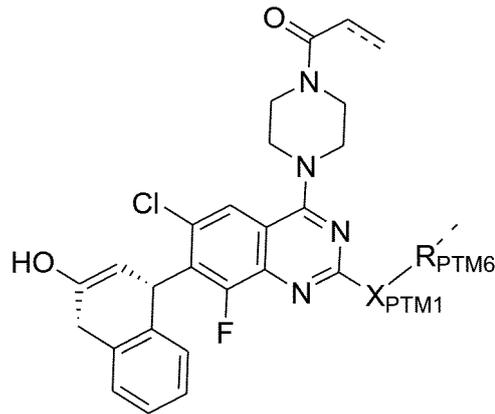
【 0 9 5 0】

40

【化298-5】

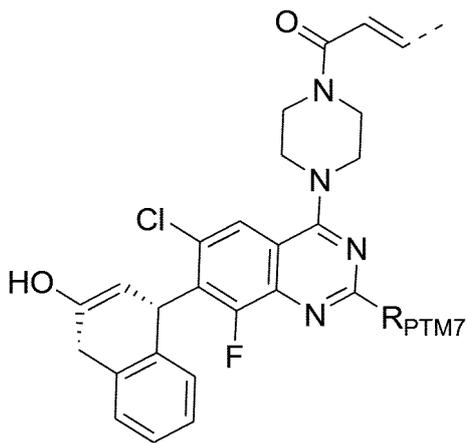


PTM-XVII a

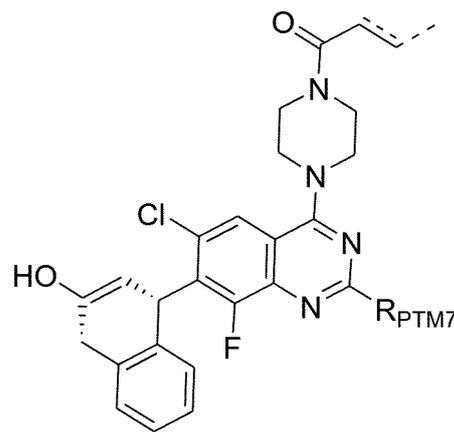


PTM-XVII b

10

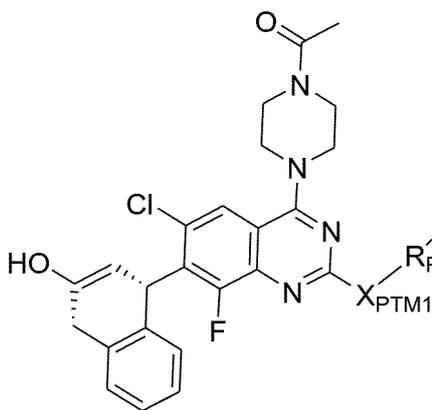


PTM-XVIII

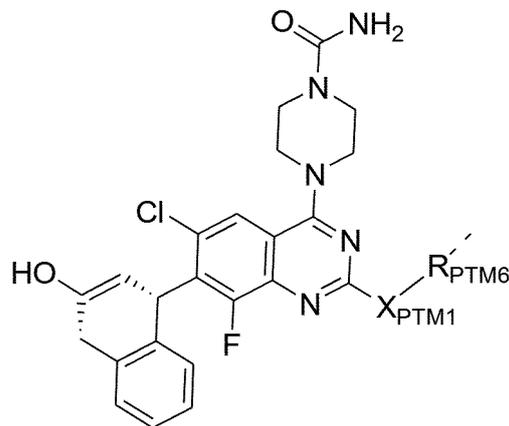


PTM-XIX

20



PTM-XX



PTM-XXI

30

40

【0951】

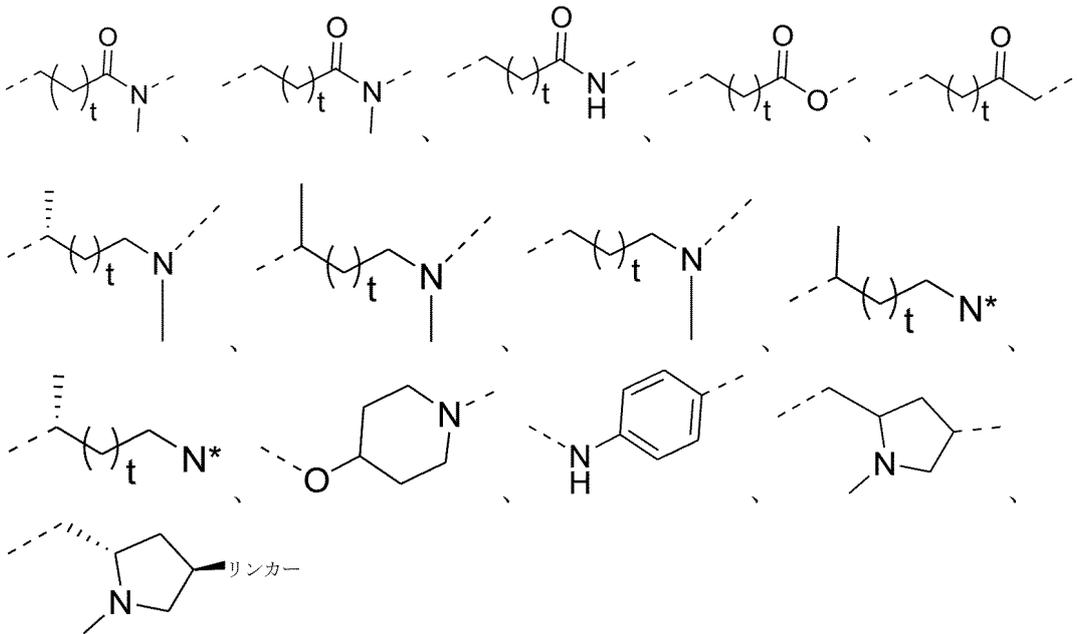
によって表される化学構造を有し、式中、

X_{PTM1} が、NHまたはOであり、

R_{PTM6} が、アリール、ヘテロアリール、

【0952】

【化299】



10

【0953】

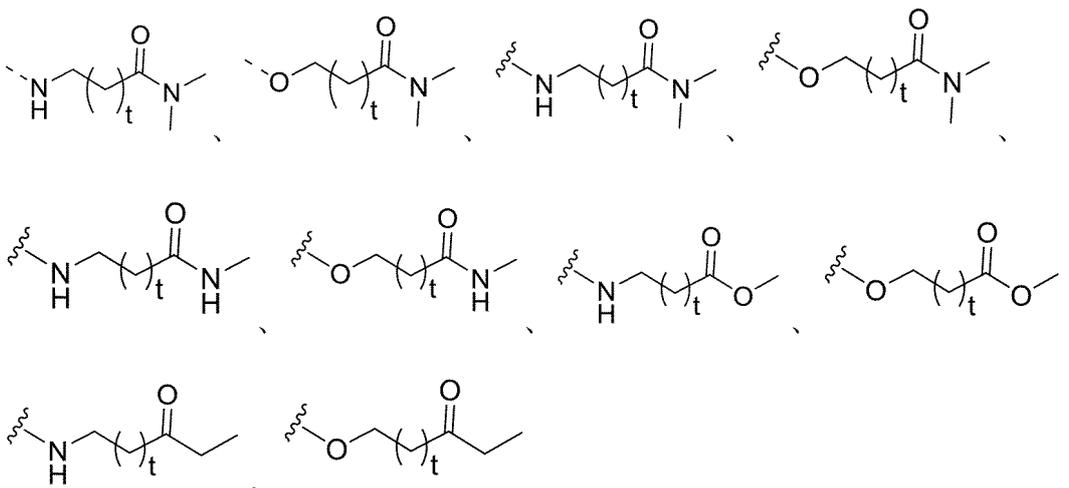
であり、式中、N*が、リンカー(L)のヘテロシクロアルキル(C₄-C₈ヘテロシクロアルキル)のN原子であり、

20

R_PT M₇が、H、アリール、O-アリール、ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、

【0954】

【化300】



30

【0955】

であり、

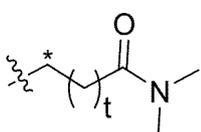
40

tが、0、1、2、3、4、5、6（例えば、1、2または3）であり、

R_PT M₉が、H、任意に置換されたC₁-C₆アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意で置換された脂肪族アミド、任意に置換された

【0956】

【化301】



【0957】

（例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アル

50

キルで任意に置換されてもよい)であり、

【0958】

【化302】



【0959】

が、単結合または二重結合であってもよく、

【0960】

【化303】



10

【0961】

が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つの接続部位を示す。

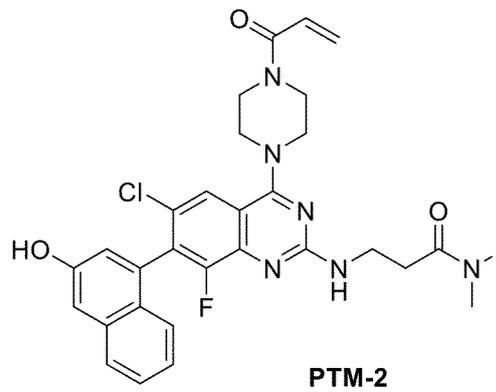
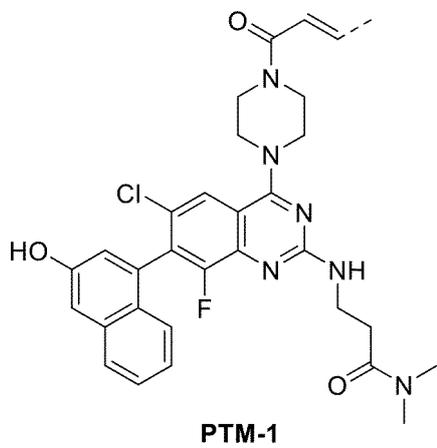
【0962】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、

【0963】

【化304-1】

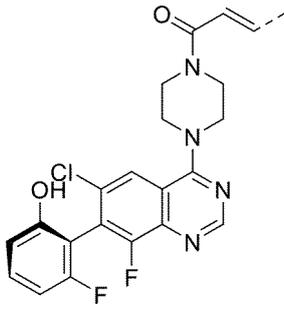
20



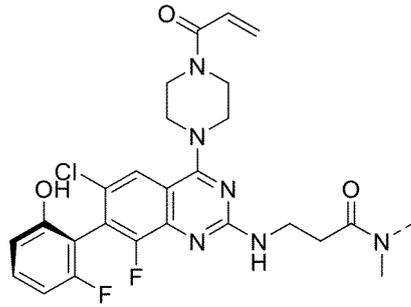
30

【0964】

【化 3 0 4 - 2】

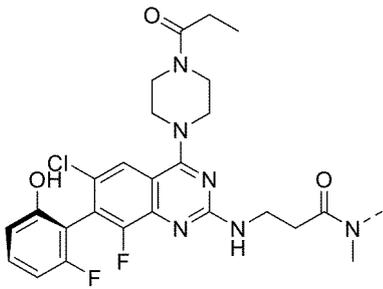


PTM-3



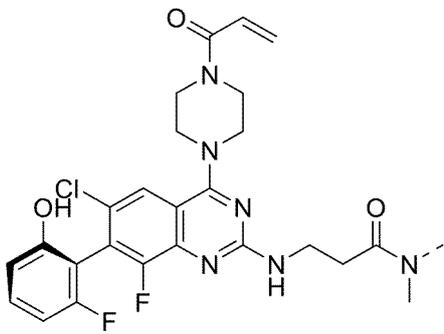
PTM-4

10

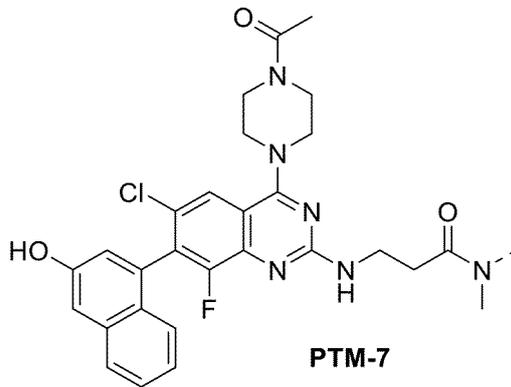


PTM-5

20

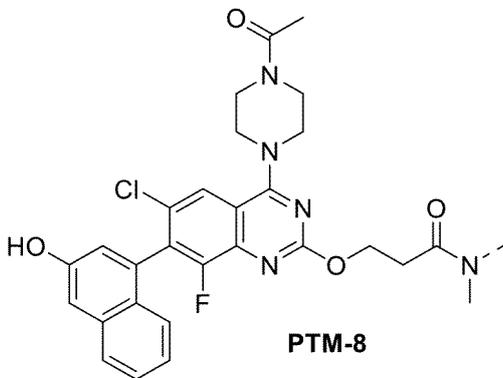


PTM-6

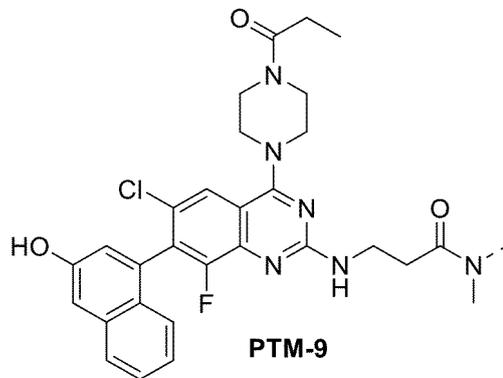


PTM-7

30



PTM-8

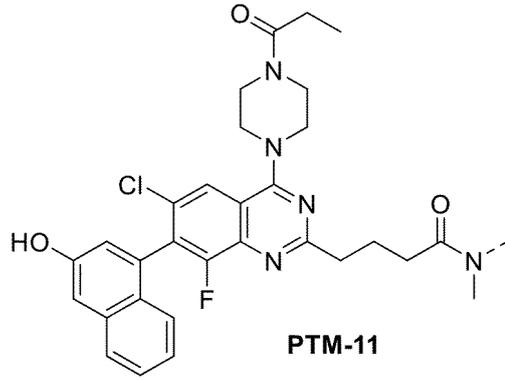
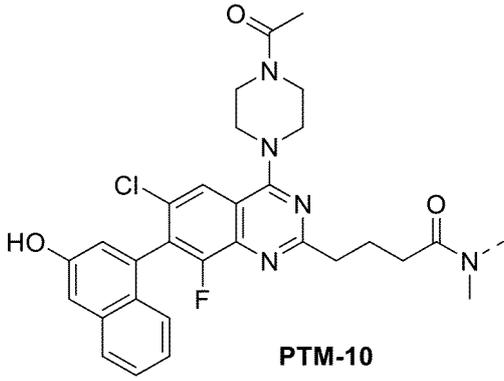


PTM-9

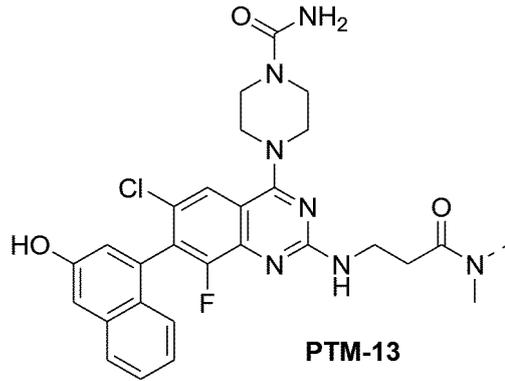
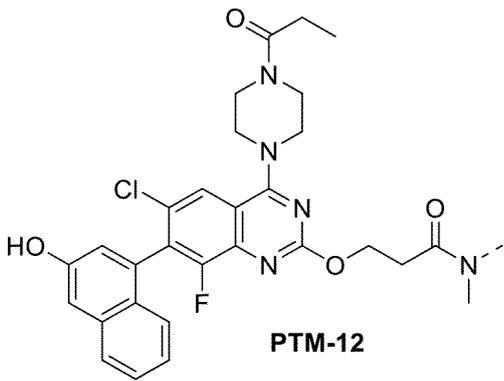
40

【 0 9 6 5 】

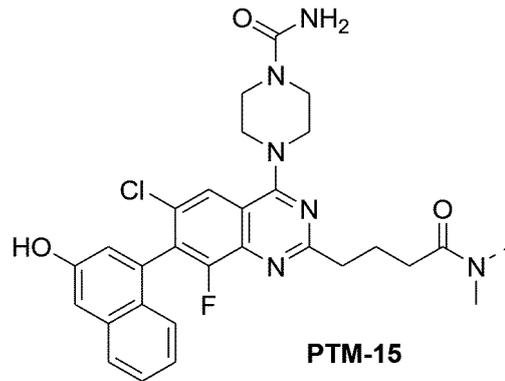
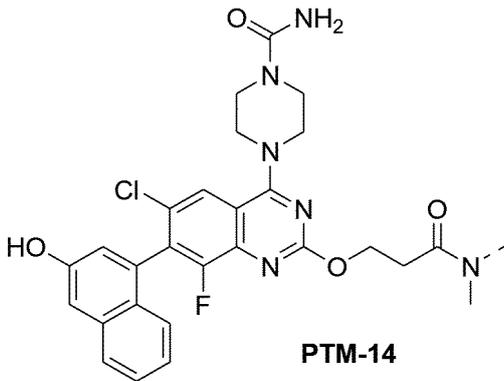
【化 3 0 4 - 3】



10



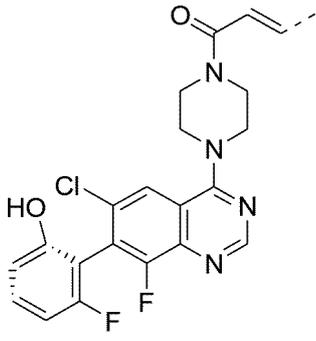
20



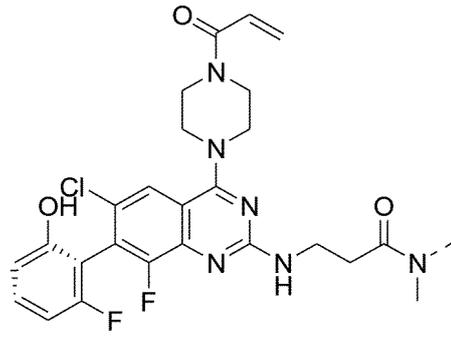
30

【 0 9 6 6 】

【化 3 0 4 - 4】

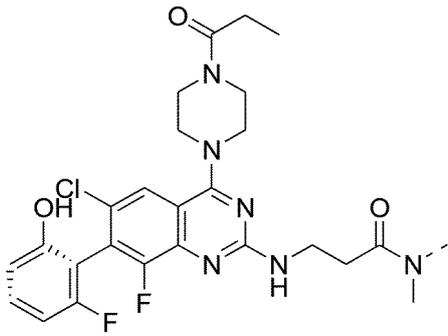


PTM-16

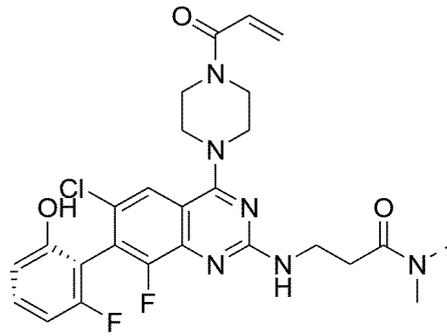


PTM-17

10

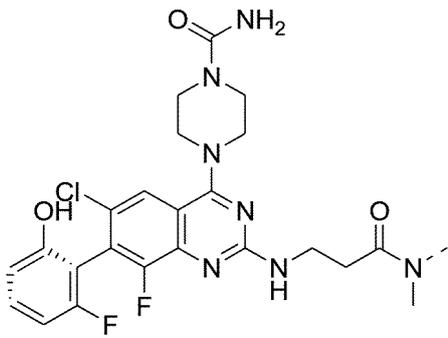


PTM-18

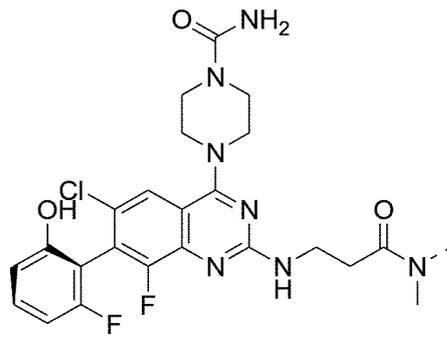


PTM-19

20



PTM-20

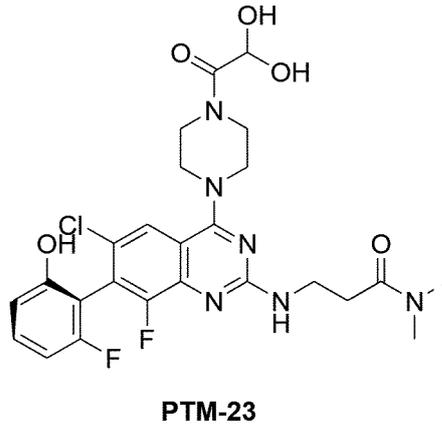
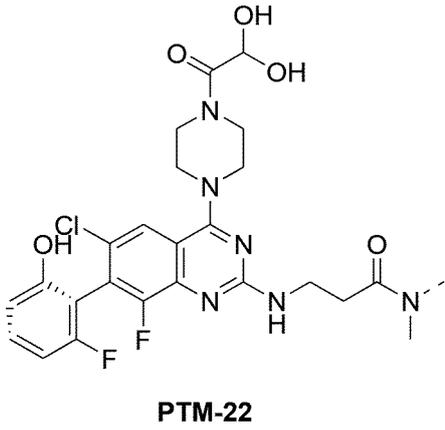


PTM-21

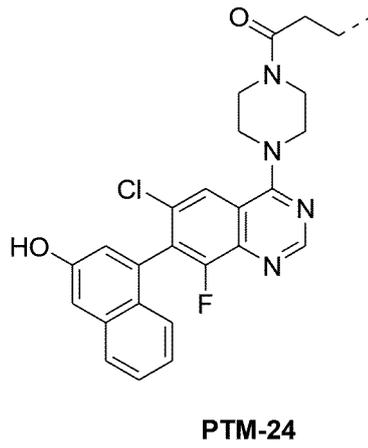
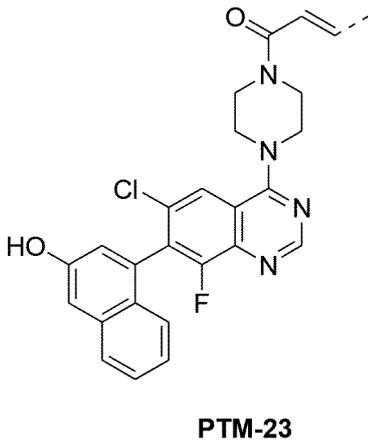
30

【 0 9 6 7 】

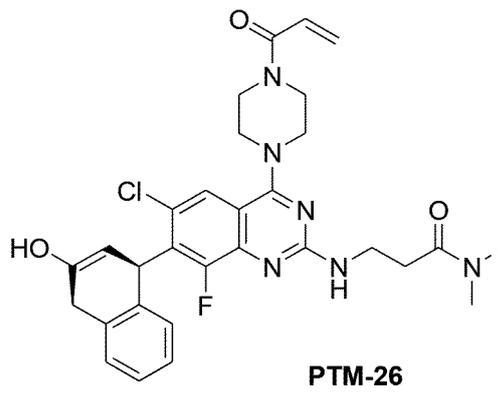
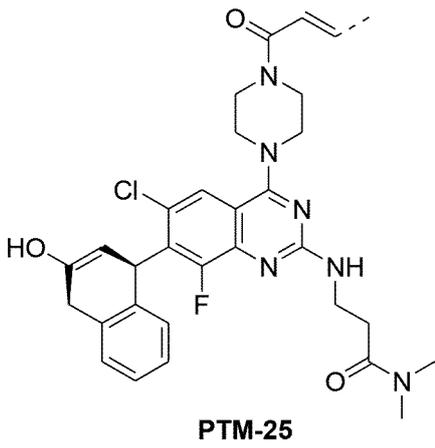
【化 3 0 4 - 5】



10



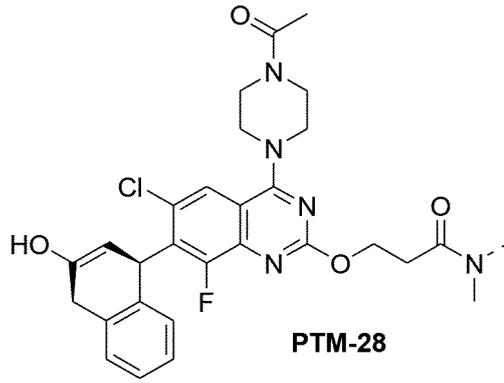
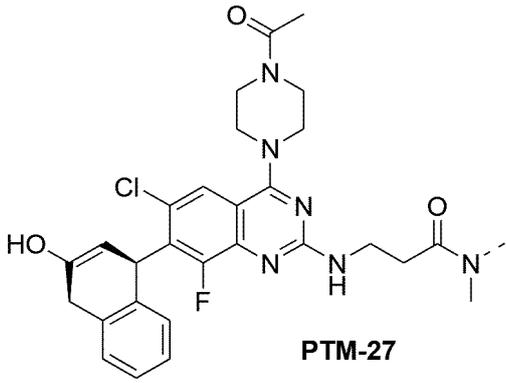
20



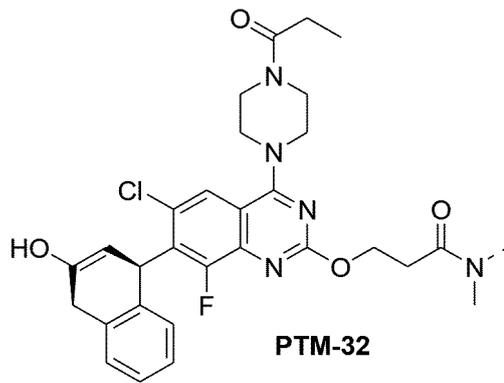
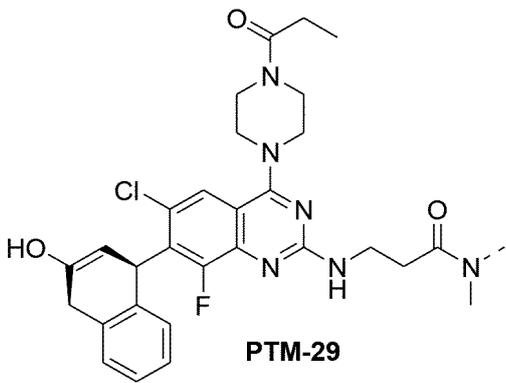
30

【 0 9 6 8 】

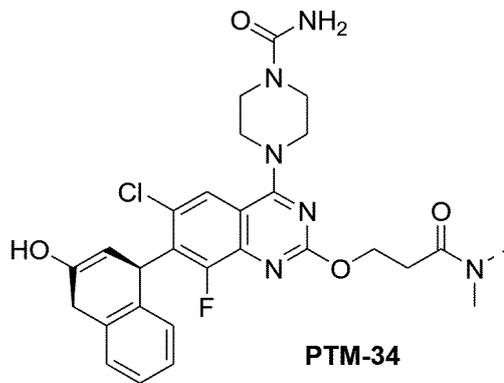
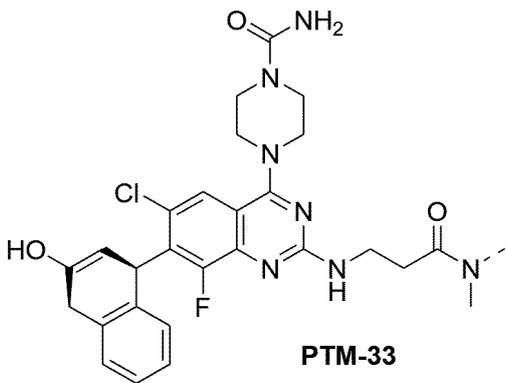
【化 3 0 4 - 6】



10



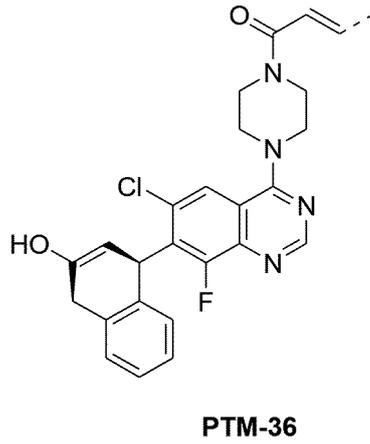
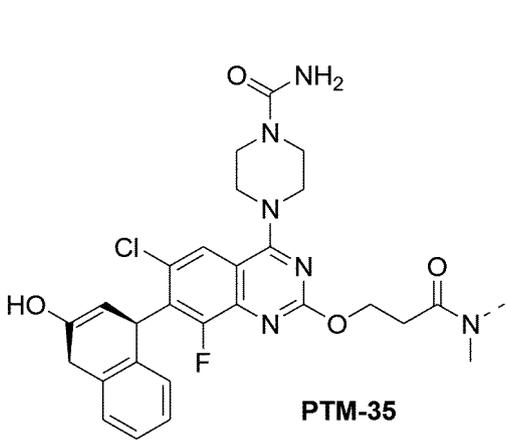
20



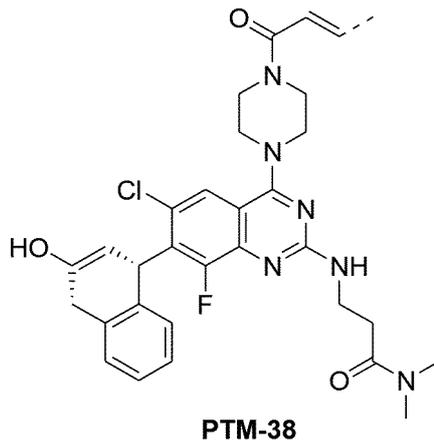
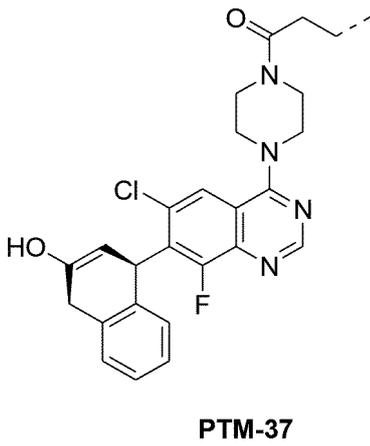
30

【 0 9 6 9 】

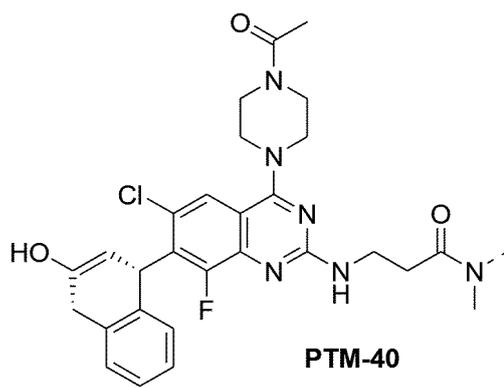
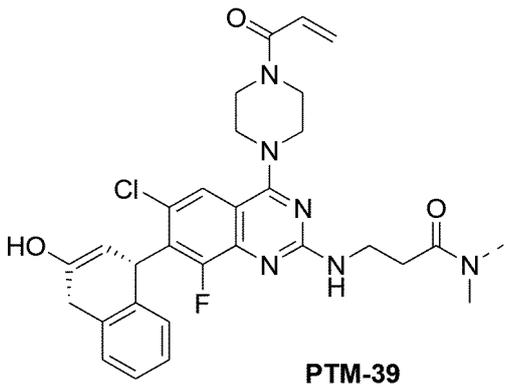
【化 3 0 4 - 7】



10



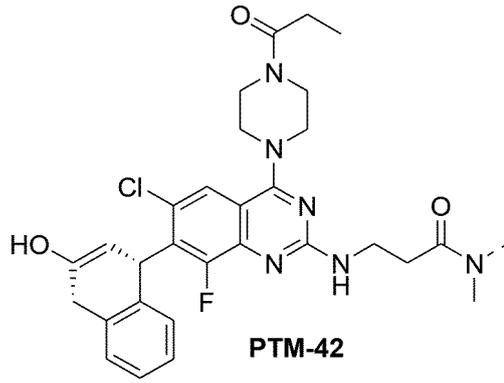
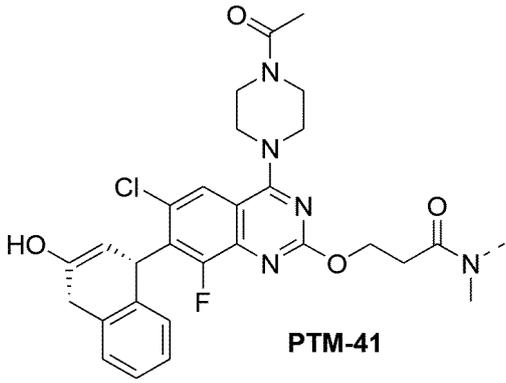
20



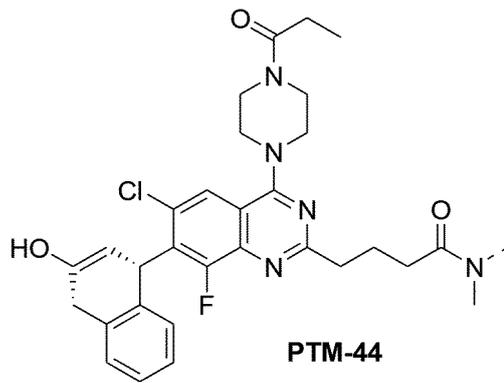
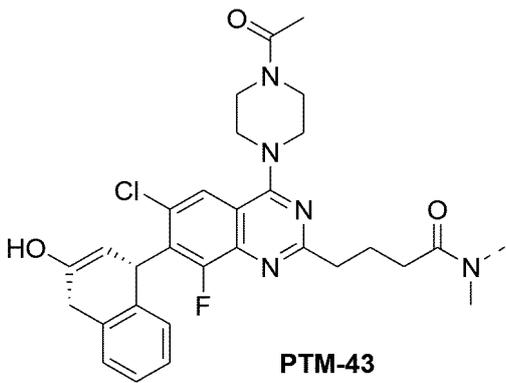
30

【 0 9 7 0 】

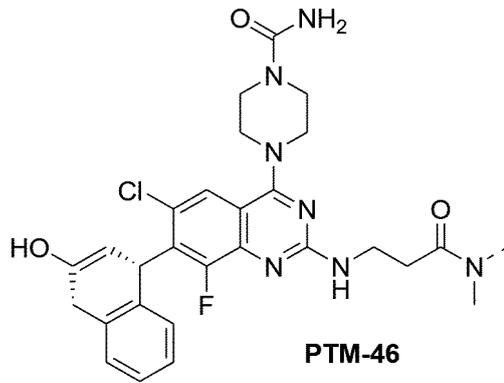
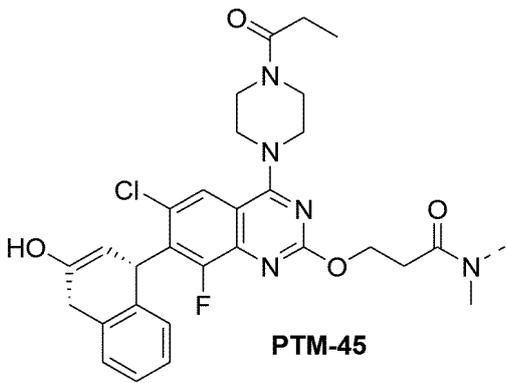
【化 3 0 4 - 8】



10



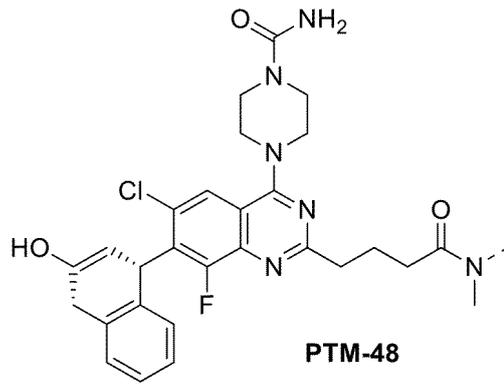
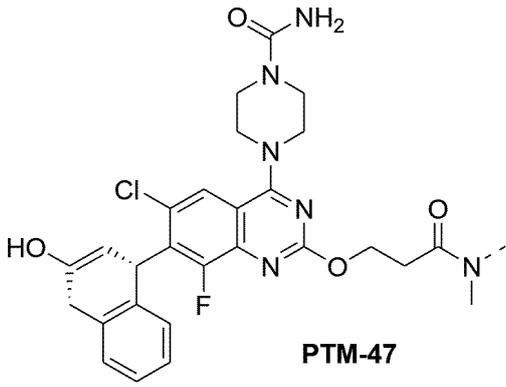
20



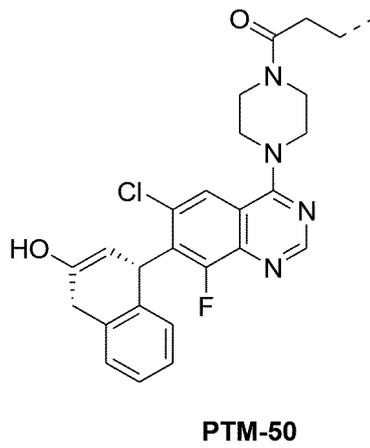
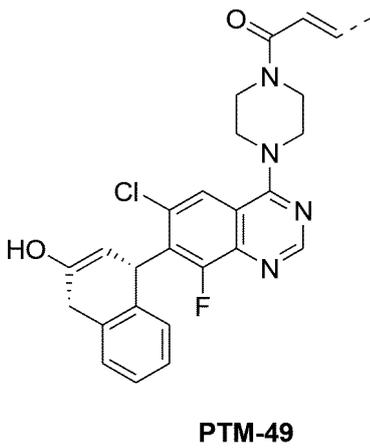
30

【 0 9 7 1】

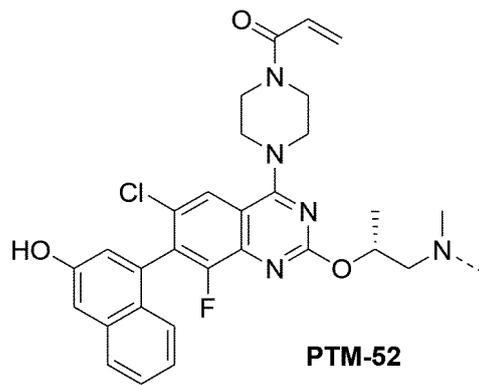
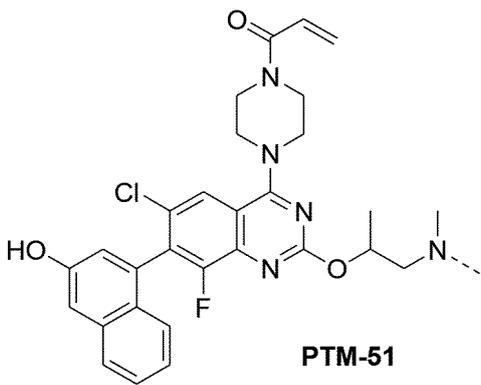
【化 3 0 4 - 9】



10



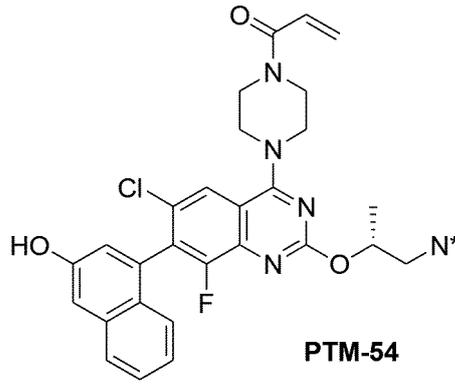
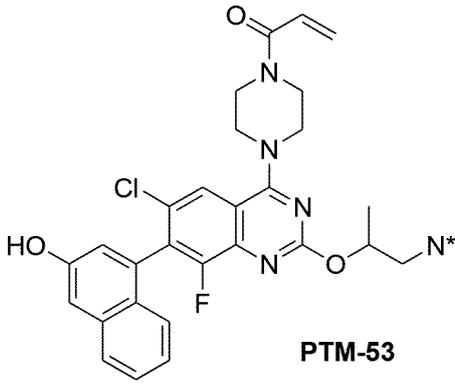
20



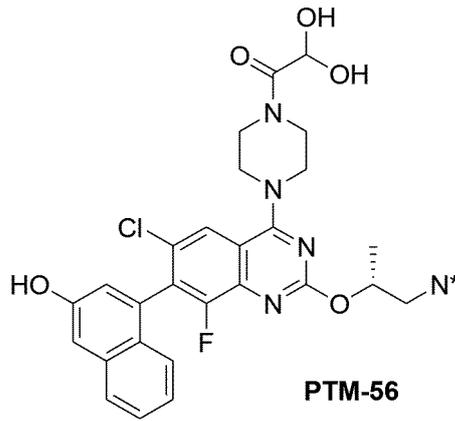
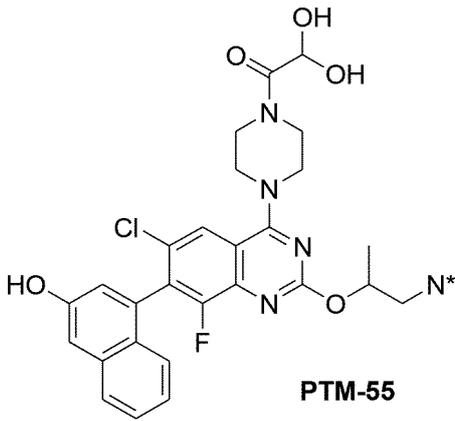
30

【 0 9 7 2 】

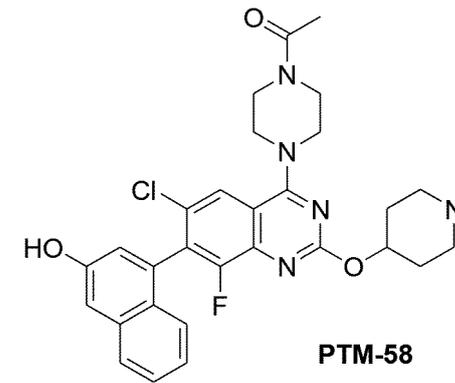
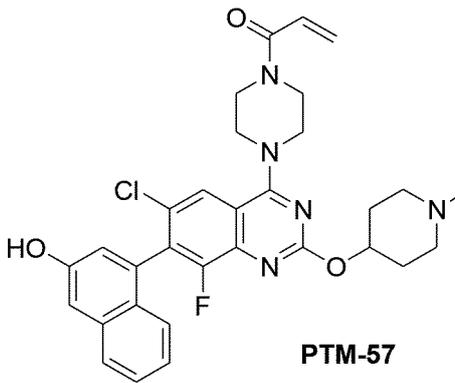
【化 3 0 4 - 1 0】



10



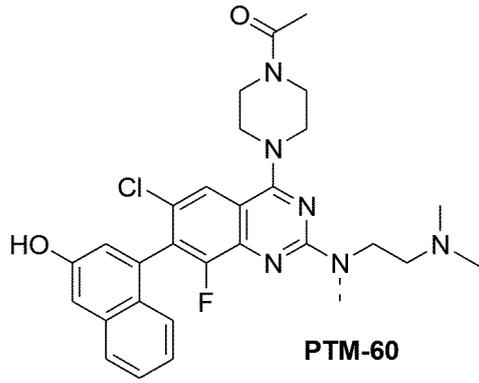
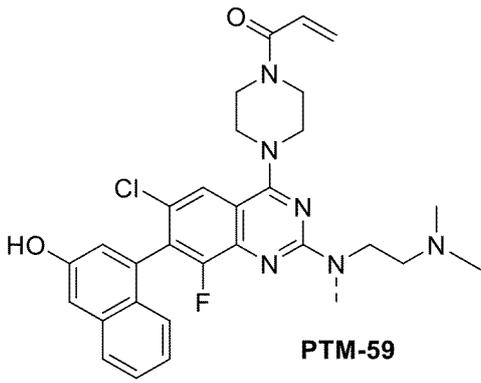
20



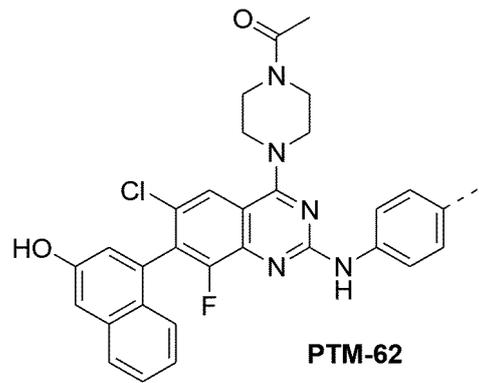
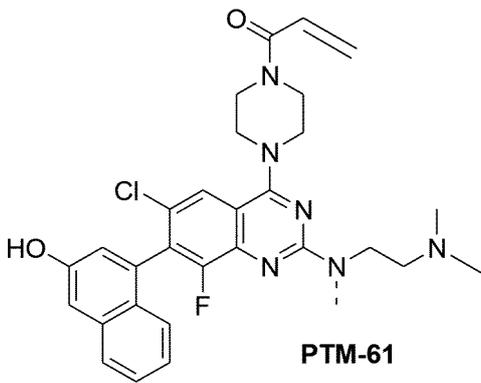
30

【 0 9 7 3】

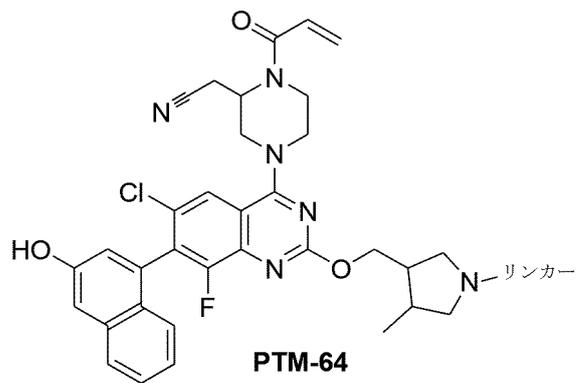
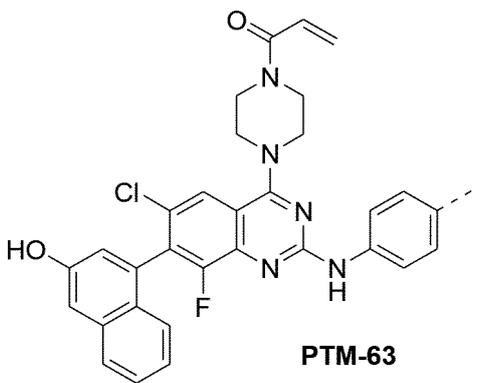
【化304-11】



10



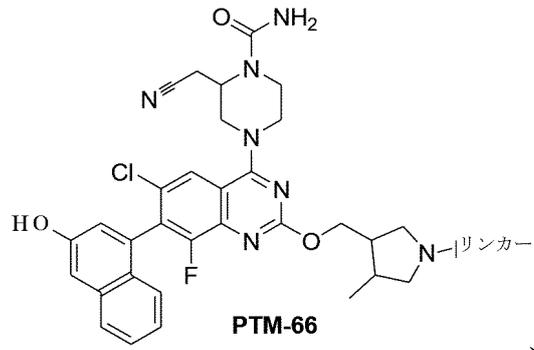
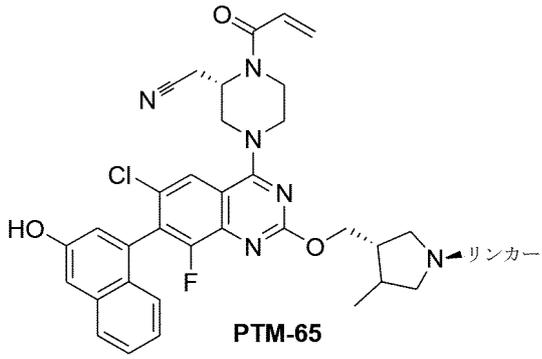
20



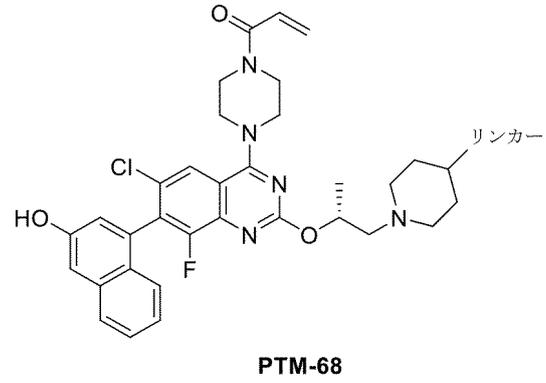
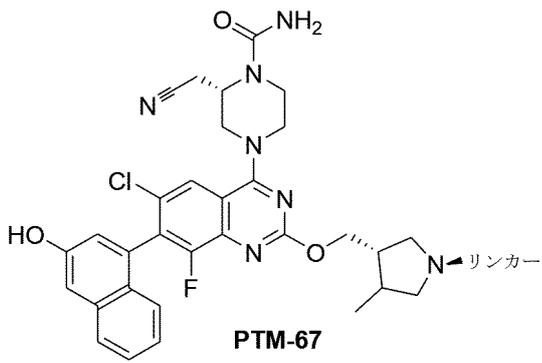
30

【0974】

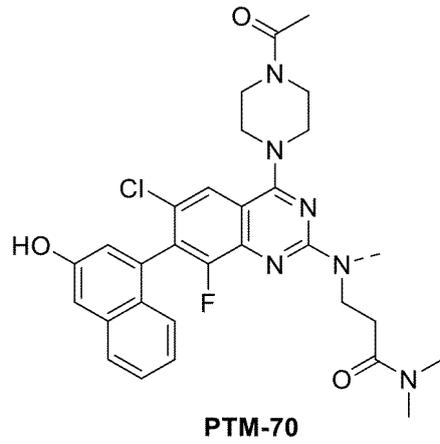
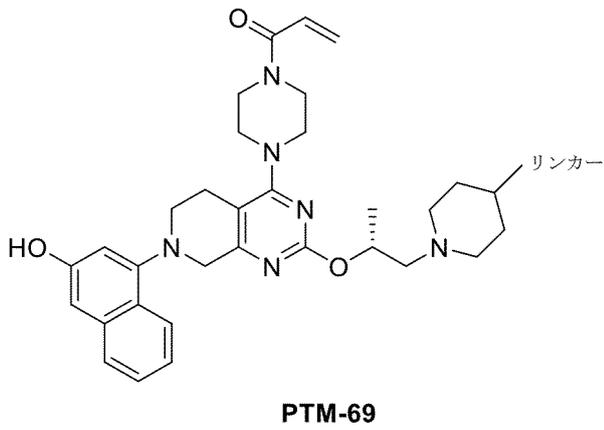
【化 3 0 4 - 1 2】



10



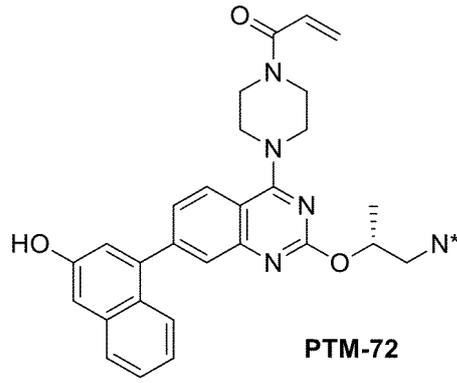
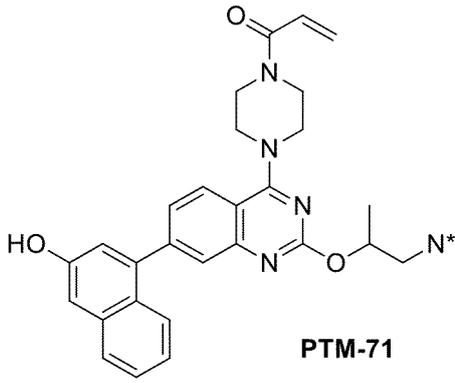
20



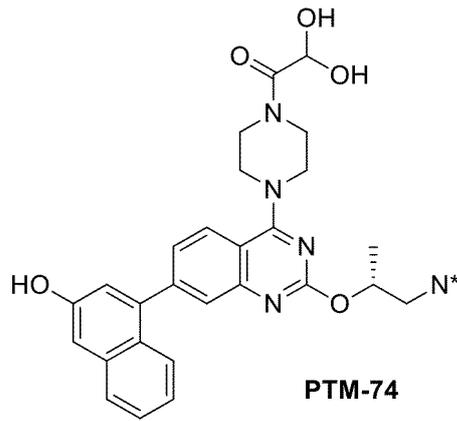
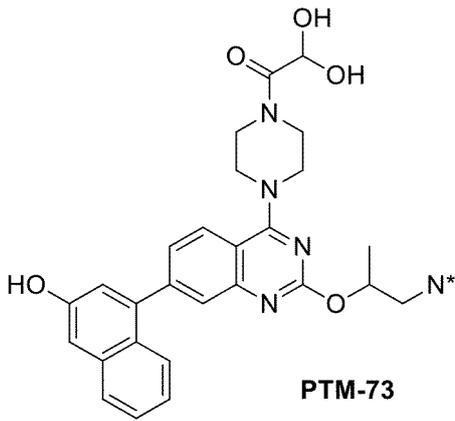
30

【 0 9 7 5】

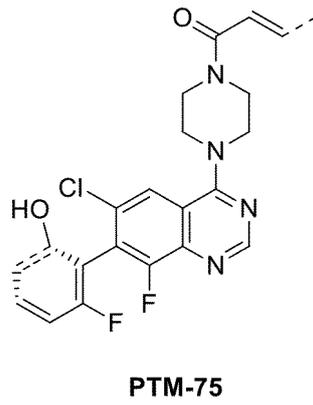
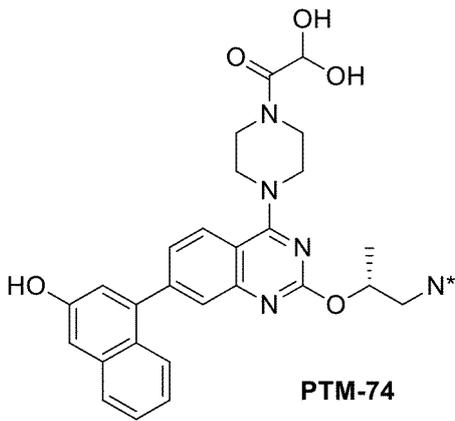
【化 3 0 4 - 1 3】



10



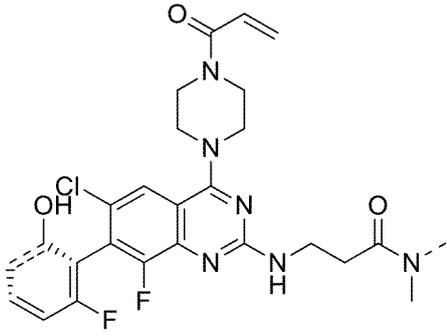
20



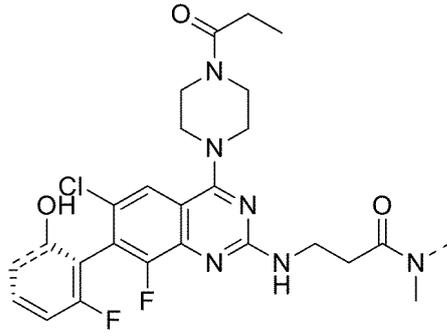
30

【 0 9 7 6】

【化 3 0 4 - 1 4】

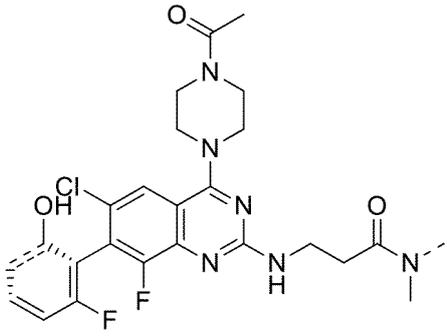


PTM-76

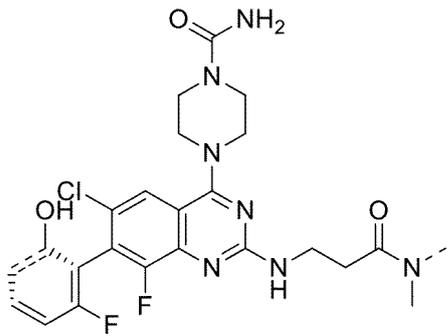


PTM-77

10

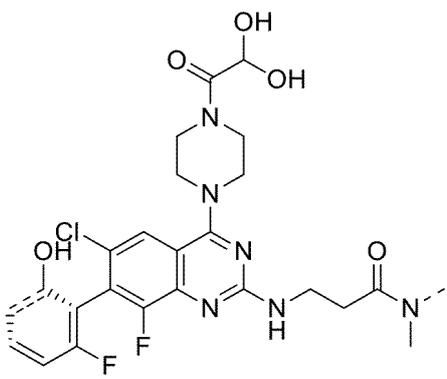


PTM-78

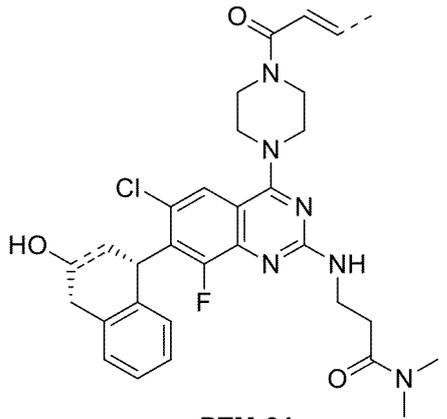


PTM-79

20



PTM-80

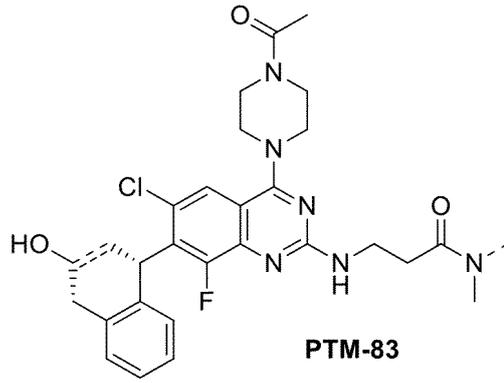
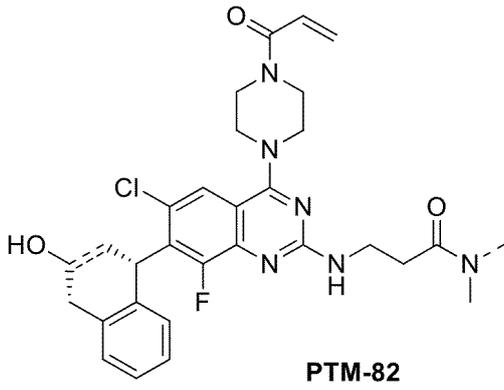


PTM-81

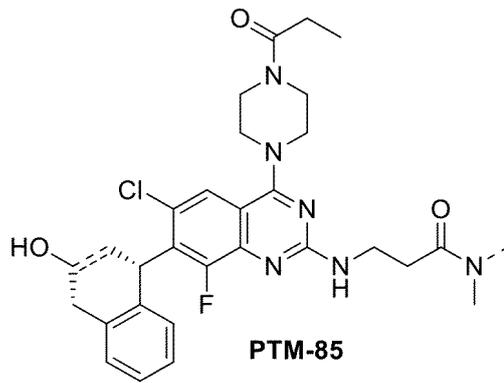
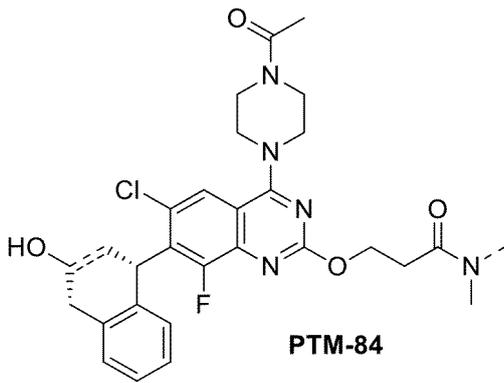
30

【 0 9 7 7 】

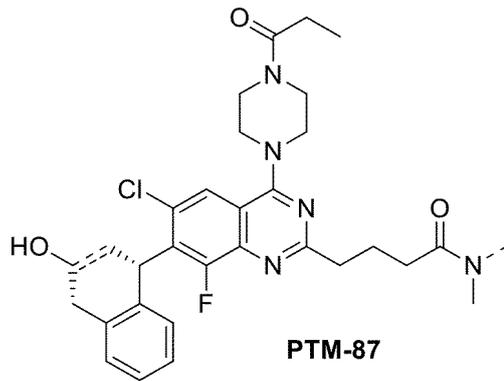
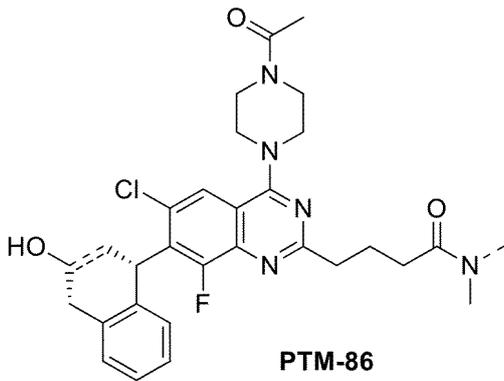
【化 3 0 4 - 1 5】



10



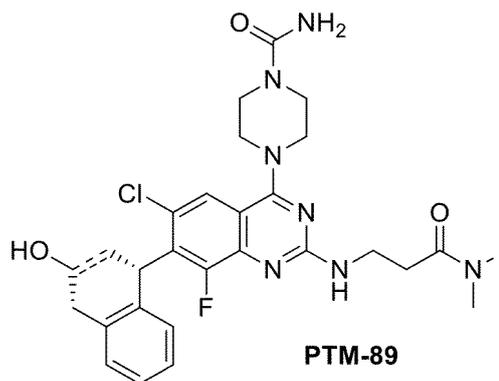
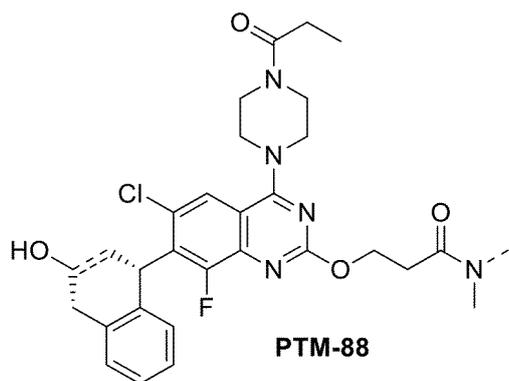
20



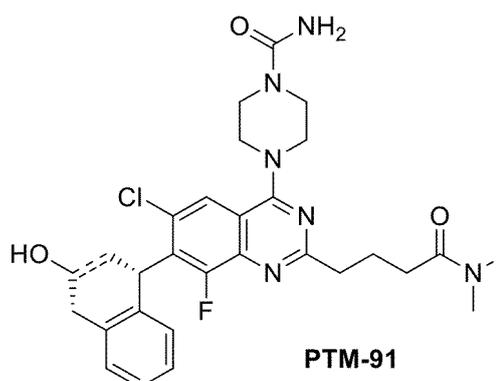
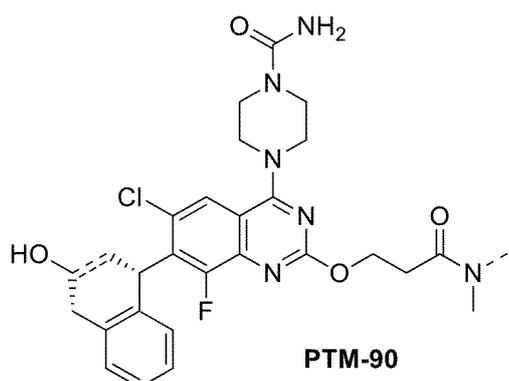
30

【 0 9 7 8】

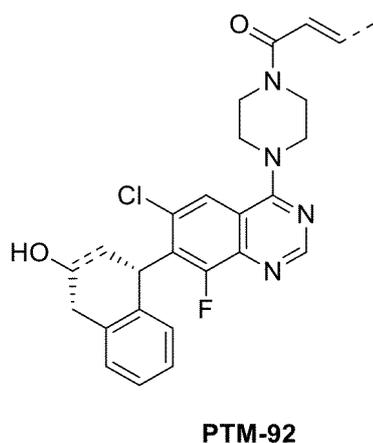
【化304-16】



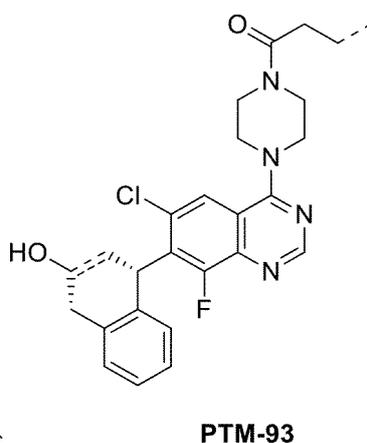
10



20



および



30

【0979】

から選択される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、(i)表4、6、8、10および12の化合物から選択されるPTM、または(ii)表1のPTMである。

治療用組成物

有効量の少なくとも1つの本明細書に記載される二官能性化合物と、すべて有効量の1つ以上の本明細書に別途記載される化合物との組み合わせを、薬学的に有効量の担体、添加剤、または賦形剤と組み合わせて含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様を表す。

【0980】

本開示は、該当する場合、薬学的に許容される塩、特に、本明細書に記載される化合物の酸または塩基付加塩を含む、組成物を含む。この態様に従って有用な前述の塩基化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用される酸は、非毒性の酸付加塩、すなわち、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、数ある中でもとりわけ、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、重酒石酸塩、コハク

40

50

酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、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、p-トルホン酸塩、およびパモ酸塩 [すなわち、1, 1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3ナフトエート)] を形成するものである。

【0981】

薬学的に許容される塩基付加塩はまた、本開示に従う化合物または誘導体の薬学的に許容される塩形態を生成するために使用され得る。天然の酸性である本化合物の薬学的に許容される塩基塩を調製するための試薬として使用され得る化学塩基は、このような化合物とともに非毒性の塩基塩を形成するものである。このような非毒性の塩基塩としては、とりわけ、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）、およびアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウム、亜鉛、およびマグネシウム）、アンモニウム、またはN-メチルグルカミン-(メグルミン)などの水溶性アミン付加塩、ならびに薬学的に許容される有機アミンの低級アルカノールアンモニウムおよび他の塩基塩が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0982】

本明細書に記載される化合物は、本開示に従って、経口、非経口、または局所経路によって単回または分割用量で投与され得る。活性化合物の投与は、連続投与（静脈内点滴）から1日あたり数回の経口投与（例えば、Q・I・D・）の範囲であり得、投与経路の中でもとりわけ、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（貫通増強剤を含み得る）、口腔、舌下、および座薬投与が挙げられる。腸溶性経口錠剤もまた、経口投与経路から化合物のバイオアベイラビリティを増強するために使用され得る。最も効果的な剤形は、選択される特定の薬剤の薬物動態、ならびに患者における疾患の重症度に依存するであろう。鼻腔内、気管内、または肺内投与のためのスプレー、ミスト、またはエアロゾルとしての本開示に従う化合物の投与も使用され得る。したがって、本開示は、有効量の本明細書に記載される化合物を、任意に、薬学的に許容される担体、添加剤、または賦形剤と組み合わせて含む、医薬組成物も対象とする。本開示に従う化合物は、即時放出、中間放出、または持続放出もしくは制御放出形態で投与され得る。持続放出または制御放出形態は、好ましくは経口投与されるが、座薬および経皮または他の局所形態でも投与される。リポソーム形態の筋肉内注射もまた、注射部位における化合物の放出を制御または持続するために使用され得る。

20

30

【0983】

本明細書に記載される組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体を使用して従来の方法で製剤化され得、制御放出製剤でも投与され得る。これらの医薬組成物において使用され得る薬学的に許容される担体としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、プロラミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、およびウール脂肪が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0984】

本明細書に記載される組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、鼻腔的に、口腔的に、腔的に、または移植されたりザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内、および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内、または静脈内投与される。

【0985】

本明細書に記載される組成物の滅菌注射可能形態は、水性または油性懸濁液であり得る

50

。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤、および懸濁化剤を使用して、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化され得る。滅菌注射可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液、例えば、1, 3 - ブタンジオール中の溶液であり得る。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒体として好都合に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激の不揮発性油が用いられ得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンにおいて、注射剤の調製に有用である。これらの油溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば、Ph. Helvまたは同様のアルコールも含有し得る。

10

【0986】

本明細書に記載される医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液、または水溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁剤と組み合わせられる。所望される場合、ある特定の甘味剤、香味剤、または着色剤もまた添加され得る。

20

【0987】

あるいは、本明細書に記載される医薬組成物は、直腸投与用の座薬の形態で投与され得る。これらは、薬剤を好適な非刺激性賦形剤と混合することによって調製することができ、この賦形剤は、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、ひいては、直腸内で融解して薬物を放出する。このような材料としては、カカオバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0988】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、局所投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域または器官の各々のために容易に調製される。下部腸管への局所適用は、直腸座薬製剤（上記を参照）または好適な浣腸製剤で行うことができる。局所的に許容される経皮パッチもまた使用され得る。

30

【0989】

局所適用のために、医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化され得る。本開示の化合物を局所投与するための担体としては、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス、および水が挙げられるが、これらに限定されない。本開示のある特定の好ましい態様では、化合物は、患者におけるステントにおいて発生する閉塞の可能性を阻害または低減するために、患者に外科的に移植されるステント上にコーティングされ得る。

【0990】

あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中に懸濁されるかまたは溶解される活性成分を含有する好適なローションまたはクリームに製剤化することができる。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0991】

眼科的使用のために、医薬組成物は、等張性の、pH調整滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、または好ましくは等張性の、pH調整滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を含むか含まないかのいずれかで製剤化され得る。あるいは、眼科的使用のために、医薬組成物は、ワセリンなどの軟膏に製剤化され得る。

50

【0992】

本明細書に記載される医薬組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与される。このような組成物は、医薬製剤の分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フルオロカーボン、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0993】

単一剤形を生成するために担体材料と合わせられ得る本明細書に記載される医薬組成物中の化合物の量は、治療される宿主および疾患、特定の投与様式によって異なるであろう。好ましくは、組成物は、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、およびさらにより好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を、単独で、または少なくとも1つの本開示に従う他の化合物と組み合わせて含有するように製剤化されるべきである。

10

【0994】

また、任意の特定の患者に対する特定の投薬および治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、一般的な健康、性別、食事制限、投与時間、排出速度、薬物の組み合わせ、ならびに治療する医師の判断、および治療される特定の疾患または状態の重症度を含む、様々な要因に依存するであろうことも理解されたい。

【0995】

本明細書に記載される方法に従う化合物を使用する療法を必要とする患者または対象は、有効量の本開示に従う化合物、およびその薬学的に許容される塩、溶媒和物、または多形を、任意に、薬学的に許容される担体または希釈剤中で、単独で、または本明細書に別途特定される他の既知の治療剤と組み合わせて、患者（対象）に投与することによって治療することができる。

20

【0996】

これらの化合物は、例えば、経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または経皮を含む局所的な任意の適切な経路によって、液体、クリーム、ゲル、もしくは固体形態で、またはエアロゾル形態によって投与することができる。

【0997】

活性化合物は、治療される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、所望の適応症の治療有効量を患者に送達するのに十分な量で、薬学的に許容される担体または希釈剤に含まれる。本明細書に言及される条件のすべてについての好ましい活性化合物の用量は、約10ng/kg～300mg/kg、好ましくは、1日あたり0.1～100mg/kg、より一般的には、1日あたりのレシピエント/患者の体重1キログラムあたり0.5～約25mgの範囲内である。典型的な局所投与量は、好適な担体中0.01～5重量/重量%の範囲であろう。

30

【0998】

化合物は、単位剤形あたり1mg未満、1mg～3000mg、好ましくは5～500mgの活性成分を含有するものを含むが、これらに限定されない、任意の好適な単位剤形で好都合に投与される。約25～250mgの経口投与量が、多くの場合好都合である。

40

【0999】

活性成分は、好ましくは、約0.00001～30mM、好ましくは約0.1～30μMの活性化合物のピーク血漿濃度を達成するために投与される。これは、例えば、任意に生理食塩水中または水性培地中の活性成分の溶液もしくは製剤を静脈内注射することによって、または活性成分のボラスとして投与することによって達成され得る。経口投与はまた、活性剤の有効血漿濃度を生成するのにも適切である。

【1000】

薬物組成物中の活性化合物の濃度は、薬物の吸収、分布、不活性化、および排出速度、ならびに当業者に既知である他の要因に依存するであろう。用量値もまた、緩和される状態の重症度によって変化するであろうことに留意されたい。任意の特定の対象に対する特

50

定の投与レジメンは、個々のニーズおよび組成物の投与を投与または監督する人の専門的判断に従って経時的に調整されるべきであり、本明細書に記載される濃度範囲は例示的なものに過ぎず、特許請求の範囲の組成物の範囲または実施を制限することを意図するものではないことをさらに理解されたい。活性成分は、一度に投与され得るか、または様々な時間間隔で投与されるいくつかのより小さな用量に分割して投与され得る。

【1001】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または可食性担体を含むであろう。それらは、ゼラチンカプセル内に封入され得るか、または錠剤に圧縮され得る。経口治療投与の目的のために、活性化化合物またはそのプロドラッグ誘導体は、賦形剤とともに組み込まれ、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で使用することができる。薬学的に適合性のある結合剤、および/またはアジュバント材料は、組成物の一部として含まれ得る。

10

【1002】

錠剤、丸剤、カプセル、トローチ等は、以下の成分：微結晶性セルロース、トラガカントガム、もしくはゼラチン等の結合剤；デンプンもしくはラクトース等の賦形剤；アルギン酸、プリモゲル、もしくはトウモロコシデンプン等の分散剤；ステアリン酸マグネシウムもしくはステロテスなどの潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素等の流動剤；スクロースもしくはサッカリンなどの甘味剤；またはペパーミント、サリチル酸メチル、もしくはオレンジ香味料などの香味剤、あるいはそれらと同様の性質の化合物のうちのいずれかを含有することができる。単位剤形がカプセルである場合、それは、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含むことができる。加えて、単位剤形は、投薬単位の物理的形態を修飾する様々な他の材料、例えば、糖、シェラック、または腸溶性剤のコーティングを含有することができる。

20

【1003】

活性化化合物またはその薬学的に許容される塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハ、チューイングガムなどの成分として投与することができる。シロップは、活性化化合物に加えて、甘味剤としてのスクロース、ならびに特定の防腐剤、色素、着色料、および風味を含有し得る。

【1004】

活性化化合物またはその薬学的に許容される塩は、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補完する物質、例えば、とりわけ、上皮増殖因子受容体阻害剤、EPOおよびダルバポエチンアルファを含む抗癌剤と混合することもできる。本開示のある特定の好ましい態様では、本開示に従う1つ以上の化合物は、本明細書に別途記載されるように、抗癌剤または抗生物質を含む治療剤などの別の生体活性剤と同時投与される。

30

【1005】

非経口、皮内、皮下、または局所用途に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分：注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒などの滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンなどの抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウムなどの抗酸化剤；エチレンジアミン四酢酸などのキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩などの緩衝液、ならびに塩化ナトリウムまたはデキストロースなどの張度調整のための薬剤を含むことができる。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回投与用バイアルに封入することができる。

40

【1006】

静脈内投与される場合、好ましい担体は、生理食塩水またはリン酸緩衝食塩水（PBS）である。

【1007】

一実施形態では、活性化化合物は、化合物を体内からの迅速な排出から保護する担体、例えば、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤を用いて調製される。生分解性の生体適合性ポリマー、例えば、酢酸エチレンビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸を使用することができ

50

る。このような製剤の調製方法は、当業者には明らかであろう。

【1008】

リポソーム懸濁液もまた、薬学的に許容される担体であり得る。これらは、当業者に既知である方法、例えば、米国特許第4,522,811号(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる)に記載される方法に従って調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質(複数可)(ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、およびコレステロールなど)を無機溶媒中に溶解させ、次いでそれを蒸発させて、容器の表面上に乾燥脂質の薄膜を残すことによって調製され得る。次いで、活性化化合物の水溶液を容器中に導入する。次いで、容器を手で旋回させて、容器の側面から脂質材料を遊離させ、脂質凝集体を分散させ、それによってリポソーム懸濁液を形成する。

10

治療方法

追加の態様では、本説明は、有効量の本明細書に記載される化合物またはその塩形態、および薬学的に許容される担体を含む、治療組成物を提供する。治療組成物は、患者または対象、例えば、ヒトなどの動物におけるタンパク質分解を調節し、分解されたタンパク質によって調節される疾患状態または状態を治療または改善するために使用することができる。

【1009】

「治療する」、「治療すること」、および「治療」などの用語は、本明細書で使用される場合、本化合物が結合するタンパク質によって調節される任意の疾患状態または状態の治療を含む、本化合物が投与され得る患者に利益を提供する任意の作用を指す。癌(膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、ぼうこうがん、肝臓癌、骨髄性白血病、乳癌、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つ)を含む疾患状態または状態は、本開示に従う化合物を使用して治療され得、本明細書の上記に記載されている。

20

【1010】

本説明は、例えば、癌(膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病、または乳癌など)の疾患の治療または改善のために目的のタンパク質の分解をもたらすための、本明細書に記載される治療組成物を提供する。ある特定の追加の実施形態では、疾患は、多発性骨髄腫である。したがって、別の態様では、本説明は、細胞内の標的タンパク質をユビキチン化/分解する方法を提供する。ある特定の実施形態では、本方法は、本明細書に記載される二官能性化合物を投与することを含み、化合物は、例えば、本明細書に別途記載されるように、好ましくはリンカー部分を介して結合された、ULMおよびPTMを含み、ULMはPTMに結合し、かつULMは、ユビキチン経路タンパク質(例えば、セレブロン、VHL、IAP、および/またはMDM2を含むE3ユビキチンリガーゼなどのユビキチンリガーゼ)を認識し、PTMは、標的タンパク質がユビキチンリガーゼに近接して配置されると標的タンパク質の分解が生じ、ひいては、標的タンパク質の効果の分解/阻害およびタンパク質レベルの制御をもたらすように、標的タンパク質を認識する。本開示によって提供されるタンパク質レベルの制御は、細胞、例えば、患者の細胞内のタンパク質のレベルを低下させることによって、標的タンパク質によって調節される、疾患状態または状態の治療を提供する。ある特定の実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の化合物を、任意に、医学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生体活性剤、またはこれらの組み合わせを含んで、投与することを含む。

30

40

【1011】

追加の実施形態では、本説明は、対象または患者、例えば、ヒトなどの動物における疾患、障害、またはそれらの症状を治療または改善するための方法を提供し、この方法は、有効量、例えば、治療有効量の、本明細書に記載される化合物またはその塩形態、およびその薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、別の生体活性剤、またはこれらの組み合わせを含む組成物を、それを必要とする対象に投与することを含み、組成物は、対

50

象における疾患、障害、またはそれらの症状を治療または改善するために有効である。

【1012】

別の態様では、本説明は、本開示に従う化合物を使用して、生体系における目的のタンパク質の分解の効果を特定するための方法を提供する。

【1013】

別の実施形態では、本開示は、タンパク質の分解が患者において治療効果をもたらすであろう場合に、タンパク質によって調節される疾患状態または状態の治療を必要とするヒト患者を治療する方法を対象とし、この方法は、有効量の本開示に従う化合物を、任意に別の生体活性剤と組み合わせて、必要とする患者に投与することを含む。疾患状態または状態は、微生物病原体、または他の外因性病原体、例えば、ウイルス、細菌、真菌、原虫、もしくは他の微生物によって引き起こされる疾患であり得るか、または疾患状態および/または状態につながるタンパク質の過剰発現によって引き起こされる疾患状態であり得る。

10

【1014】

「疾患状態または状態」という用語は、タンパク質調節異常（すなわち、患者において発現されるタンパク質の量が上昇する）が生じ、患者における1つ以上のタンパク質の分解が、有益な療法または症状の緩和を必要とする患者にそれらを提供し得る、任意の疾患状態または状態を説明するために使用される。ある特定の事例では、疾患状態または状態は、治癒し得る。

【1015】

本開示に従う化合物を使用して治療し得る疾患状態または状態には、例えば、喘息、自己免疫疾患、例えば、多発性硬化症、様々な癌、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心臓病、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊症、アンジェルマン症候群、カナパン病、セリアック病、シャルコー・マリー・トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ筋ジストロフィー、血色素症、血友病、クライフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎疾患、（PKD1）または4（PKD2）プラダー・ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ・サックス病、ターナー症候群が挙げられる。

20

【1016】

「腫瘍」または「癌」という用語は、本明細書全体を通して、癌性または悪性腫瘍、すなわち、多くの場合、正常よりも急速に、細胞増殖によって増殖する異常な組織の形成および増殖をもたらし、新たな増殖を開始した刺激が停止した後に増殖し続ける、病理学的プロセスを指すために使用される。本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、疾患または障害は、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝臓癌、骨髄性白血病、または乳癌から選択される癌または腫瘍（例えば、膵臓癌、結腸癌、肺癌、または非小細胞肺癌から選択される癌または腫瘍）である。悪性腫瘍は、正常な組織との構造的組織および機能的連携の部分的または完全な欠如を示し、ほとんどが周囲の組織に侵入し、いくつかの部位に転移し、適切に治療されない限り、除去試行後に再発し、患者の死亡を引き起こす可能性が高い。本明細書で使用される場合、腫瘍という用語は、すべての癌性疾患状態を説明するために使用され、悪性血液性、腹水性、および固形腫瘍に関連する病理学的プロセスを包含または包囲する。本化合物を単独で、または少なくとも1つの追加の抗癌剤と組み合わせてのいずれかによって治療され得る例示的な癌としては、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、および腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭、腎臓、肝臓、肺、首、卵巣、膵臓、前立腺、および胃の癌；白血病；良性および悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫および非ホジキンリンパ腫；良性および悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節神経腫、神経細胞神経膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経線維腫、およびシュワン細胞腫を含む肉腫；腸癌、乳癌、前立腺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、骨髄性白血

30

40

50

病、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵臓癌、胃癌、肝臓癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍、および奇形癌腫が挙げられる。本開示に従う化合物を使用して治療され得る追加の癌としては、例えば、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、Tリンパ芽球性リンパ腫（T-LL）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、前駆B細胞急性リンパ芽球性白血病、前駆B細胞リンパ腫、大型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、B細胞急性リンパ芽球性白血病、フィラデルフィア染色体陽性急性リンパ芽球性白血病、およびフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病が挙げられる。

【1017】

「生体活性剤」という用語は、本開示に従う化合物以外の薬剤を説明するために使用され、本化合物が使用される意図される療法、阻害、および/または予防/予防法を成し遂げるのを補助するために、生体活性を有する薬剤として本化合物と組み合わせて使用される。本明細書で使用するための好ましい生体活性剤としては、本化合物が使用または投与される場合と同様の薬理活性を有する薬剤が挙げられ、例えば、抗癌剤、抗ウイルス剤、特に抗HIV剤および抗HCV剤、抗菌剤、抗真菌剤などが挙げられる。

10

【1018】

「追加の抗癌剤」という用語は、癌を治療するために本開示に従う化合物と組み合わされ得る抗癌剤を説明するために使用される。これらの薬剤としては、例えば、エベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンダタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、EGFR TK阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、PIK-1調節剤、Bcl-2阻害剤、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、EGFR TK阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、PI3キナーゼ阻害剤、AKT阻害剤、mTORC1/2阻害剤、JAK/STAT阻害剤、チェックポイント-1または2阻害剤、接着斑キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼキナーゼ (mek) 阻害剤、VEGFトラップ抗体、ペメトレキセド、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、デカタニブ、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-etu、ノラトレキシド、azd2171、パタブリン、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テランドリン、ルピテカン、テスミリフェン、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンジタイド、ジャイマテカン、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁、KRX-0402、ルカントン、LY 317615、ノイラジアブ、ピテスパン、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ポリノスタット、エトボシド、ゲムシタピン、ドキシソルピシン、リポソーマルドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリンスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタピン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-、ジナトリウム塩、七水和物、カンプトテシン、PEG標識化イリノテカン、タモキシフェン、トレミフェンクエン酸塩、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES (ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ペバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドイル-キノロン、パタラニブ、AG-013736、AVE-0005、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、トリプトレルリンパモ酸塩、酢酸メドロキシプロゲステロン、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ピカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メ

20

30

40

50

ゲストロール、CP - 724714 ; TAK - 165、HKI - 272、エルロチニブ、
 ラパチニブ、カネルチニブ、ABX - EGF抗体、アービタックス、EKB - 569、P
 KI - 166、GW - 572016、ロナファルニブ、BMS - 214662、チピファ
 ルニブ ; アミフォスチン、NVP - LAQ824、スベロイルアナリドヒドロキサム酸、
 バルプロ酸、トリコスタチンA、FK - 228、SU11248、ソラフェニブ、KRN
 951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L - アスパラギナーゼ、カ
 ルメット - ゲラン桿菌 (BCG) ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、プセレ
 リン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、
 クラドリピン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマ
 イシン、ダウノルピシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、
 フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリベック、ゲムシタピン、
 ヒドロキシ尿素、イダルピシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミゾ
 ール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6 - メルカプトプリン、メスナ、メ
 トトレキサート、ミトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオ
 チド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィ
 マー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシ
 ド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテバ、トレチノイン、ビンデシ
 ン、13 - シスレチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エス
 ترامスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5 - デオオキシウリジン、シトシン
 アラビノシド、6 - メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バル
 ルルピシン、ミトラマイシン、ピンブラスチン、ピノレルピン、トポテカン、ラゾキシ
 ン、マリマスタット、COL - 3、ネオバスタット、BMS - 275291、スクアラミン
 、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキ
 ン - 12、IM862、アンギオスタチン、ピタキシン、ドロロキシフェン、イドキシフ
 ェン、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン、トラスツズマブ、デニロイキン
 ジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、バクリタキセル、クレモフォアフリーバク
 リタキセル、ドセタキセル、エピチロンB、BMS - 247550、BMS - 31070
 5、ドロロキシフェン、4 - ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA -
 923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルピフェン、ラソフォキシフェン、
 イドキシフェン、TSE - 424、HMR - 3339、ZK186619、トポテカン、
 PTK787 / ZK 222584、VX - 745、PD 184352、ラパマイシン
 、40 - O - (2 - ヒドロキシエチル) - ラパマイシン、テムシロリムス、AP - 235
 73、RAD001、ABT - 578、BC - 210、LY294002、LY2922
 23、LY292696、LY293684、LY293646、ウォルトマンニン、Z
 M336372、L - 779、450、PEG - フィルグラスチム、ダルベポエチン、エ
 リスロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレンドロネート、プレドニゾロン、セツキ
 シマブ、顆粒球単球コロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンアルファ
 - 2a、インターフェロンアルファ - 2a、ペグ化インターフェロンアルファ - 2b、イ
 ンターフェロンアルファ - 2b、アザシチジン、PEG - L - アスパラギナーゼ、レナリ
 ドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン - 11、デクスラゾキサ
 ン、アレムツズマブ、全トランス型レチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン - 2
 、メゲストロール、免疫グロブリン、窒素マスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツ
 モマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタピン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン
 、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン
 、リボソームダウノルピシン、エドウィナ - アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カ
 ソピタント、ネツピタント、NK - 1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピ
 タント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルブ
 ラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチル
 プレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロ
 ン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、エポエチンアルファ、

10

20

30

40

50

ダルベポエチンアルファ、およびそれらの混合物が挙げられる。

【1019】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、生体活性剤または追加の抗癌剤は、上皮増殖因子受容体を標的化する化学療法または生物学的療法（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ネラチニブ、ラパチニブ、セツキシマブ、バンデタニブ、ネシツマブ、オシメルチニブ、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つなどの、上皮増殖因子受容体阻害剤）である。

【1020】

「抗HIV剤」または「追加の抗HIV剤」という用語は、例えば、とりわけ、ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（NRTI）、他の非ヌクロエオシド逆転写酵素阻害剤（すなわち、本開示を代表しないもの）、プロテアーゼ阻害剤、融合阻害剤を含み、その例示的な化合物としては、現在臨床試行中または開発中の抗HIV化合物を含む、例えば、3TC（ラミブジン）、AZT（ジドブジン）、（-）-FTC、ddI（ジダノシン）、ddC（ザルシタピン）、アパカビル（ABC）、テノフォビル（PMPA）、D-D4FC（リバーセット）、D4T（スタブジン）、ラシビル、L-FddC、L-FD4C、NVV（ネビラピン）、DLV（デラビルジン）、EFV（エファビレンツ）、SQVM（サキナビルメシル酸塩）、RTV（リトナビル）、IDV（インジナビル）、SQV（サキナビル）、NFV（ネルフィナビル）、APV（アンブレナビル）、LPV（ロピナビール）、とりわけT20などの融合阻害剤、フセオン、およびそれらの混合物が挙げられる。

10

20

【1021】

本開示に従う化合物との同時投与で使用され得る他の抗HIV剤としては、例えば、とりわけ、ネビラピン（BI-R6-587）、デラビルジン（U-90152S/T）、エファビレンツ（DMP-266）、UC-781（N-[4-クロロ-3-(3-メチル-2-ブテニルオキシ)フェニル]-2-メチル3-フランカルボチアミド）、エトラピリン（TMC125）、トロビルジン（Ly300046.HCl）、MKC-442（エミピリン、コアクチノン）、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、リルピピリン（TMC-278）、MSC-127、HBY 097、DMP266、バイカリン（TJN-151） ADAM-III（メチル3', 3'-ジクロロ-4', 4''-ジメトキシ-5', 5''-ビス（メトキシカルボニル）-6, 6-ジフェニルヘキセノエート）、メチル3-プロモ-5-(1-5-プロモ-4-メトキシ-3-(メトキシカルボニル)フェニル)フット-1-エニル)-2-メトキシベンゾエート（アルケニルジアリールメタン類似体、Adam類似体）、（5-クロロ-3-(フェニルスルフィニル)-2'-インドールカルボキサミド）、AAP-BHAP（U-104489またはPNU-104489）、カプラピリン（AG-1549、S-1153）、アテビルジン（U-87201E）、アウリントリカルボン酸（SD-095345）、1-[（6-シアノ-2-インドリル）カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[5-[N-(メチル)メチルスルホニルアミノ]-2-インドリルカルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[3-(エチルアミノ)-2-[ピリジニル]-4-[（5-ヒドロキシ-2-インドリル）カルボニル]ピペラジン、1-[（6-ホルミル-2-インドリル）カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、1-[5-(メチルスルホニルオキシ)-2-インドイリ]カルボニル]-4-[3-(イソプロピルアミノ)-2-ピリジニル]ピペラジン、U88204E、ビス（2-ニトロフェニル）スルホン（NSC633001）、カラノライドA（NSC675451）、カラノライドB、6-ベンジル-5-メチル-2-(シクロヘキシルオキシ)ピリミジン-4-オン（DABO-546）、DPC961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPS eU、E-EPU、フォスカルネット（フォスカルビル）、HEPT（1-[（2-ヒドロキシエトキシ）メチル]-6-(フェニルチオ)チミン）、HEPT-M（1-[（2-ヒドロキシエトキシ）メチル]-6-(3-メチルフェニル)チオ)チミン）、

30

40

50

HEPT-S (1 - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル] - 6 - (フェニルチオ) - 2 - チオチミン)、イノフィラムP、L - 737, 126、ミケラミンA (NSC 650898)、ミケラミンB (NSC 649324)、ミケラミンF、6 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 1 - [(2 - ヒドロキシエトキシ)メチル] - 5 - イソプロピルウラシル、6 - (3, 5 - ジメチルベンジル) - 1 - (エチオキシメチル) - 5 - イソプロピルウラシル、NPPS、E - BPTU (NSC 648400)、オルチプラズ(4 - メチル - 5 - (ピラジニル) - 3H - 1, 2 - ジチオール - 3 - チオン)、N - {2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェネチル) - N' - (2 - チアゾリル)チオ尿素 (PETT C1、F誘導体)、N - {2 - (2, 6 - ジフルオロフェネチル) - N' - [2 - (5 - プロモピリジル)]チオ尿素 {PETT誘導体)、N - {2 - (2, 6 - ジフルオロフェネチル) - N' - [2 - (5 - メチルピリジル)]チオ尿素 {PETTピリジル誘導体)、N - [2 - (3 - フルオロフラニル)エチル] - N' - [2 - (5 - クロロピリジル)]チオ尿素、N - [2 - (2 - フルオロ - 6 - エトキシフェネチル)] - N' - [2 - (5 - プロモピリジル)]チオ尿素、N - (2 - フェネチル) - N' - (2 - チアゾリル)チオ尿素 (LY - 73497)、L - 697, 639、L - 697, 593、L - 697, 661、3 - [2 - (4, 7 - ジフルオロベンゾオキサゾール - 2 - イル)エチル} - 5 - エチル - 6 - メチル (ピプリジン - 2 (1H) - チオン (2 - ピリジノン誘導体)、3 - [[(2 - メトキシ - 5, 6 - ジメチル - 3 - ピリジル)メチル]アミン] - 5 - エチル - 6 - メチル (ピプリジン - 2 (1H) - チオン、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439 (ロピリド)、R90385、S - 2720、スラミンナトリウム、TBZ (チアゾロベンズイミダゾール、NSC 625487)、チアゾロイソインドール - 5 - オン、(+)(R) - 9b - (3, 5 - ジメチルフェニル - 2, 3 - ジヒドロチアゾロ [2, 3 - a] イソインドール - 5 (9bH) - オン、チピラピン (R86183)、UC - 38、およびUC - 84 からなる群から選択され得る他のNNRTI (すなわち、本開示に従うNNRTI以外)が挙げられる。

【1022】

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書全体を通して使用され、該当する場合、化合物の溶解およびバイオアベイラビリティを促進するために、患者の胃腸管の胃酸中の化合物の溶解性を増加させるために提示される、本明細書に記載される化合物のうちの1つ以上の塩形態を説明する。薬学的に許容される塩としては、薬学的に許容される無機または有機塩基、および該当する場合、酸に由来するものが挙げられる。好適な塩としては、薬学的技術分野において周知の数ある酸および塩基の中でもとりわけ、カリウムおよびナトリウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム、およびアンモニウム塩などのアルカリ土類金属に由来するものが挙げられる。ナトリウム塩およびカリウム塩は、本開示に従うホスフェートの中和塩として特に好ましい。

【1023】

「薬学的に許容される誘導体」という用語は、本明細書全体を通して使用され、患者への投与時に、本化合物または本化合物の活性代謝産物を直接または間接的に提供する任意の薬学的に許容されるプロドラッグ形態 (エステル、アミド、他のプロドラッグ基など) を説明する。

一般的な合成アプローチ

本明細書に記載される二官能性分子の合成実現および最適化は、段階的またはモジュール的な様式でアプローチされ得る。例えば、標的分子に結合する化合物の特定は、好適なリガンドが直ちに利用可能でない場合、高または中程度のスループットスクリーニングキャンペーンを伴い得る。適切なインビトロでの薬理学的および/またはADMETアッセイからのデータによって特定されるように、非最適な態様を改善するために反復設計および最適化サイクルを必要とすることは、初期リガンドにとって珍しいことではない。最適化/SARキャンペーンの一部は、置換に耐性があり、本明細書で以前言及されたリンカー化学を結合させるのに好適な場所であり得るリガンドの位置を探索するであろう。結晶学的またはNMR構造データが利用可能な場合、これらを使用して、そのような合成努力

10

20

30

40

50

に焦点を当てることができる。

【1024】

非常に類似した方法で、E3リガーゼ、すなわち、ULM / ILM / VLM / CLM / ILMのリガンドを特定し、最適化することができる。

【1025】

PTMおよびULM（例えば、ILM、VLM、CLM、および/またはILM）が手元にある場合、当業者であれば、リンカー部分の有無にかかわらず、それらの組み合わせのために既知の合成方法を使用することができる。リンカー部分は、様々な組成物、長さ、および可撓性で合成することができ、PTMおよびULM基がリンカーの遠位端に順次結合することができるように官能化することができる。したがって、二官能性分子のライブラリは、インピトロおよびインピボでの薬理的およびADMET / PK研究において実現化およびプロファイル化することができる。PTMおよびULM基と同様に、最終的な二官能性分子は、所望の特性を有する分子を特定するために、反復設計および最適化サイクルに供することができる。

10

【1026】

いくつかの事例では、保護基戦略および/または官能基相互変換(FGI)が、所望の材料の調製を容易にするために必要とされ得る。このような化学プロセスは、合成有機化学者には周知であり、これらの多くは、Peter G. M. WutsおよびTheodora W. Greeneの「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」(Wiley)、およびStuart WarrenおよびPaul Wyattの「Organic Synthesis: The Disconnection Approach」(Wiley)などの文献に見出され得る。

20

【1027】

略語：

DI EAまたはDIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EDCI：1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド

HOBt：ヒドロキシベンゾトリアゾール

30

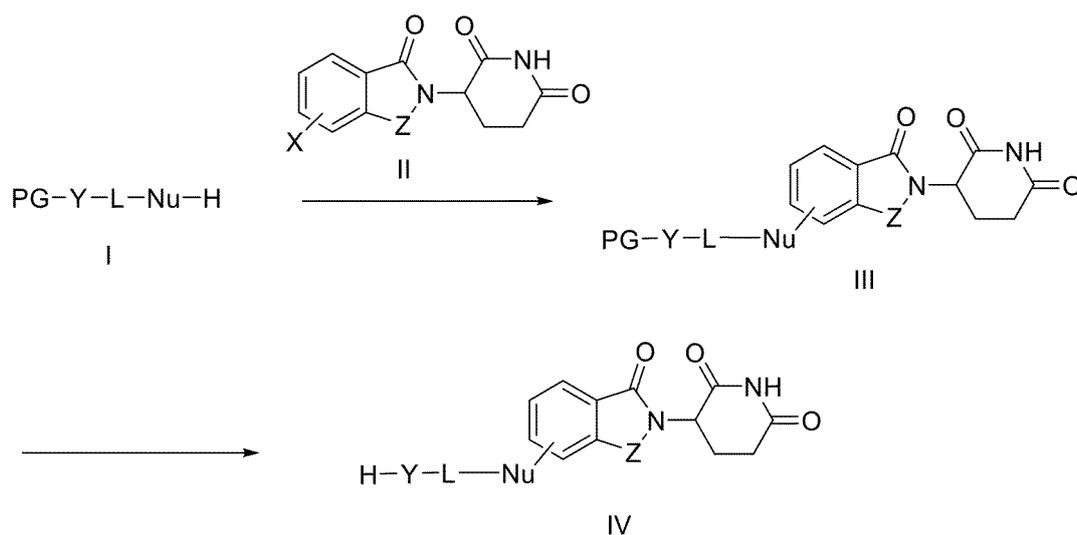
中間体の例示的な合成

本発明の化合物の合成のために使用され得る中間体の例示的な合成が、スキームA ~ Iに記載される。

【1028】

【化305】

スキームA。



10

【1029】

当業者に既知の標準的な反応技法を使用して市販または容易に調製される式 I の化合物は、例えば、N, N - ジメチルピロリドンなどの好適な溶媒中のジイソプロピルエチルアミンなどの好適な塩基を使用して、求核性芳香族置換反応に好適な条件下で式 I I の化合物と反応させてもよい。本明細書では、Y は、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミン、またはカルボキシレートであり、PG は、H であるか、または適切な任意の保護基であり、適切な任意の保護基としては、限定されないが、Y が一級または二級アミンである場合に t - ブトキシカルボニル、または Y がカルボキシレートである場合に t - ブチルが挙げられ、L は、任意のリンカーであり、Nu は、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る、O または一級または二級アミンなどの好適な求核基であり、X は、フッ化物または塩化物などの好適な脱離基であり、Z は、CH₂ または C = O である。I I I が任意の保護基 PG を含有する場合、PG は、適切な条件下で、例えば、PG - Y が t - ブトキシカルボニルアミノである場合に 1, 4 - ジオキサン中の塩酸、または PG - Y が t - ブチル - カルボキシレートである場合にジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で除去され、式 I V の化合物を得てもよい。PG が H である場合、I I I と I V は同一の構造であることを理解されたい。

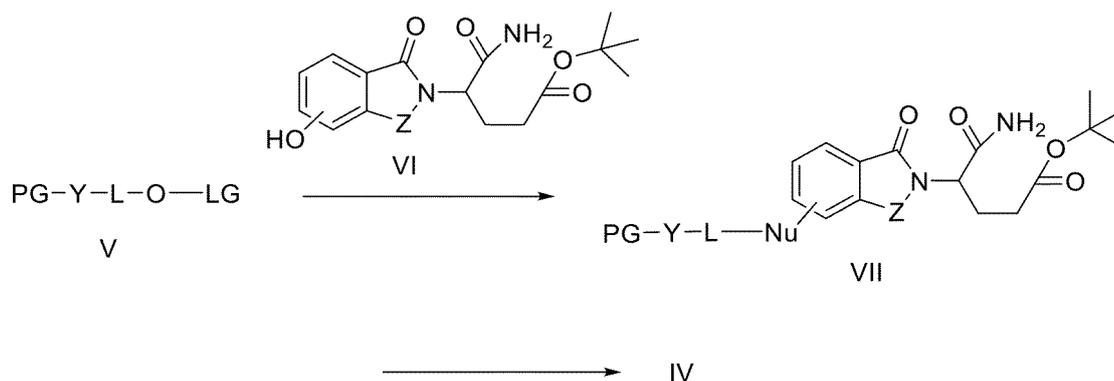
20

30

【1030】

【化306】

スキームB。



40

【1031】

あるいは、当業者に既知の標準的な反応技法を使用して市販または容易に調製される式 V の化合物を、式 V I の化合物と反応させて式 V I I の化合物を調製してもよい。本明細書では、PG、Y および L は、スキーム A に定義される通りであり、Z は CH₂ であり、

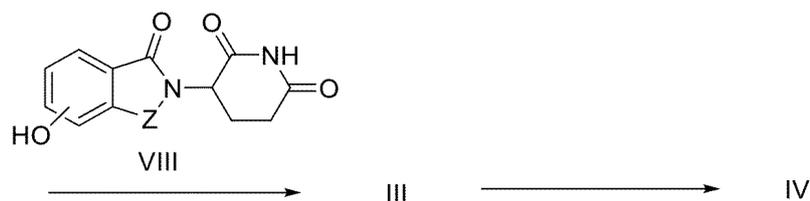
50

NuはOである。LGは、トシレート、臭化物またはヨウ化物などの好適な脱離基であってもよく、この場合、反応条件は、例えば、炭酸カリウムなどの好適な塩基とN,N-ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒を使用する、求核置換のための反応条件である。あるいは、LGは、Hであってもよく、この場合、反応条件は、ミツノブ反応、例えば、トリフェニルホスフィンおよびジイソプロピルアゾジカルボキシレートのための反応条件である。次いで、式VIIの化合物は、イミド環閉鎖および必要な場合のPGの同時除去に好適な条件、例えば、80でアセトニトリル中のp-トルエンスルホン酸またはベンゼンスルホン酸を使用して、式IVの化合物に変換され得る。

【1032】

【化307】

スキームC。



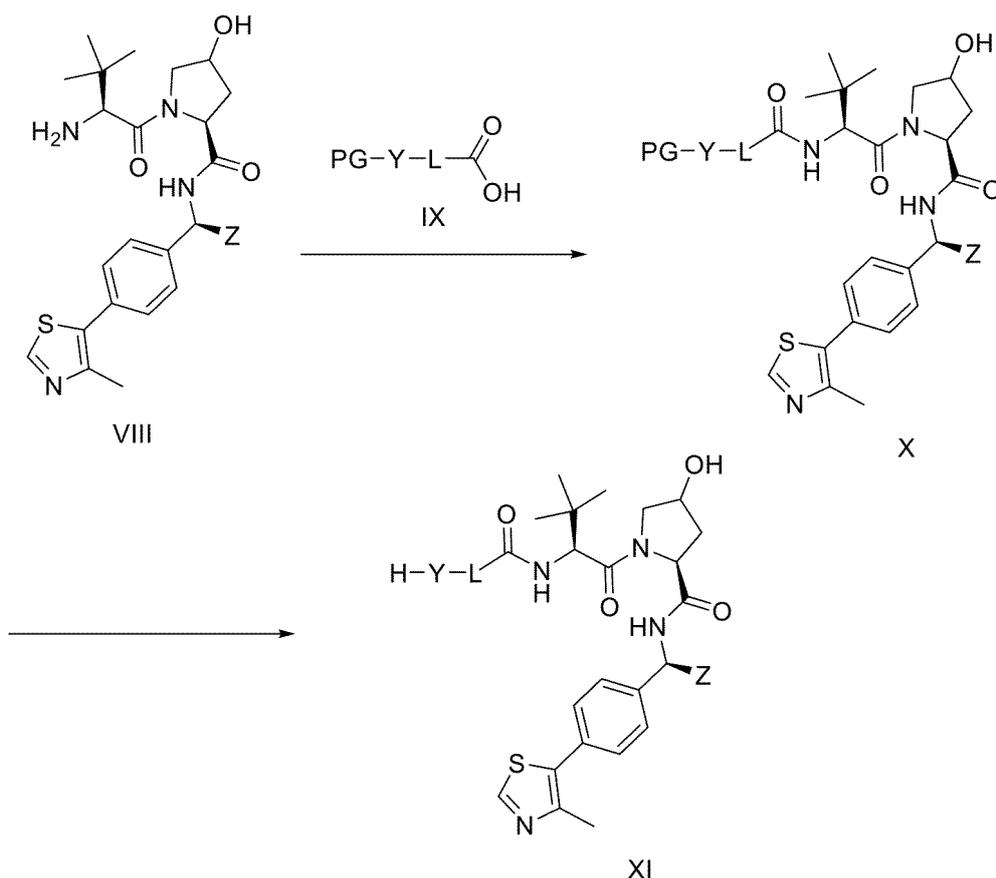
【1033】

あるいは、式Vの化合物を式VIIの化合物と反応させて、式IIIの化合物を調製してもよい。本明細書では、Zは、C=Oであり、他の全ての基は、スキームBに定義される通りである。LGは、トシレートなどの好適な脱離基であってもよく、この場合、反応条件は、例えば、炭酸カリウムなどの好適な塩基とN,N-ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒を使用する、求核置換のための反応条件である。次いで、スキームAに記載される条件を使用して、式IIIの化合物を式IVの化合物に変換することができる。式IVの化合物は、当業者に既知の技法を使用して、例えば、リンカーLにおける官能基操作を介して、さらなる式IVの化合物にさらに変換することができる。例えば、Lがアルケンを含有する場合、そのようなアルケンに水素化条件下、例えば、H₂、メタノール中の炭素上パラジウムで還元されて、対応するアルカンを得ることができる。

【1034】

【化 3 0 8】

スキームD。



10

20

【 1 0 3 5】

式VIIIの化合物を式IXの化合物と反応させて、アミド形成条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中のヒドロキシベンゾトリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびジイソプロピルエチルアミン、またはジクロロメタン中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンで、式Xの化合物を生成してもよい。本明細書では、Zは、任意の置換基、例えば、H、メチルまたはヒドロキシメチルであり、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミン、またはカルボキシレートであり、PGは、適切な任意の保護基であり、適切な任意の保護基としては、限定されないが、Yが一級または二級アミンである場合にt-ブトキシカルボニル、またはYがカルボキシレートである場合にメチルが挙げられ、Lは任意のリンカーである。次いで、式Xの化合物は、好適な条件下、PG-Yがt-ブトキシカルボニルアミノである場合に、1,4-ジオキサンまたはジクロロメタン中の塩酸、またはPG-Yがメチルカルボキシレートである場合に、テトラヒドロフランおよび/またはメタノールまたは1,4-ジオキサン中の塩酸と混合した水中の水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウムで、PGを除去することによって、式XIの化合物に変換され得る。

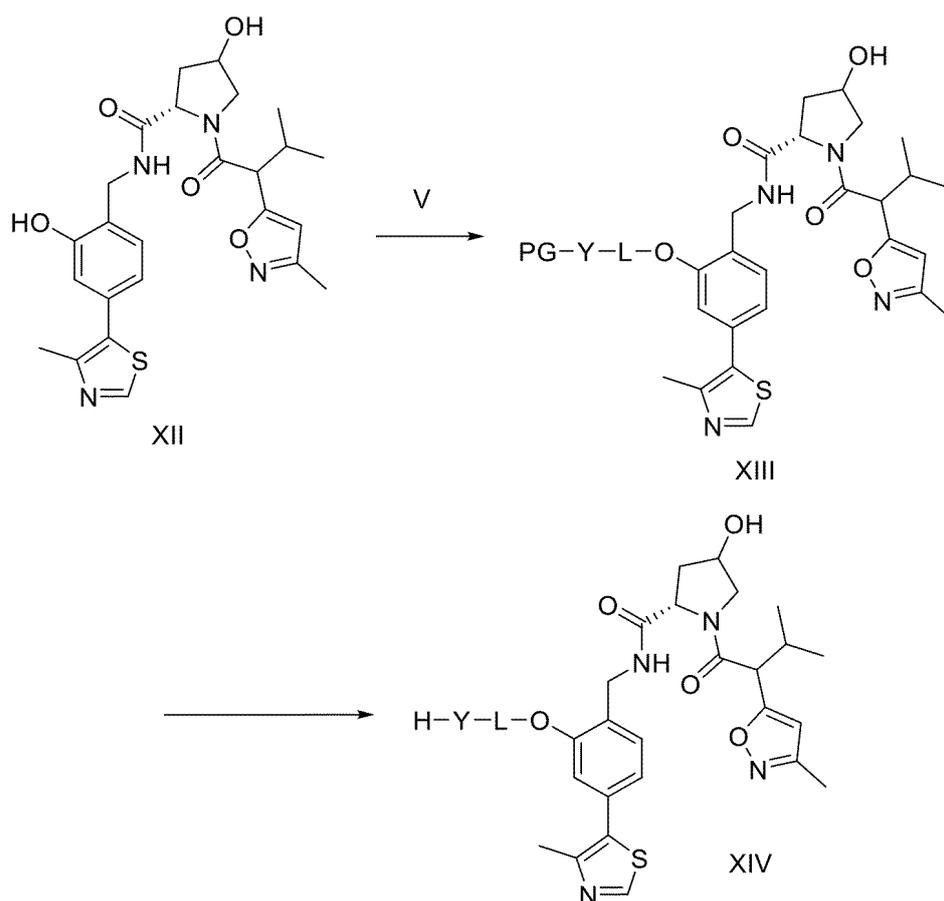
30

40

【 1 0 3 6】

【化309】

スキームE。



10

20

30

40

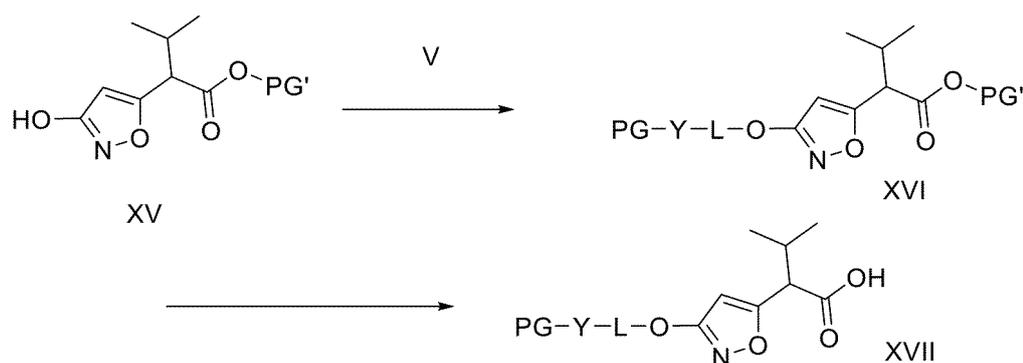
【1037】

式XIIの化合物を式Vの化合物と反応させて、式XIIIの化合物を調製してもよい。本明細書では、LGは、トシレート、臭化物またはヨウ化物などの好適な脱離基であってもよく、Lは任意のリンカーであり、Yは、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミン、またはカルボキシレートであり、PGは、Hまたは適切な任意の保護基であり、適切な任意の保護基としては、限定されないが、Yが一級または二級アミンである場合にt-ブトキシカルボニル、またはYがカルボキシレートである場合にt-ブチルが挙げられるか、またはPG-Yで合わせてLG'であり、LGと同じであってもよく、または異なってもよい好適な脱離基である。式XIIIの化合物の調製のための反応条件は、例えば、炭酸カリウムなどの好適な塩基とN,N-ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒を80℃などの温度で使用する、求核置換のための反応条件である。PGは、適切な条件下で、例えば、PG-Yがt-ブトキシカルボニルアミノである場合に1,4-ジオキサン中の塩酸、またはPG-Yがt-ブチル-カルボキシレートである場合にジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で除去されてもよく、またはPG-Yで合わせてLG'である場合、これを求核試薬、例えば、エタノール中の一級アミンで処理してもよく、この場合、XIV中のYは、二級アミンになり、式XIVの化合物が得られる。PGがHである場合、XIIIとXIVは同一の構造であることを理解されたい。必要に応じて、任意の化合物XIIIまたはXIVの鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィーまたは分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む当業者に既知の技法を使用して、それらの構成鏡像異性体またはジアステレオマーに分割されてもよい。

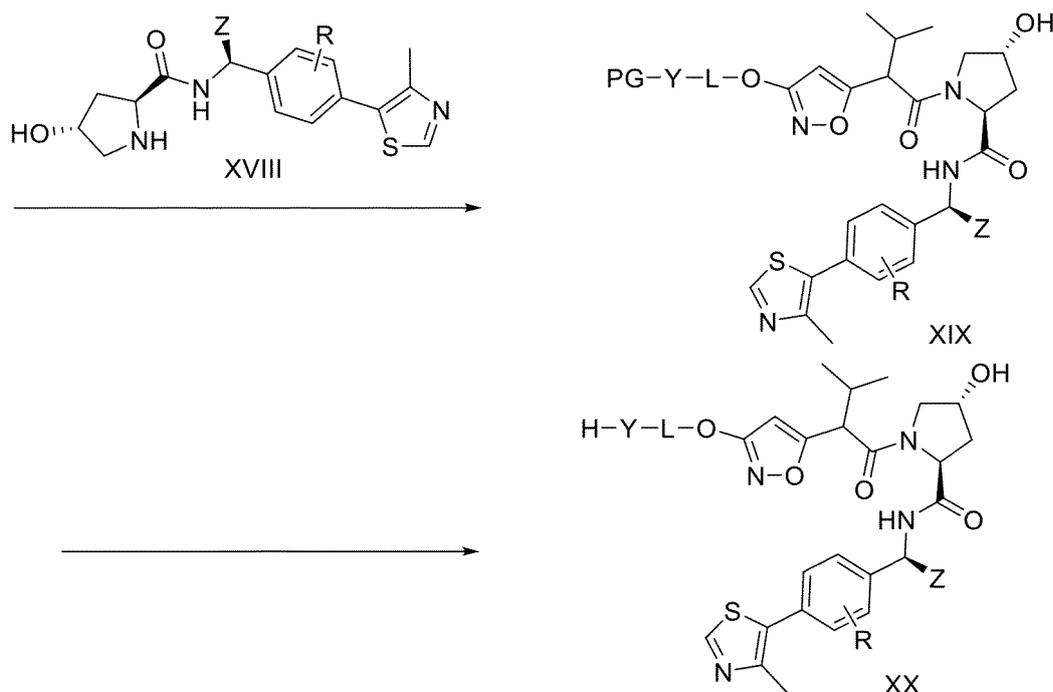
【1038】

【化 3 1 0】

スキームF。



10



20

30

【1039】

式XVの化合物を、化合物V（当業者に既知の標準的な反応技法を使用して容易に調製される）と反応させて、例えば、N,N-ジメチルホルムアミドなどの好適な溶媒中、炭酸カリウムなどの好適な塩基を使用する、求核置換条件下で、式XVIの化合物を調製してもよい。本明細書では、化合物V中のPG、Y、LおよびLGはスキームBに定義される通りであり、PG'は、好適なエステル保護基、例えばメチル、エチル、またはt-ブチルを表す。式XVIの化合物は、PG'の除去に適した試薬、例えば、PG'がメチルまたはエチルである場合のメタノールおよび水中の水酸化ナトリウムまたは水酸化リチウム、またはPG'がt-ブチルである場合のトリフルオロ酢酸を用いた処理によって、式XVIIの化合物に変換され得る。化合物XVIIを、式XVIIIの化合物（Zは、任意の置換基、例えば、H、メチルまたはヒドロキシメチルであり、Rは任意の置換基である）と反応させ、アミド形成条件、例えば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド、ジイソプロピルエチルアミン、N,N-ジメチルホルムアミド、式XIXの化合物を生成してもよい。式XIXの化合物は、好適な条件下、例えば、PG-Yがt-ブチルカルボキシルアミノであるときに1,4-ジオキサンの塩酸、またはPG-Yがt-ブチルカルボキシルアミノであるときにジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸でPGを除去することによって、式XXの化合物に変換されてもよく、またはPG-Yで合わせて、LGと同じであってもよく、また

40

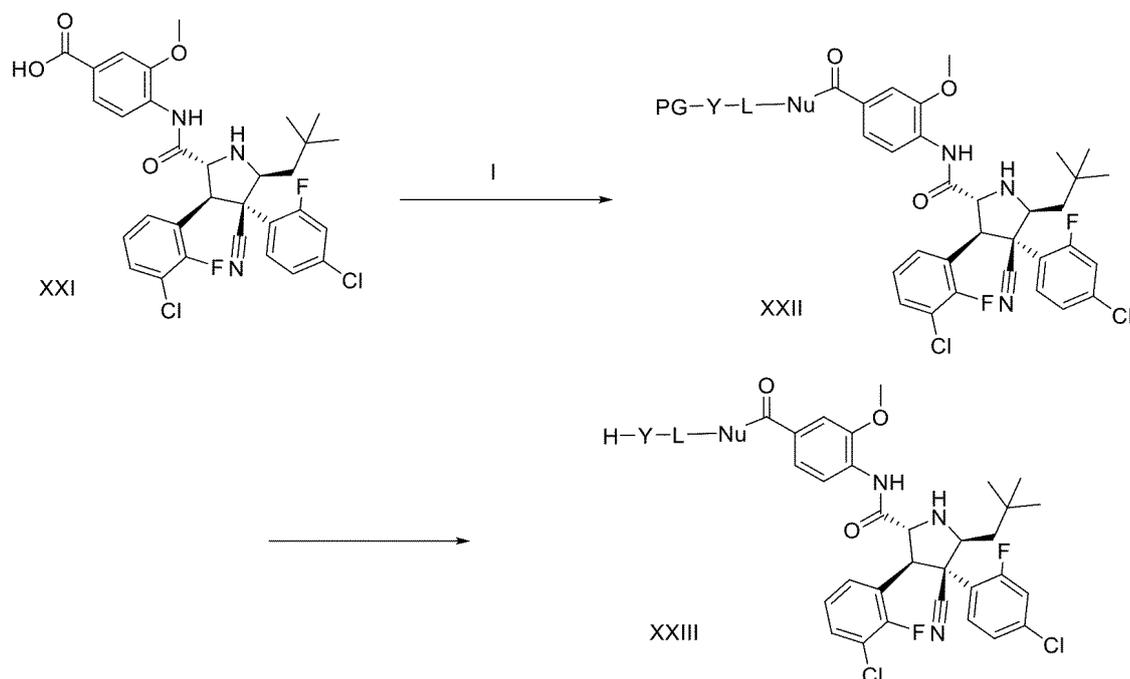
50

は異なってもよい好適な脱離基である場合、これを求核試薬、例えば、エタノール中の一級アミンで処理してもよく、この場合、XX中のYは、二級アミンになる。PGがHである場合、XXIとXXは同一の構造であることを理解されたい。必要に応じて、任意の化合物XVI、XVII、XXIまたはXXの鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィーまたは分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む当業者に既知の技法を使用して、それらの構成鏡像異性体またはジアステレオマーに分割されてもよい。

【1040】

【化311】

スキームG。



10

20

30

40

【1041】

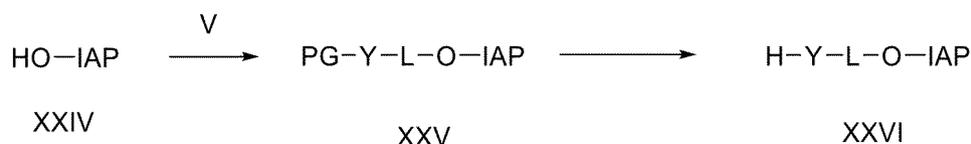
式XXIの化合物を、アミドカップリングに適した条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンで、式Iの化合物と反応させて、式XXIIの化合物を得ることができる。本明細書では、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミン、またはカルボキシレートであり、PGは、Hまたは適切な任意の保護基であり、適切な任意の保護基としては、限定されないが、t-ブトキシカルボニルが挙げられ、Lは任意のリンカーであり、Nuは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンである。

XXIIが任意の保護基PGを含有する場合、PGは、好適な条件下、例えば、PG-Yがt-ブトキシカルボニルアミノである場合、1,4-ジオキサン中の塩酸下で除去されて、式XXIIIの化合物を得ることができる。PGがHである場合、XXIIとXXIIIは同一の構造であることを理解されたい。

【1042】

【化 3 1 2】

スキームH。



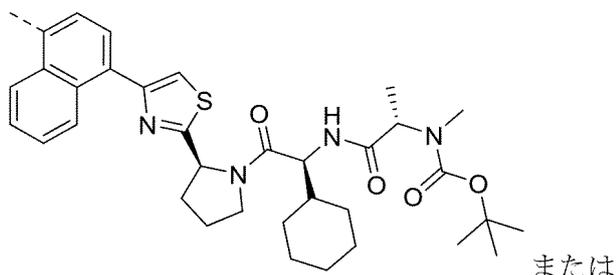
【1043】

式XXIVの化合物を式Vの化合物と反応させて、式XXVの化合物を調製してもよい。本明細書では、LGは、トシレート、臭化物またはヨウ化物などの好適な脱離基であってもよく、Lは任意のリンカーであり、Yは、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、PGは、Hまたは適切な任意の保護基であり、適切な任意の保護基としては、限定されないが、ベンジルオキシカルボニルまたは2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルが挙げられるか、またはPG-Yで合わせてLG'であり、LGと同じであってもよく、または異なってもよい好適な脱離基であり、IAPは、以下のいずれかである。

10

【1044】

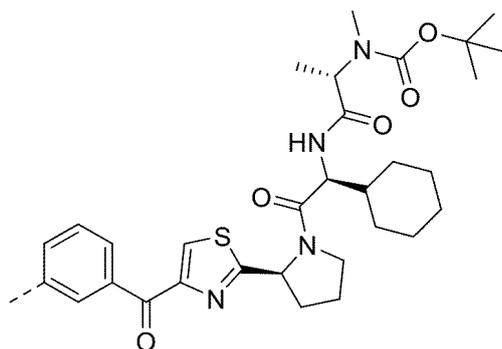
【化 3 1 3 - 1】



20

【1045】

【化 3 1 3 - 2】



30

【1046】

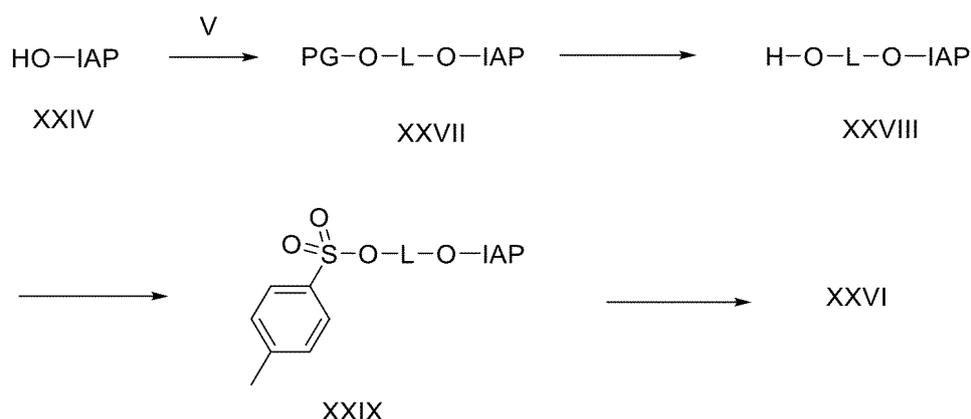
反応条件は、例えば、炭酸カリウムなどの好適な塩基とN,N-ジメチルホルムアミドまたはアセトニトリルなどの好適な溶媒を70～80℃などの温度で使用する、求核置換のための反応条件である。PGは、適切な条件下で、例えば、PG-Yがベンジルオキシカルボニルアミノである場合に水素、炭素上パラジウム、またはPG-Yが2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニルである場合のテトラヒドロフラン中のテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリドで除去され、式XXVIの化合物を得てもよく、またはPG-Yで合わせてLG'である場合、これを求核試薬、例えば、エタノール中の一級アミンを用いて60℃で処理してもよく、この場合、XXVI中のYは、二級アミンになる。PGがHである場合、XXVとXXVIは同一の構造であることを理解されたい。

40

【1047】

【化 3 1 4】

スキーム I。



10

【1048】

あるいは、スキーム H で定義される式 XXIV の化合物を、求核置換条件下、例えば、70 で N, N - ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムおよびヨウ化カリウムで、式 V の異なる化合物（式中、PG が、テトラヒドロピラニルなどの好適な保護基であり、Y が O であり、L が任意のリンカーであり、L' が、トシレート、臭化物またはヨウ化物などの好適な脱離基である）と反応させ、式 XXVII の化合物を得てもよい。式 XXVII の化合物は、例えば、メタノール中の p - トルエン sulfonate で脱保護されて、化合物 XXVIII を得ることができる。式 XXVIII の化合物は、例えば、ジクロロメタン中の p - トルエン sulfonate クロリド、トリエチルアミン、N, N - ジメチルアミノピリジンで処理することによって、式 XXIX の化合物に変換することができる。最後に、式 XXIX の化合物を、60 で、求核剤、例えば、エタノール中の一級アミンで処理し、スキーム H に記載されるように、式 XXVI の化合物に変換してもよい。

20

【1049】

一般的な合成スキーム：

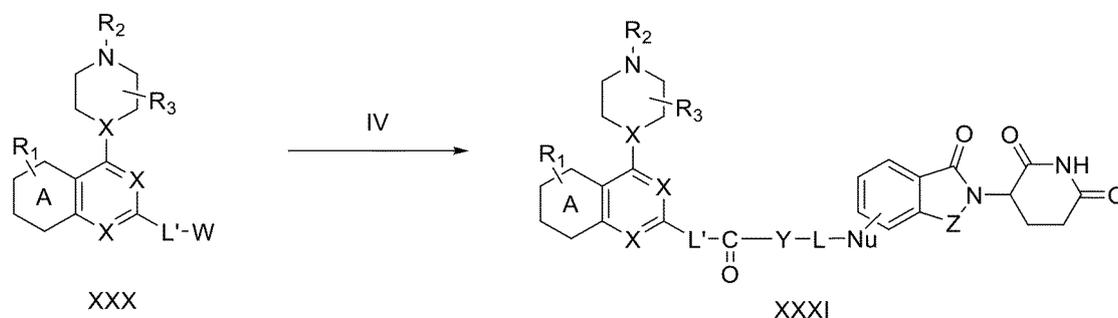
本発明の化合物は、スキーム A ~ I に記載の中間構造を用いて、スキーム 1 ~ 19 に示すように合成することができる。

30

【1050】

【化 3 1 5】

スキーム 1。



40

【1051】

式 XXX の化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド中の 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミン、または N, N - ジメチルホルムアミド中の 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾールおよび N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド、ジイソプロピルエチルアミンで、式 IV の化合物と反応させて、式 XXXI の化合物を得ることができる。

50

【 1 0 5 2 】

本明細書では、

【 1 0 5 3 】

【 化 3 1 6 】



【 1 0 5 4 】

は、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、各 X は独立して、C H または N であり、R₁ は、1 つ以上の独立したアルキル、アルコキシ、フェニル、またはナフタレンであり、それらの各々は、独立して、O H、H および / またはハロゲンで置換されてもよく、R₂ は、任意に置換されたアルキルアミド、アルケニルアミド、尿素、または t - ブトキシカルボニルなどの好適な保護基であり、R₃ は、任意の置換基であり、L' は、任意のリンカーであり、W は、カルボン酸であり、Y は、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、L、Nu および Z は、スキーム A、B または C のうちの 1 つに定義される通りである。

10

【 1 0 5 5 】

R₂ が保護基である場合、保護基は、R₂ が t - ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂ が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 X X X I の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 7 8、または 2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

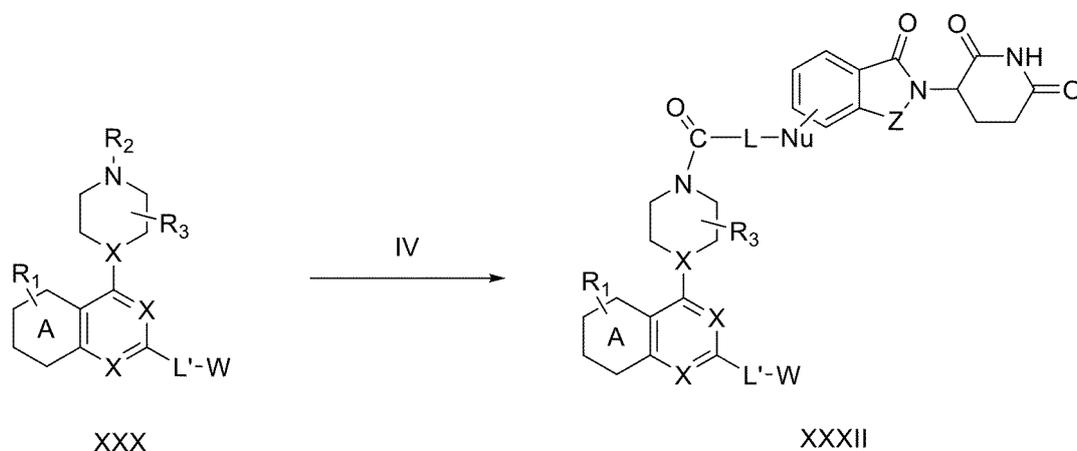
20

【 1 0 5 6 】

【 化 3 1 7 】

スキーム 2。

30



40

【 1 0 5 7 】

式 X X X の化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド中の 1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびトリエチルエチルアミンで、式 I V の化合物と反応させて、式 X X X I I の化合物を形成することもできる。

【 1 0 5 8 】

本明細書では、R₂ は H であり、L' - W で合わせて H であるか、または任意の置換を

50

形成し、

【1059】

【化318】



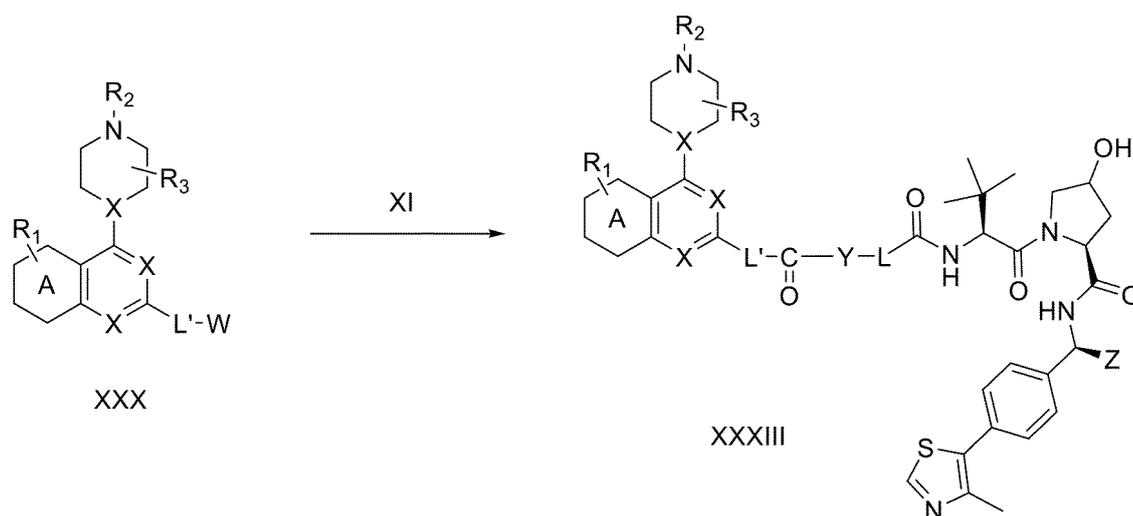
【1060】

、X、R₁、R₃は、スキーム1に定義される通りであり、Yは、カルボン酸であり、L、NuおよびZは、スキームA、B、またはCのうちの1つに定義される通りである。

【1061】

【化319】

スキーム3。



【1062】

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンで、式IVの化合物と反応させて、式XXXIIIの化合物を得ることもできる。

【1063】

本明細書では、

【1064】

【化320】



【1065】

、X、R₁、R₂、R₃、L'およびWは、スキーム1で定義される通りであり、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、LおよびZは、スキームDで定義される通りである。

【1066】

R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XXXIIIの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(

10

20

30

40

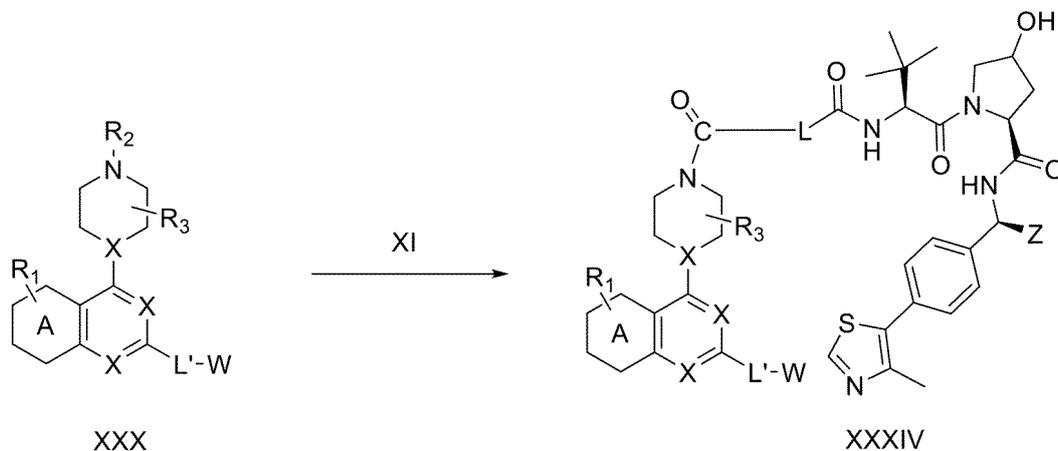
50

ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【1067】

【化321】

スキーム4。



10

【1068】

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N, N - ジメチルホルムアミド中の1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびトリエチルエチルアミンで、式XIの化合物と反応させて、式XXXIVの化合物を形成することもできる。

20

【1069】

本明細書では、R₂はHであり、L' - Wで合わせてHであるか、または任意の置換を形成し、

【1070】

【化322】

30



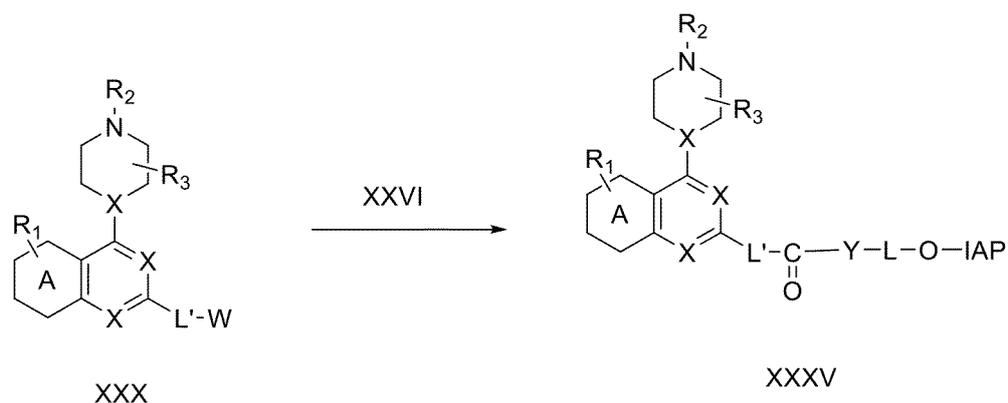
【1071】

X、R₁、R₃は、スキーム1に定義される通りであり、Yは、カルボン酸であり、LおよびZは、スキームDに定義される通りである。

【1072】

【化323】

スキーム5。



40

50

【1073】

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンで、式XXXVIの化合物と反応させて、式XXXVの化合物を得ることができる。

【1074】

本明細書では、

【1075】

【化324】

10



【1076】

X、R₁、R₂、R₃、L'およびWは、スキーム1で定義される通りであり、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、LおよびIAPは、スキームHまたはIのうちの1つで定義される通りである。

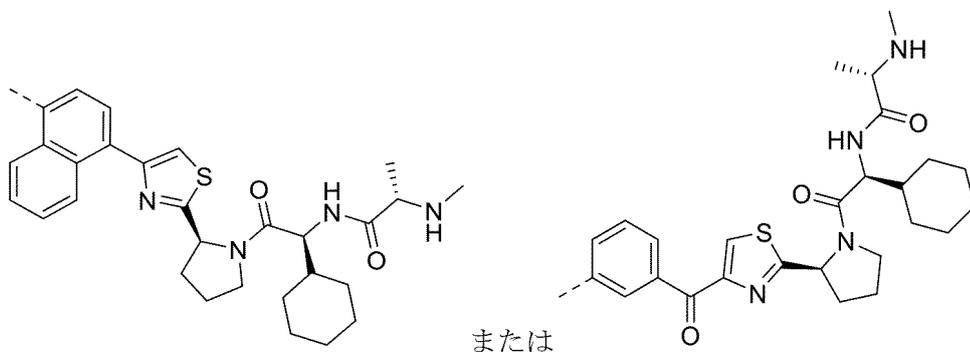
【1077】

次いで、IAPの構造に含まれるt-ブトキシカルボニル基は、好適な条件下で、例えば、1,4-ジオキサン中の塩酸またはジクロロメタン中のチフルオロ酢酸で除去されて、IAPの構造が以下のいずれかである式XXXVの異なる化合物を得ることができる。

20

【1078】

【化325】

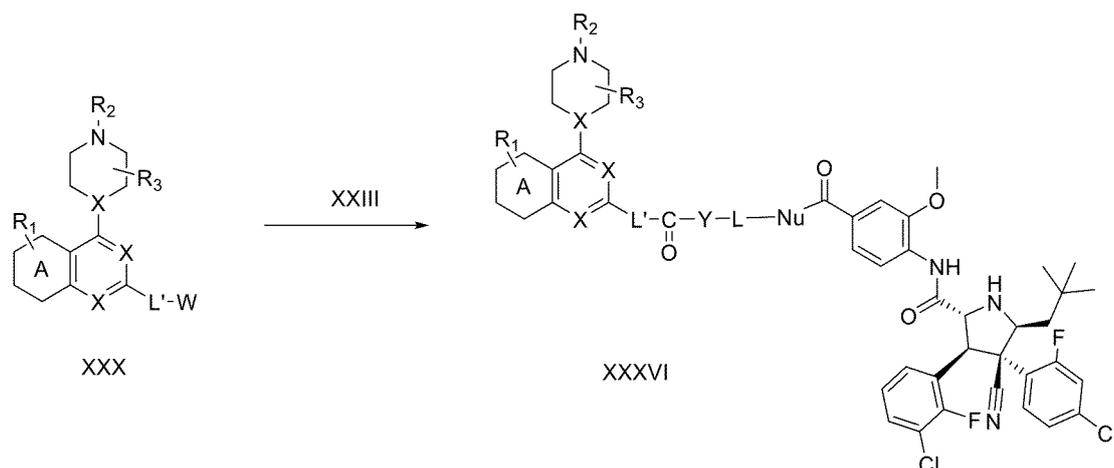


30

【1079】

【化326】

スキーム6。



40

【1080】

50

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンで、式XXXIIIの化合物と反応させて、式XXXVIの化合物を得ることもできる。

【1081】

本明細書では、

【1082】

【化327】



10

【1083】

X、R₁、R₂、R₃、L'およびWは、スキーム1で定義される通りであり、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、LおよびNuは、スキームGで定義される通りである。

【1084】

R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XXXVIの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

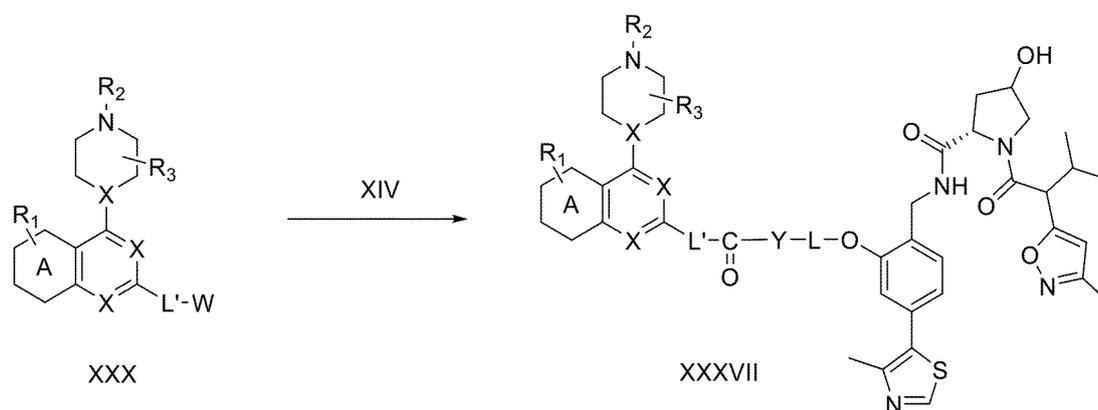
20

【1085】

【化328】

スキーム7。

30



40

【1086】

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中のヒドロキシベンゾートトリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびジイソプロピルエチルアミンで、式XIVの化合物と反応させて、式XXXVIIの化合物を得ることもできる。

【1087】

本明細書では、

【1088】

【化 3 2 9】



【 1 0 8 9 】

、X、R₁、R₂、R₃、L'およびWは、スキーム 1 で定義される通りであり、Yは、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、Lは、スキーム E で定義される通りである。

【 1 0 9 0 】

R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 XXX V I I の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6-ルチジン、ジクロロメタン、- 7 8、またはN, N-ジメチルホルムアミド中、室温での2, 2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。必要に応じて、任意の化合物 XXX V I I の鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィーまたは分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む当業者に既知の技法を使用して、それらの構成鏡像異性体またはジアステレオマーに分割されてもよい。

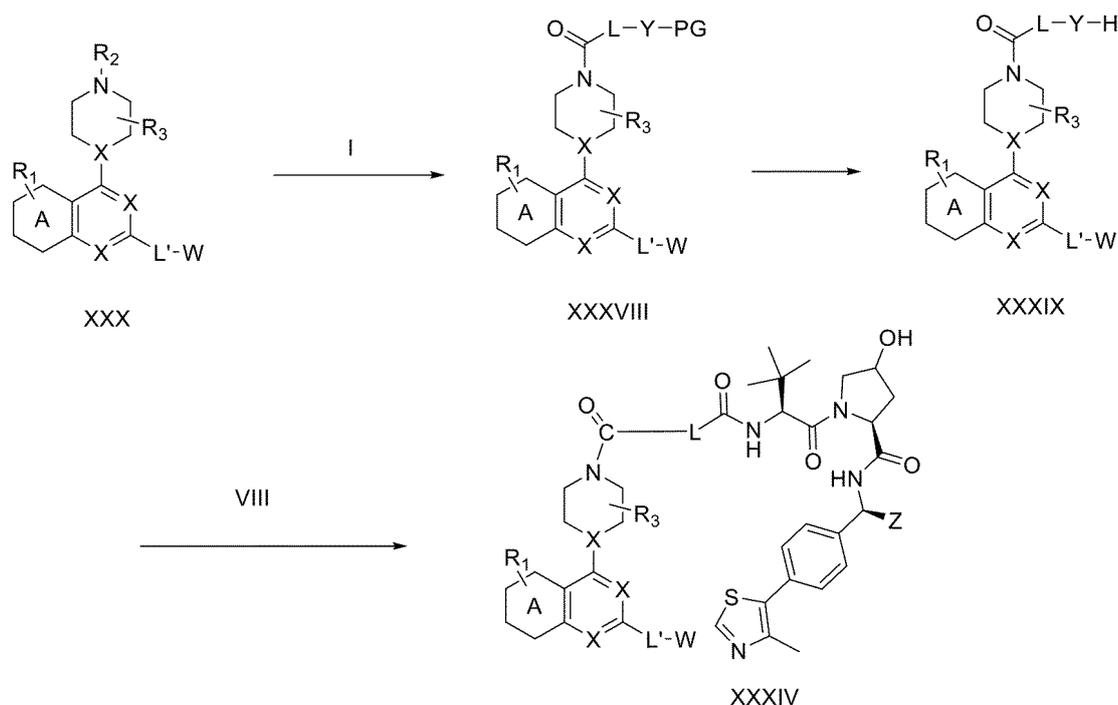
10

20

【 1 0 9 1 】

【化 3 3 0】

スキーム 8。



30

40

【 1 0 9 2 】

式 XXX の化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびトリエチルエチルアミンで、式 I の化合物と反応させて、式 XXX I V の化合物を形成することもできる。

【 1 0 9 3 】

50

本明細書では、 R_2 はHであり、 $L' - W$ で合わせてHであるか、または任意の置換を形成し、

【1094】

【化331】



【1095】

X 、 R_1 、 R_3 は、スキーム1に定義される通りであり、 $Nu - H$ は、一級または二級アミンであり、 L は、任意のリンカーであり、 Y は、カルボキシレートであり、 PG は、限定されないがメチルまたはエチルが挙げられる、好適なカルボン酸保護基である。次いで、式XXXVIIの化合物は、 PG' の除去に適した条件下、例えば、 PG がメチルまたはエチルである場合、水およびメタノールおよび/またはテトラヒドロフランの混合物中の水酸化リチウムで、式XXXIXの化合物に変換され得る。最後に、式XXXIXの化合物を、アミド形成に適した条件下、例えば、 N, N -ジメチルホルムアミド中のヒドロキシベンゾートリアゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドおよびジイソプロピルエチルアミンで、式VIIの化合物と反応させて、式XXXIVの化合物を得ることができる。本明細書では、 Z は、スキームDで定義される通りである。

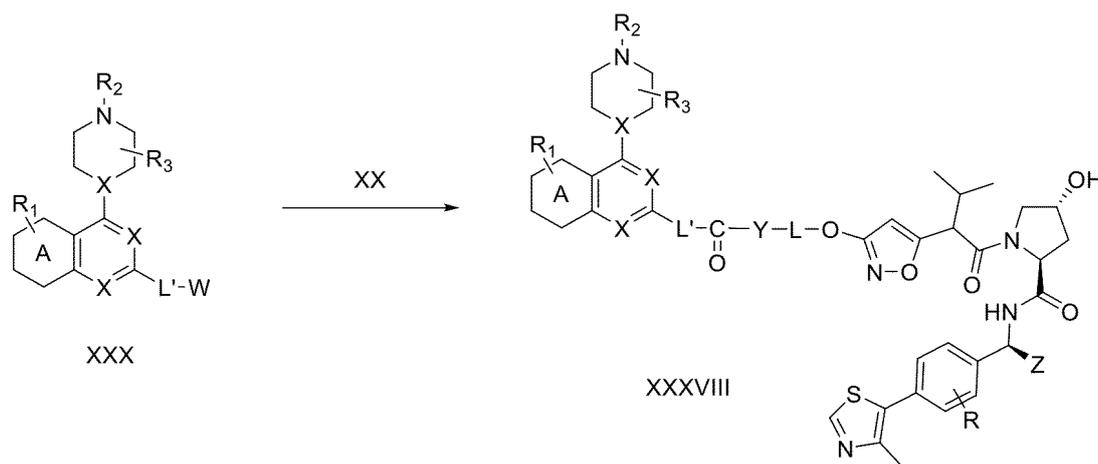
10

【1096】

【化332】

20

スキーム9。



30

【1097】

式XXXの化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、 N, N -ジメチルホルムアミド中の1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンで、式XXの化合物と反応させて、式XXXVIIの化合物を得ることもできる。

40

【1098】

本明細書では、

【1099】

【化333】



【1100】

50

、X、R₁、R₂、R₃、L'およびWは、スキーム1で定義される通りであり、Yは、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、L、ZおよびRは、スキームFで定義される通りである。

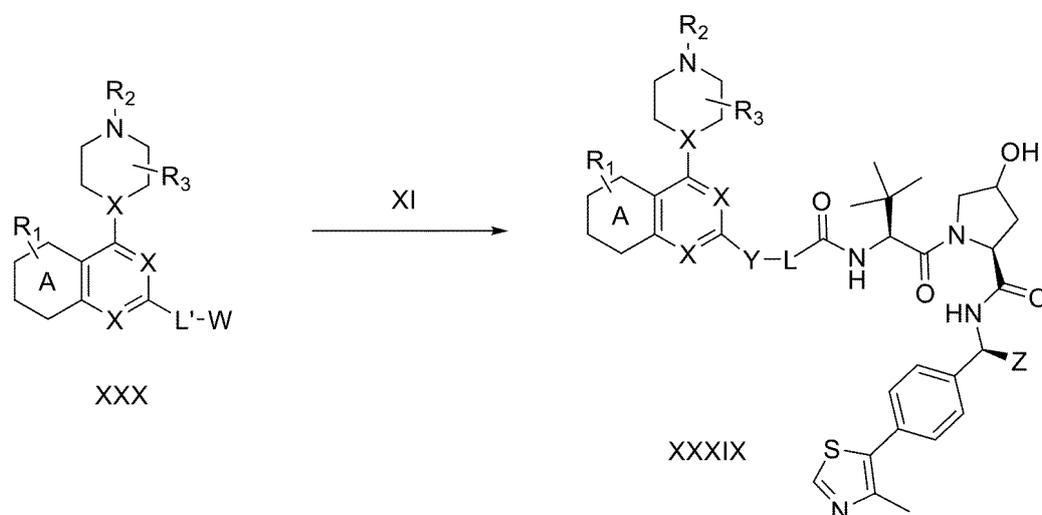
【1101】

R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XXXVIIの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。必要に応じて、任意の化合物XXXVIIの鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィーまたは分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む当業者に既知の技法を使用して、それらの構成鏡像異性体またはジアステレオマーに分割されてもよい。

【1102】

【化334】

スキーム10。



【1103】

式XXXの化合物を、求核性芳香族置換反応のための条件下、例えば、115でマイクロ波で加熱しつつ、イソプロパノール中のジイソプロピルエチルアミンで、式XIの化合物と反応させ、式XXXIXの化合物を得ることもできる。

【1104】

本明細書では、

【1105】

【化335】



【1106】

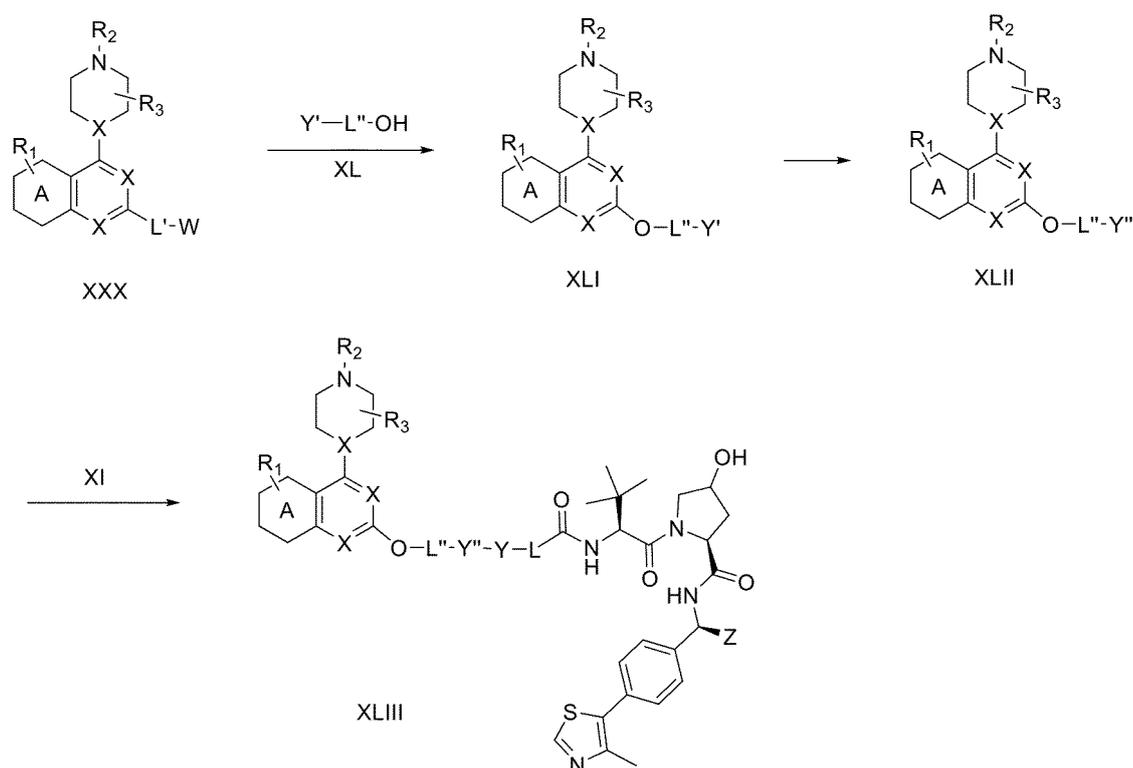
、X、R₁、R₂およびR₃は、スキーム1で定義される通りであり、L'は存在せず、Wは、フッ化物または塩化物などの好適な脱離基であり、Yは、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、LおよびDは、スキームDで定義される通りである。R₁がアリールまたはヘテロアリの塩化物、臭化物またはヨウ化物である場合、式XXXIXの化合物は、例えば、水およびテトラヒドロフ

ラン中、60で、アリアルボロン酸またはエステルを用い、触媒的な(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート、リン酸カリウムを用いた鈴木カップリング条件下での反応によって、式XXXIXの異なる化合物にさらに変換され得る。R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジシクロヘキサン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XXXIXの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジシクロヘキサン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【1107】

【化336】

スキーム11。



【1108】

式XXXの化合物を、求核性芳香族置換反応のための条件下、例えば、室温でN,N-ジメチルホルムアミド中の水素化ナトリウムで、式XLの化合物と反応させ、式XLIの化合物を得ることもできる。

【1109】

本明細書では、

【1110】

【化337】



【1111】

、X、R₁、R₂およびR₃は、スキーム1で定義される通りであり、L'は存在せず、

Wは、フッ化物または塩化物などの好適な脱離基であり、L'は、リンカーであり、Y'は、CH₂OH、または任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る、末端の適切に保護された（例えば、t-ブトキシカルボニル）一級または二級アミンのいずれかである。

【1112】

Y'がCH₂OHであるXLIの場合、Y''がCHOである化合物XLI Iを得るために、酸化条件下、例えばSwern酸化またはDesse-Martin酸化で、対応するアルデヒドに変換され得る。Y'が末端であり、末端の適切に保護された一級または二級アミンであるXLIの場合、好適な条件、例えば、保護基がt-ブトキシカルボニルである場合の室温でのジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用い、対応する脱保護アミンに変換され、Y''が保護基のないY'のアミンである化合物XLI Iを得てもよい。次いで、式XLI Iの化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式XIの化合物で処理され、式XLI I Iの化合物を得てもよい。本明細書では、LおよびZは、スキームDで定義される通りである。XLI I I中のY''がCHOである場合、XI中のYは、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る、一級または二級アミンであり、XLI I I I中のY''は、CH₂になる。XLI I I I中のY''が、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る、一級または二級アミンである場合、XI中のYは、CHOであり、XLI I I I I中のYは、CH₂になる。

10

20

【1113】

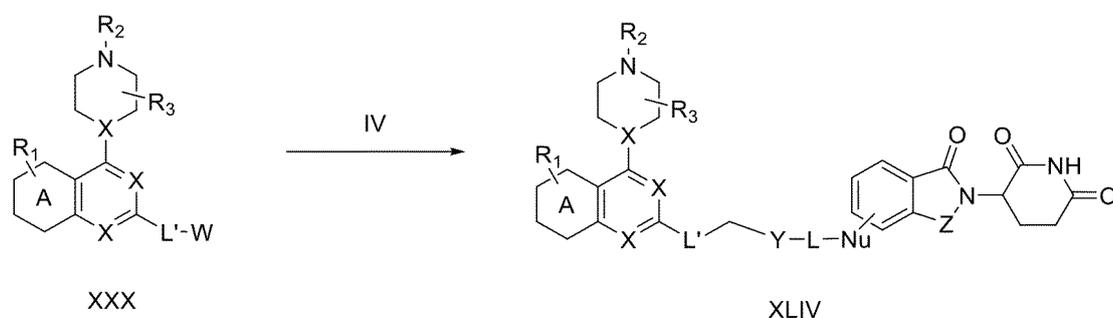
R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XLI I I Iの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

30

【1114】

【化338】

スキーム12。



40

【1115】

式XXXの化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式IVの化合物と反応させ、式XXX Iの化合物を得てもよい。

【1116】

本明細書では、

【1117】

50

【化339】



【1118】

、 R_1 、 R_2 、 R_3 および L' は、スキーム1で定義される通りであり、 W は、 CHO であり、 Y は、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、 Nu 、 L および Z は、スキームA、BまたはCのうちの1つで定義される通りである。

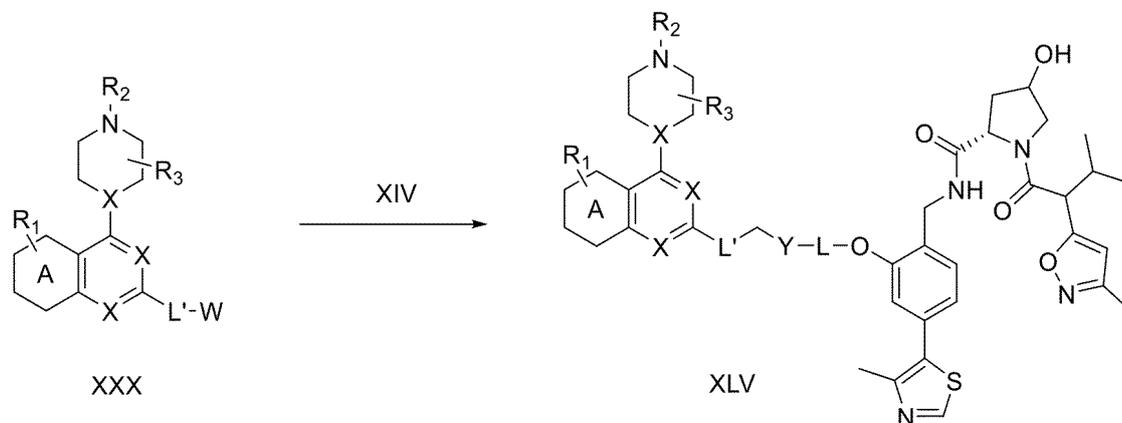
【1119】

R_2 が保護基である場合、保護基は、 R_2 が *t*-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、 R_2 がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式XLIVの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、または2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【1120】

【化340】

スキーム13。



【1121】

式XXXの化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式XLIVの化合物と反応させ、式XLVの化合物を得ることもできる。

【1122】

本明細書では、

【1123】

【化341】



【1124】

、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および L' は、スキーム1で定義される通りであり、 W は、 CHO であり、 Y は、任意に置換または環化されて4～8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、 L は、スキームEに定義される通りである。

【1125】

10

20

30

40

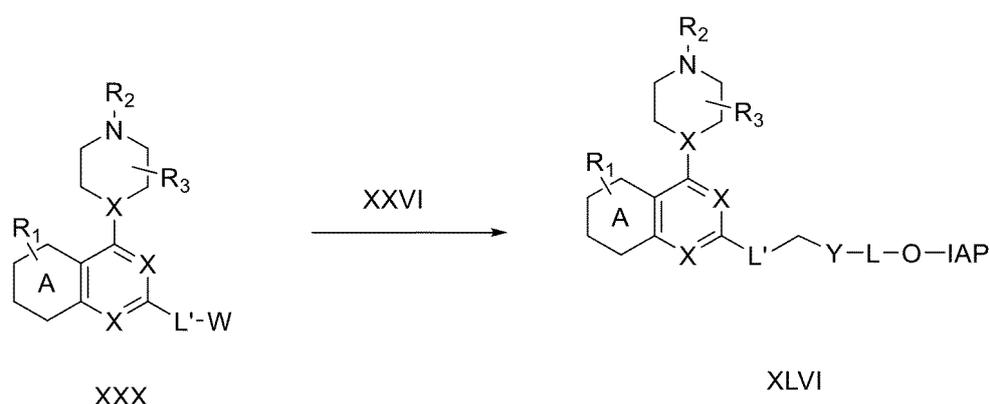
50

R_2 が保護基である場合、保護基は、 R_2 が *t*-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、 R_2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 XLV の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6-ルチジン、ジクロロメタン、- 78、または N, N-ジメチルホルムアミド中、室温での 2, 2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。必要に応じて、任意の化合物 XLV の鏡像異性体またはジアステレオマーの混合物は、限定されないが、分取高速液体クロマトグラフィーまたは分取超臨界流体クロマトグラフィーを含む当業者に既知の技法を使用して、それらの構成鏡像異性体またはジアステレオマーに分割されてもよい。

【1126】

【化342】

スキーム 14。



XXX

XLVI

【1127】

式 XXX の化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式 XXVI の化合物と反応させ、式 XLVI の化合物を得ることもできる。

【1128】

本明細書では、

【1129】

【化343】



【1130】

X 、 R_1 、 R_2 、 R_3 および L' は、スキーム 1 で定義される通りであり、 W は、 CH_3 であり、 Y は、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、 L および IAP は、スキーム H または I のうちの 1 つに定義される通りである。

【1131】

次いで、 IAP の構造に含まれる *t*-ブトキシカルボニル基は、好適な条件下で、例えば、1, 4-ジオキサンの塩酸またはジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で除去されて、 IAP の構造が以下のいずれかである式 XLVI の異なる化合物を得ることができる。

【1132】

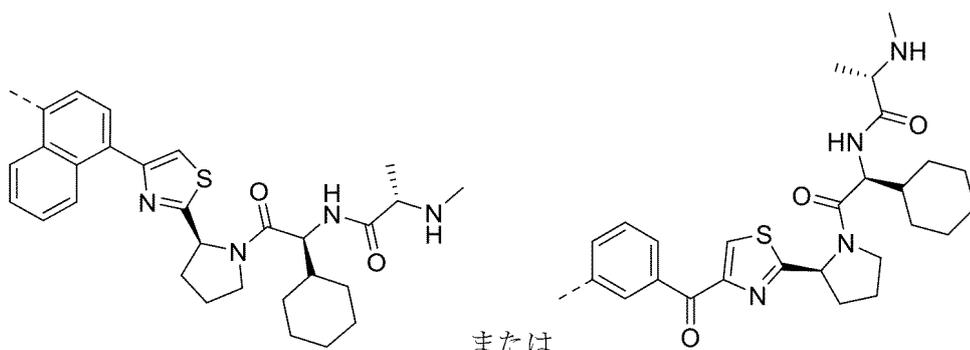
10

20

30

40

【化 3 4 4】

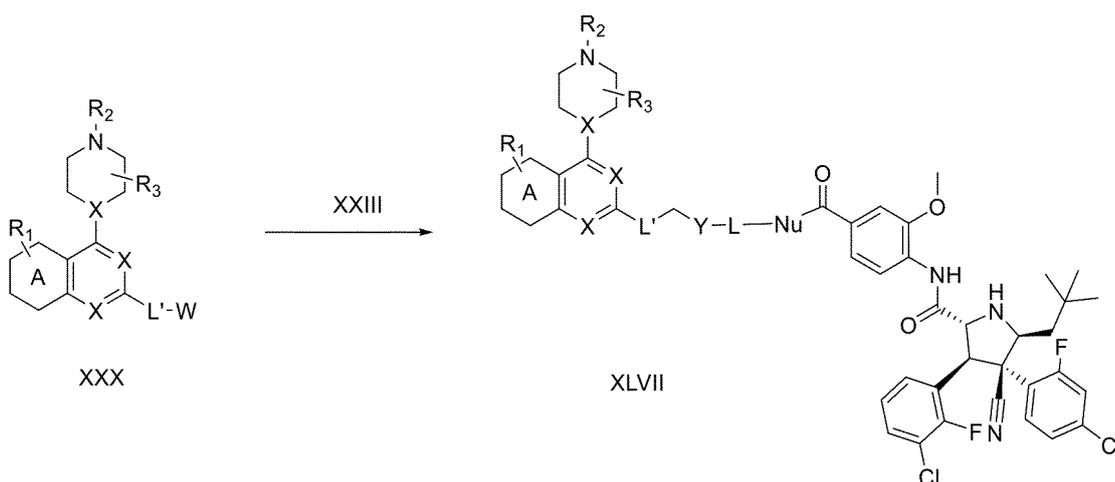


10

【 1 1 3 3】

【化 3 4 5】

スキーム 15。



20

【 1 1 3 4】

式 XXX の化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式 XXI の化合物と反応させ、式 XLVII の化合物を得ることもできる。

30

【 1 1 3 5】

本明細書では、

【 1 1 3 6】

【化 3 4 6】



【 1 1 3 7】

、X、R₁、R₂、R₃ および L' は、スキーム 1 で定義される通りであり、W は、C H O であり、Y は、任意に置換または環化されて 4 ~ 8 員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、L および Nu は、スキーム G に定義される通りである。

40

【 1 1 3 8】

R₂ が保護基である場合、保護基は、R₂ が t - プロキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂ が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 XXXVII の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 78、または N, N - ジメチルホルムアミド中、室温での 2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(

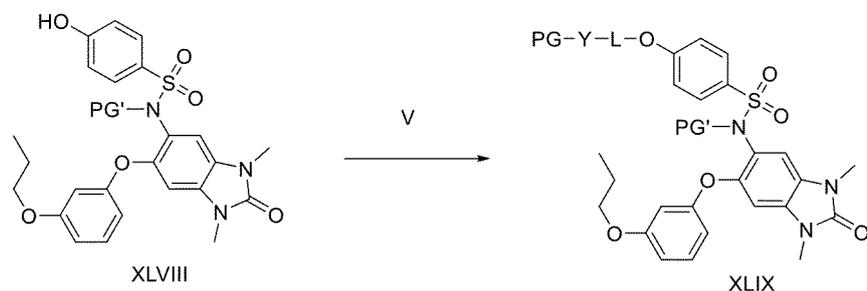
50

ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

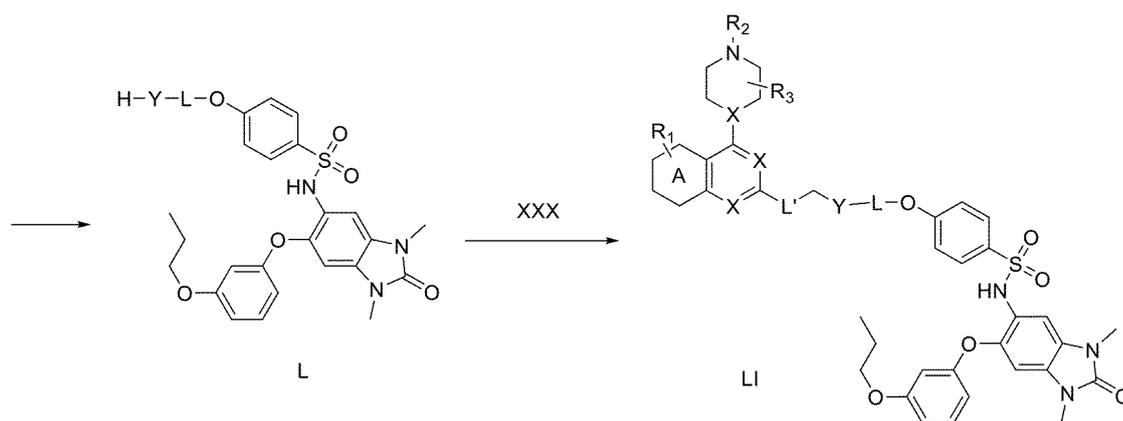
【1139】

【化347】

スキーム16。



10



20

【1140】

式XLVIIIIの化合物を式Vの化合物と反応させて、式XLIXの化合物を調製してもよい。本明細書では、LGは、トシレート、臭化物またはヨウ化物などの好適な脱離基であってもよく、Lは任意のリンカーであり、Yは、任意に置換または環化されて4~8員環のヘテロ環になり得る一級または二級アミンであり、PGは、限定されないが、t-ブトキシカルボニルが挙げられる、適切な保護基であり、PG'は、限定されないが、2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチルが挙げられる、適切な保護基である。次いで、PGおよびPG'は、1,4-ジオキサン中の塩酸などの好適な条件を使用して同時に除去され、式Lの化合物を得てもよい。次いで、式Lの化合物を、還元アミノ化条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリアセトキシボロヒドリドナトリウムおよびトリエチルアミン、またはジクロロメタンおよびメタノール中のシアノボロヒドリドナトリウム、酢酸ナトリウムおよび酢酸で、式XXXの化合物と反応させ、式LIの化合物を得ることもできる。

30

【1141】

本明細書では、

【1142】

【化348】



【1143】

X、R₁、R₂、R₃およびL'は、スキーム1で定義される通りであり、Wは、CHOである。R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R

40

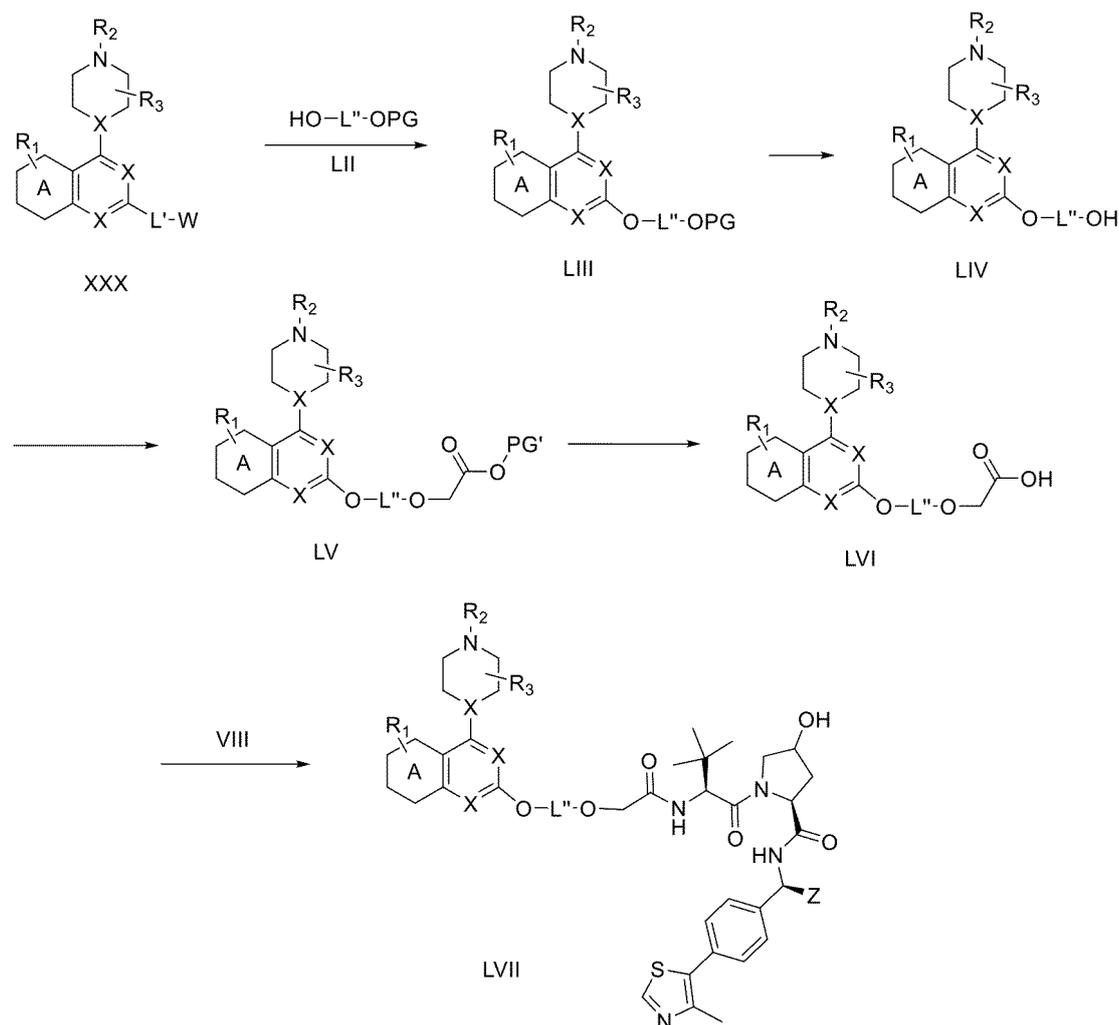
50

2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 L I の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 7 8、または N, N - ジメチルホルムアミド中、室温での 2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【 1 1 4 4 】

【 化 3 4 9 】

スキーム 1 7。



【 1 1 4 5 】

式 X X X の化合物を、求核性芳香族置換反応のための条件下、例えば、20 ~ 50 で、テトラヒドロフラン中の水素化ナトリウムで、式 L I I の化合物と反応させ、式 L I I I の化合物を得ることもできる。本明細書では、X および R₃ は、スキーム 1 に定義される通りであり、

【 1 1 4 6 】

【 化 3 5 0 】



【 1 1 4 7 】

は、任意に置換された脂肪族環状アミンであり、R₁ は、

10

20

30

40

50

【 1 1 4 8 】

【 化 3 5 1 】



【 1 1 4 9 】

のアミン基上の好適な保護基、例えば、*t*-ブトキシカルボニルであり、 R_2 は、好適な保護基、例えば、ベンジルオキシカルボニルであり、 L' は存在せず、 W は、フッ化物または塩化物などの好適な脱離基であり、 L'' は、リンカーであり、 PG は、好適なアルコール保護基、例えば、テトラヒドロピラニルである。式L I I Iの化合物は、特定の保護基の除去に適した条件下、例えば、 R_1 が*t*-ブトキシカルボニルであり、 PG がテトラヒドロピラニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で、式L I Vの化合物に変換されてもよく、この場合、L I Vの R_1 は、 H になる。式L I Vのこのような化合物は、当業者に既知の条件を用い、一般式L I Vの異なる化合物に変換され得る。例えば、 R_1 が H である化合物L I Vを採取し、Hartwig-Buchwaldアミノ化に好適な条件下、例えば、90 で、1,4-ジオキササン中、(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネートおよび炭酸セシウムで、ハロゲン化アリールで処理することによって、式L I Vの化合物が得られ、式中、 R_1 が、例えば、フェニル、ナフタレンまたはヘテロアリールであり、これらは、 OH 、 C 、 N 、アルキルおよび/またはハロゲンで独立して多重に置換され得る。化合物L I Vの異なる化合物L I Vへのさらなる変換は、例えば、基 R_2 の同一性を変更することによって導かれてもよい。例えば、 R_2 がベンジルオキシカルボニルである場合、例えば、 H_2 、メタノール中の炭素上パラジウムで処理され、 R_2 が H である化合物L I Vを得ることができる。 R_2 が H である化合物L I Vのこの化合物は、例えば、ジクロロメタン中のジ-*t*-ブチルジカーボネートおよびトリエチルアミンを用いた処理によって、 R_2 が*t*-ブチルブトキシカルボニルである式L I Vの別の化合物へと変換され、または例えば、テトラヒドロフラン中のイソシアナトトリメチルシランおよびトリエチルアミンを用いた処理によって、 R_2 が $C(O)NH_2$ である式L I Vの別の化合物へと変換されてもよい。式L I Vの好適に置換された化合物は、式L Vの化合物に変換されてもよく、式中、 PG は、ジクロロメタン中、ジアゾ酢酸エチルなどの試薬および酢酸ロジウム(II)などの触媒を用いた処理による、エチルなどの好適な保護基である。式L Vの化合物は、エステル加水分解に適した条件、例えば、水およびテトラヒドロフラン中の水酸化リチウムを用い、式L V Iの化合物に変換され得る。最後に、式L V Iの化合物を、アミンカップリングに適した条件下、例えば、 N,N -ジメチルホルムアミド中の 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、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびジイソプロピルエチルアミンで、式V I I Iの化合物と反応させ、式L V I Iの化合物を得てもよい。本明細書では、 Z は、任意の置換基、例えば、 H 、メチルまたはヒドロキシメチルである。

10

20

30

40

【 1 1 5 0 】

R_2 が保護基である場合、保護基は、 R_2 が*t*-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、 R_2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式L V I Iの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、または N,N -ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1*H*-1,2,3-トリアゾロ[4,5-*b*]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。あるいは、次いで、 R_2 が H であるこの化合物は、尿素形成のための条件下、式L V I Iの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成のための代表的な条件として

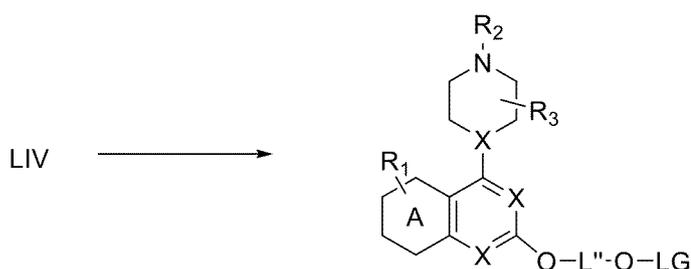
50

は、限定されないが、室温でのN, N - ジメチルホルムアミド中のイソシアナトトリメチルシランおよびトリエチルアミンが挙げられる。

【1151】

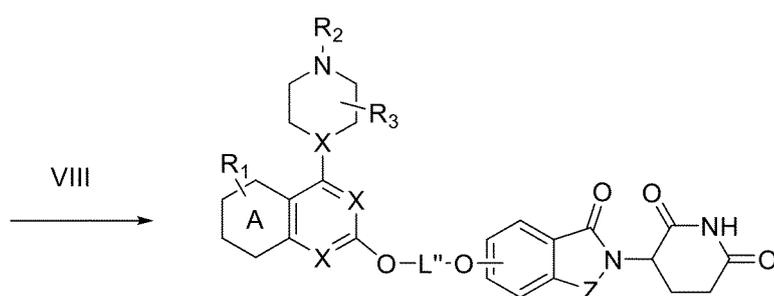
【化352】

スキーム18。



LVIII

10



LIX

20

【1152】

あるいは、式LIVの化合物は、ジクロロメタン中のp - トルエンシルホニルクロリド、トリエチルアミンおよびN, N - ジメチルアミノピリジンなどの好適な試薬を用いた処理によって、式LVIIIの化合物に変換され得る。

【1153】

本明細書では、

30

【1154】

【化353】



【1155】

、R₁、R₂、R₃およびL''は、スキーム17でLIVについて定義される通りであり、LGは、例えば、p - トルエンシルホネートである。次いで、式LVIIIの化合物を、求核性置換に適した条件下、例えば、50 でN, N - ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムで、式LVIIIの化合物と反応させ、式LIXの化合物を得ることができる。ここで、Zは、C = Oである。

40

【1156】

R₂が保護基である場合、保護基は、R₂がt - ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式LIXの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 78、またはN, N - ジメチルホルムアミド中、室温での2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる

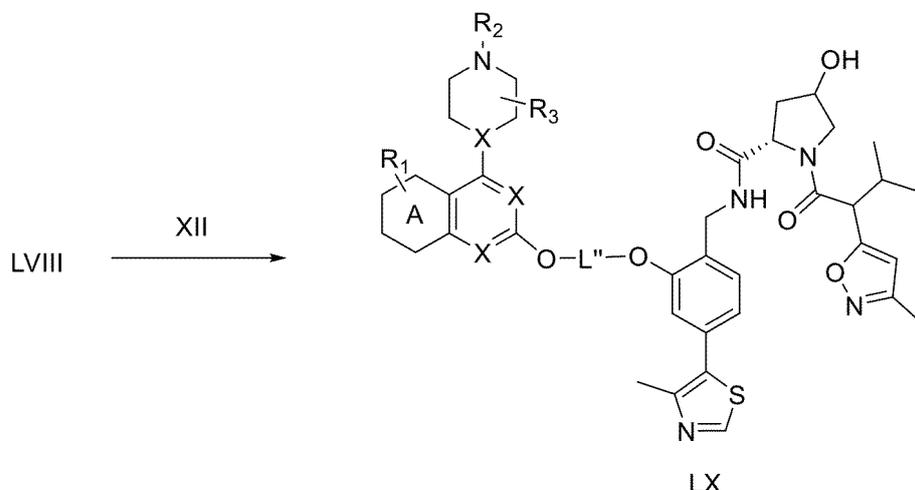
50

。あるいは、 R_2 が H であるこの化合物は、次いで、尿素形成のための条件下で、式 LIX の異なる化合物に変換され得る。このような尿素形成のための代表的な条件としては、限定されないが、室温での N, N - ジメチルホルムアミド中のイソシアナトトリメチルシランおよびトリエチルアミンが挙げられる。

【 1 1 5 7 】

【 化 3 5 4 】

スキーム 19。



10

20

【 1 1 5 8 】

あるいは、式 LVIII の化合物は、アルキル化反応に好適な条件下、例えば、80 で N, N - ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムで、式 XII の化合物を用いて処理することによって、式 LX の化合物に変換され得る。

【 1 1 5 9 】

本明細書では、

【 1 1 6 0 】

【 化 3 5 5 】



30

【 1 1 6 1 】

、 R_1 、 R_2 、 R_3 および L'' は、スキーム 17 で LIV について定義される通りである。

【 1 1 6 2 】

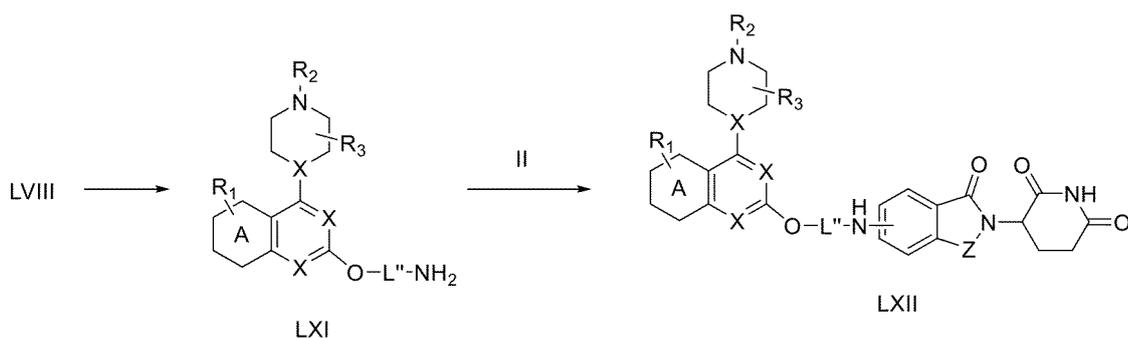
R_2 が保護基である場合、保護基は、 R_2 が t - ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、 R_2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 LX の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 78、または N, N - ジメチルホルムアミド中、室温での 2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。あるいは、 R_2 が H であるこの化合物は、次いで、尿素形成のための条件下で、式 LX の異なる化合物に変換され得る。このような尿素形成のための代表的な条件としては、限定されないが、室温での N, N - ジメチルホルムアミド中のイソシアナトトリメチルシランおよびトリエチルアミンが挙げられる。

40

【 1 1 6 3 】

【化 3 5 6】

スキーム 20。



10

【 1 1 6 4】

あるいは、式 L V I I I の化合物は、80 で N, N - ジメチルホルムアミド中のフタリイミドカリウム塩などのアンモニア当量での処理、次いで、例えば、70 でエタノール中のヒドラジン水和物を用いた処理によって、式 L X I の化合物に変換され得る。

【 1 1 6 5】

本明細書では、

【 1 1 6 6】

【化 3 5 7】

20



【 1 1 6 7】

、R₁、R₂、R₃ および L'' は、スキーム 17 で L I V について定義される通りである。

【 1 1 6 8】

次いで、式 L X I の化合物を、求核性芳香族置換に好適な条件下、例えば、90 でジメチルスルホキシド中のジイソプロピルエチルアミンで、式 I I の化合物と反応させて、式 L X I I の化合物を得ることができる。ここで、Z は、C = O である。

30

【 1 1 6 9】

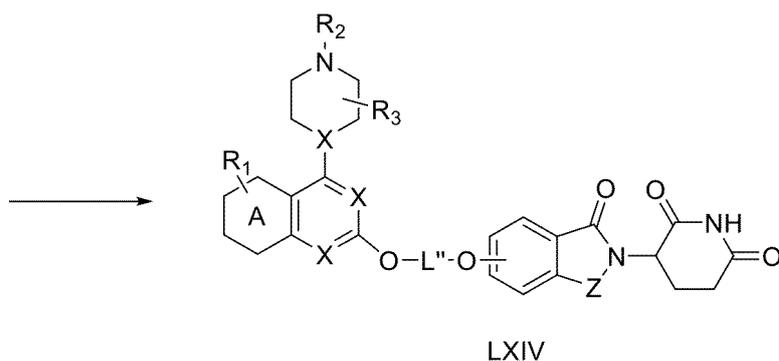
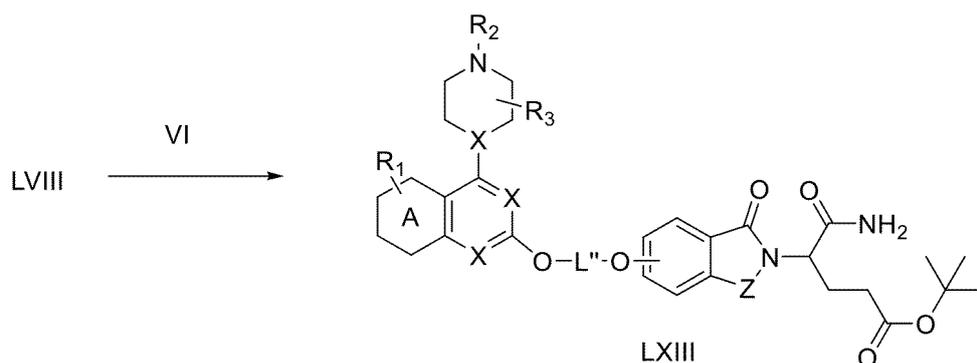
R₂ が保護基である場合、保護基は、R₂ が t - ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸などの好適な条件で除去され得る。次いで、R₂ が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 L X I I の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタン、- 78、または N, N - ジメチルホルムアミド中、室温での 2, 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1 - [ビス(ジメチルアミノ)メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5 - b]ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。あるいは、R₂ が H であるこの化合物は、次いで、尿素形成のための条件下で、式 L X I I の異なる化合物に変換され得る。このような尿素形成のための代表的な条件としては、限定されないが、室温での N, N - ジメチルホルムアミド中のイソシアナトトリメチルシランおよびトリエチルアミンが挙げられる。

40

【 1 1 7 0】

【化 3 5 8】

スキーム 2 1。



【 1 1 7 1】

あるいは、式 L V I I I の化合物を式 V I の化合物と反応させて、求核置換に好適な条件下、例えば、8 0 での N , N - ジメチルホルムアミド中の炭酸カリウムで、式 L X I I の化合物を調製してもよい。

【 1 1 7 2】

本明細書では、

【 1 1 7 3】

【化 3 5 9】



30

【 1 1 7 4】

、 R ₁、 R ₂、 R ₃ および L " は、スキーム 1 7 で L I V について定義される通りであり、 Z は C H ₂ である。

【 1 1 7 5】

次いで、式 L X I I I の化合物を試薬で処理して、 R ₂ が t - ブトキシカルボニルである場合、例えば、環流状態でアセトニトリル中、ベンゼンスルホン酸で、イミド環閉鎖および R ₂ の同時除去を行ってもよい。 R ₂ が L V I I I 中の t - ブトキシカルボニルである場合、 R ₂ は、 L X I V 中の H となる。次いで、 R ₂ が H であるこの化合物 L X I V は、アミドカップリングのための条件下で、式 L X I V の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、 2 , 6 - ルチジン、ジクロロメタン、 - 7 8 、または N , N - ジメチルホルムアミド中、室温での 2 , 2 - ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、 1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。あるいは、 R ₂ が H であるこの化合物は、次いで、尿素形成のための条件下で、式 L X I V の異なる化合物に変換され得る。このような尿素形成のための代表的な条件としては、限定されないが、室温での N , N - ジメチルホルムアミド中のイソシアナトトリメチルシランおよびト

40

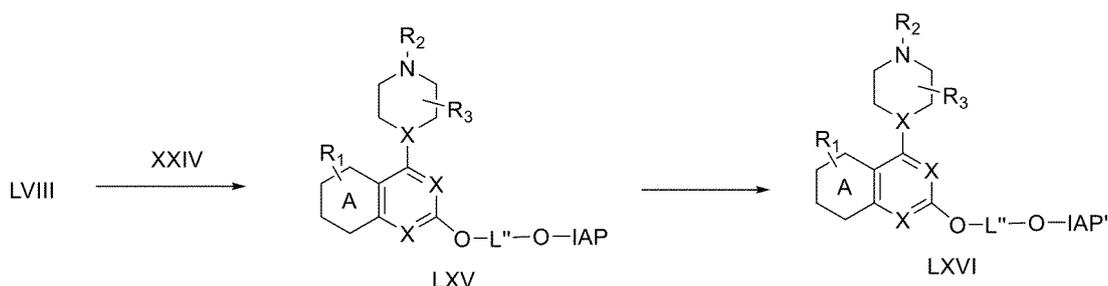
50

リエチルアミンが挙げられる。

【1176】

【化360】

スキーム22。



10

【1177】

あるいは、式LVIIIの化合物は、アルキル化反応に好適な条件下、例えば、80でアセトニトリル中の炭酸カリウムで、式XXIVの化合物を用いて処理することによって、式LXVの化合物に変換され得る。

【1178】

本明細書では、

【1179】

【化361】

20



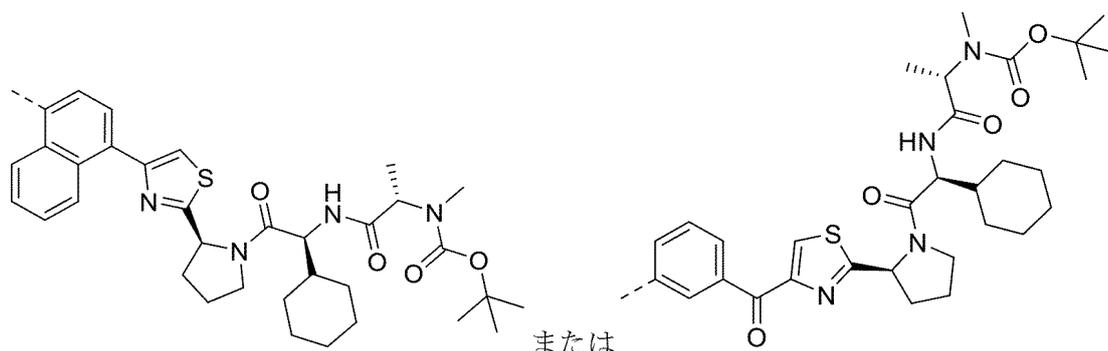
【1180】

、 R_1 、 R_2 、 R_3 および L'' は、スキーム17でLIVについて定義される通りであり、IAPは、以下のいずれかである。

【1181】

【化362】

30



【1182】

R_2 が保護基である場合、保護基は、適切な条件、例えば、 R_2 がベンジルオキシカルボニルである場合の H_2 、メタノール中の炭素上パラジウムを用いて除去され得る。次いで、 R_2 がHであるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式LXVIの異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、またはN,N-ジメチルホルムアミド中、室温での2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

40

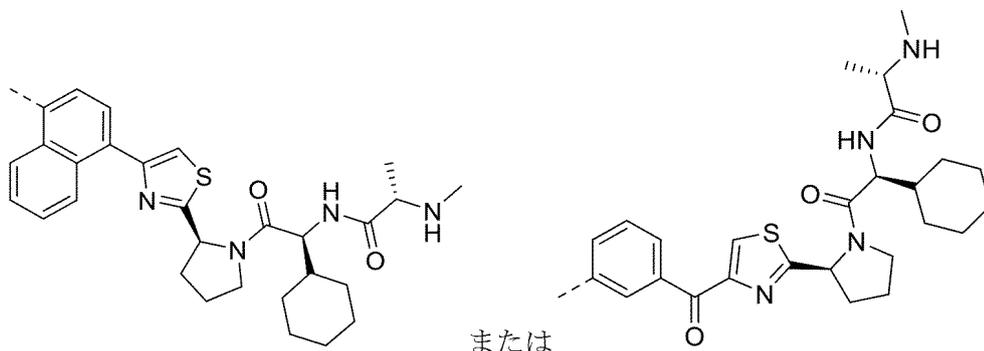
【1183】

50

式 L X V の化合物は、その後、*t*-ブトキシカルボニル保護基の除去に適した試薬、例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸を用いた処理によって、式 L X V I の化合物に変換され得る。本明細書では、I A P ' は、以下のいずれかである。

【 1 1 8 4 】

【化 3 6 3】

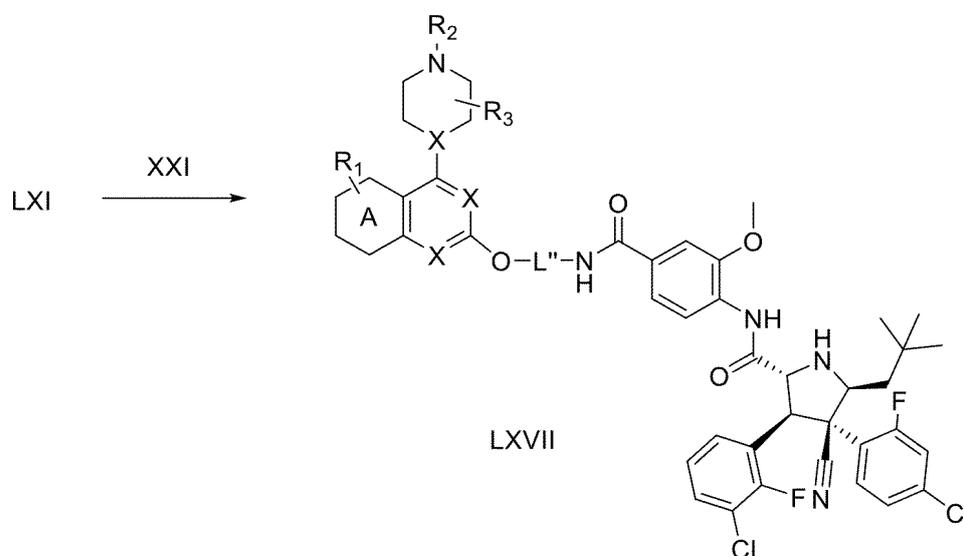


10

【 1 1 8 5 】

【化 3 6 4】

スキーム 23。



20

30

【 1 1 8 6 】

あるいは、式 L X I の化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、*N,N*-ジメチルホルムアミド中の *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、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールおよびジイソプロピルエチルアミンで、式 X X I の化合物と反応させて、式 L X V I I の化合物を得ることもできる。

【 1 1 8 7 】

本明細書では、

40

【 1 1 8 8 】

【化 3 6 5】



【 1 1 8 9 】

R_1 、 R_2 、 R_3 および L'' は、スキーム 17 で L I V について定義される通りである。

【 1 1 9 0 】

R_2 が保護基である場合、保護基は、適切な条件、例えば、 R_2 がベンジルオキシカル

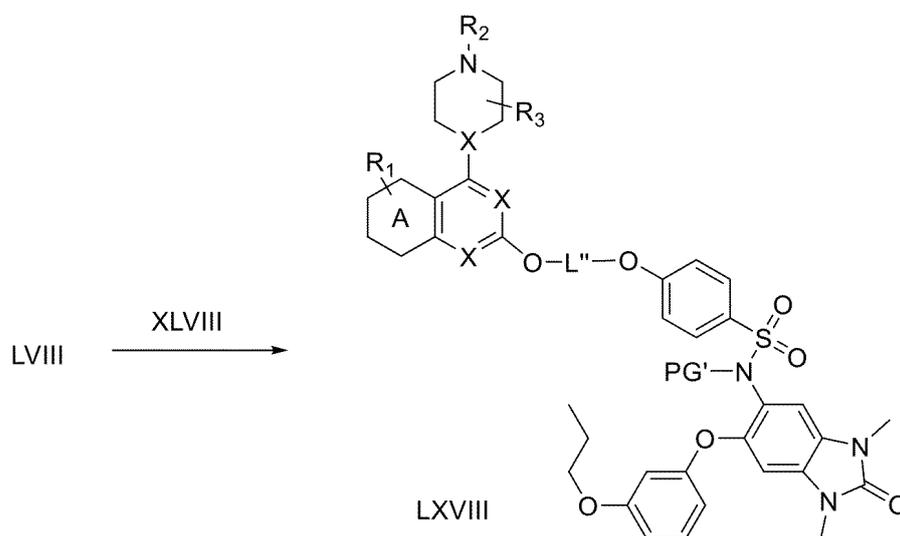
50

ポニルである場合の H_2 、メタノール中の炭素上パラジウムを用いて除去され得る。次いで、 R_2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 LXVII の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、または N,N-ジメチルホルムアミド中、室温での 2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【1191】

【化366】

スキーム24。



【1192】

あるいは、式 LVIII の化合物は、アルキル化反応に好適な条件下、例えば、80 でアセトニトリル中の炭酸カリウムで、式 XLVII の化合物を用いて処理することによって、式 LXVIII の化合物に変換され得る。

【1193】

本明細書では、

【1194】

【化367】



【1195】

R_1 、 R_2 、 R_3 および L'' は、スキーム17でLIVについて定義される通りであり、 PG' は、スキーム16で定義される通りである。 R_2 が保護基である場合、保護基は、適切な条件、例えば、1,4-ジオキサン中の塩化水素を用いて除去され得る。 PG' が 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルである場合、 PG' は、これらの条件下で H になる。次いで、 PG' および R_2 が H であるこの化合物は、アミドカップリングのための条件下で、式 LXVIII の異なる化合物に変換され得る。このようなアミド形成の代表的な条件としては、限定されないが、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタン、-78、または N,N-ジメチルホルムアミド中、室温での 2,2-ジヒドロキシ酢酸などのカルボン酸、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェートおよびジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。

【1196】

10

20

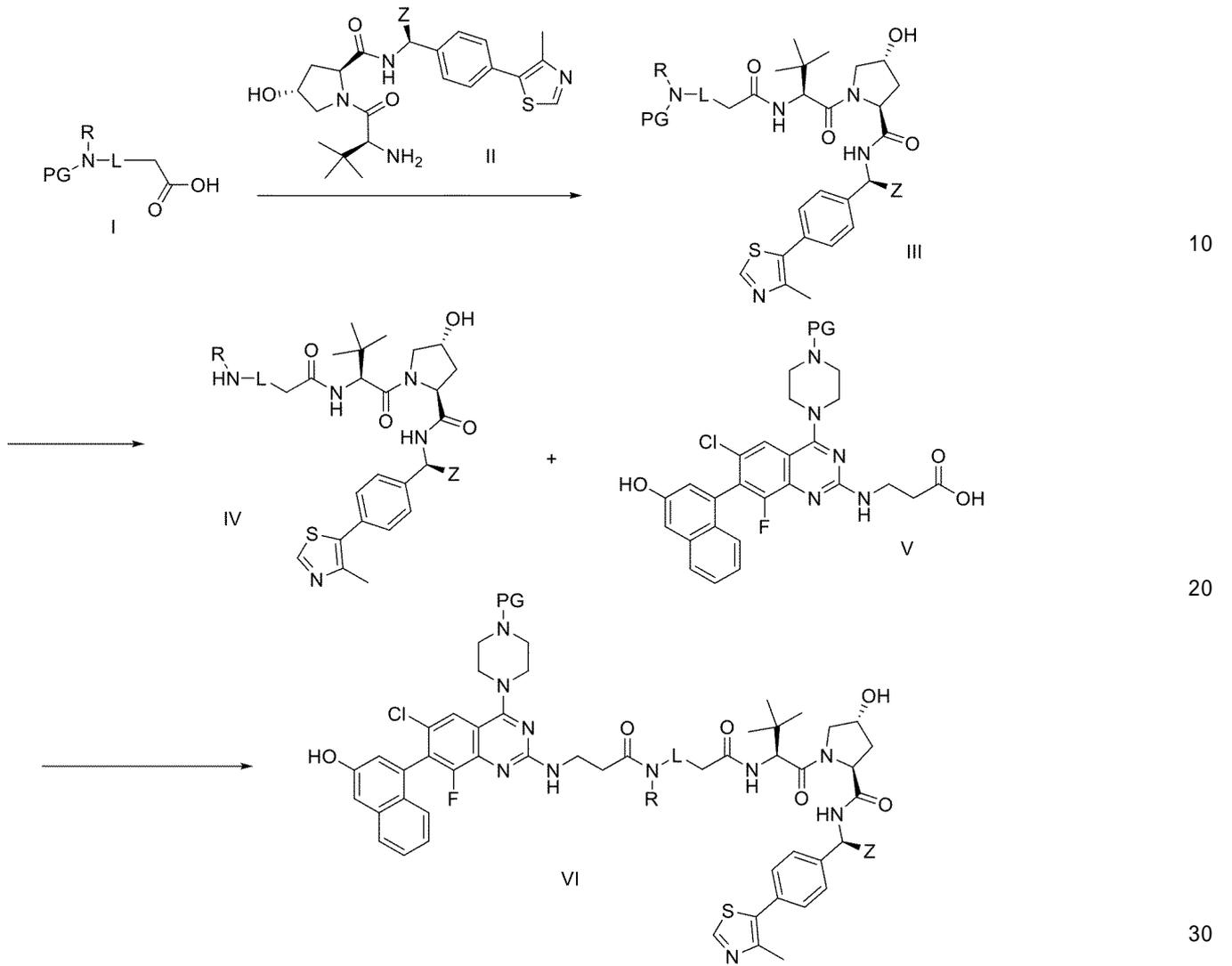
30

40

50

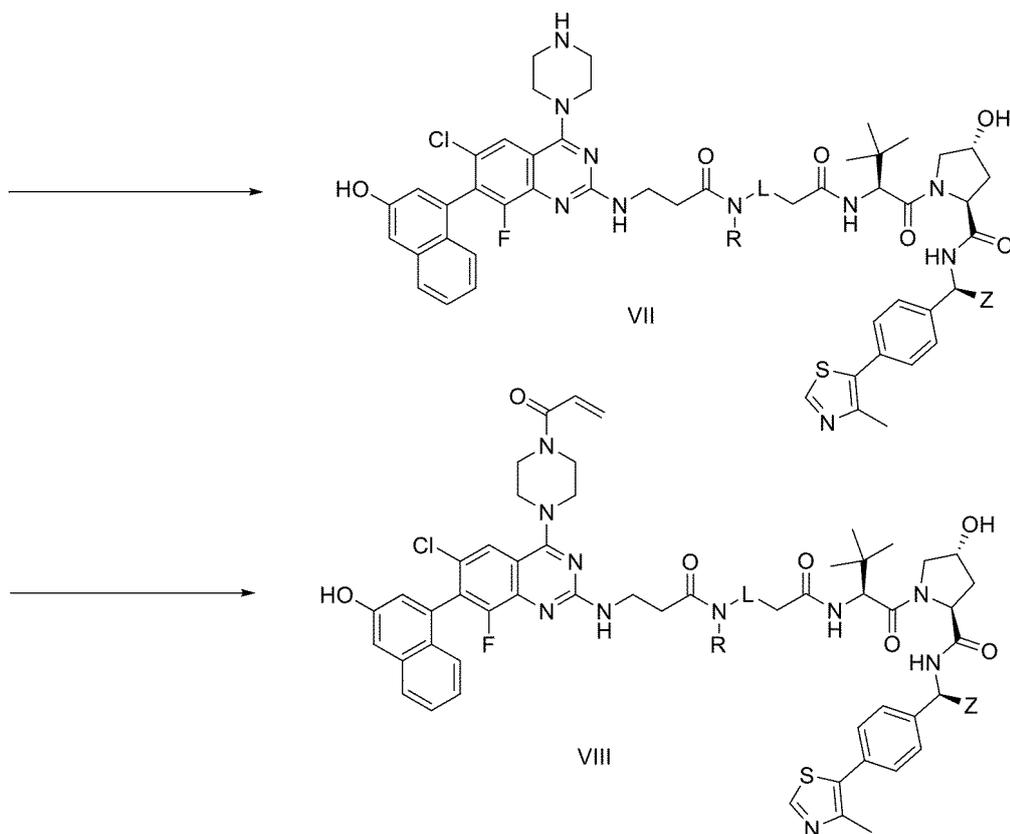
【化368-1】

一般的な合成スキーム1。



【1197】

【化 3 6 8 - 2】



10

20

【 1 1 9 8】

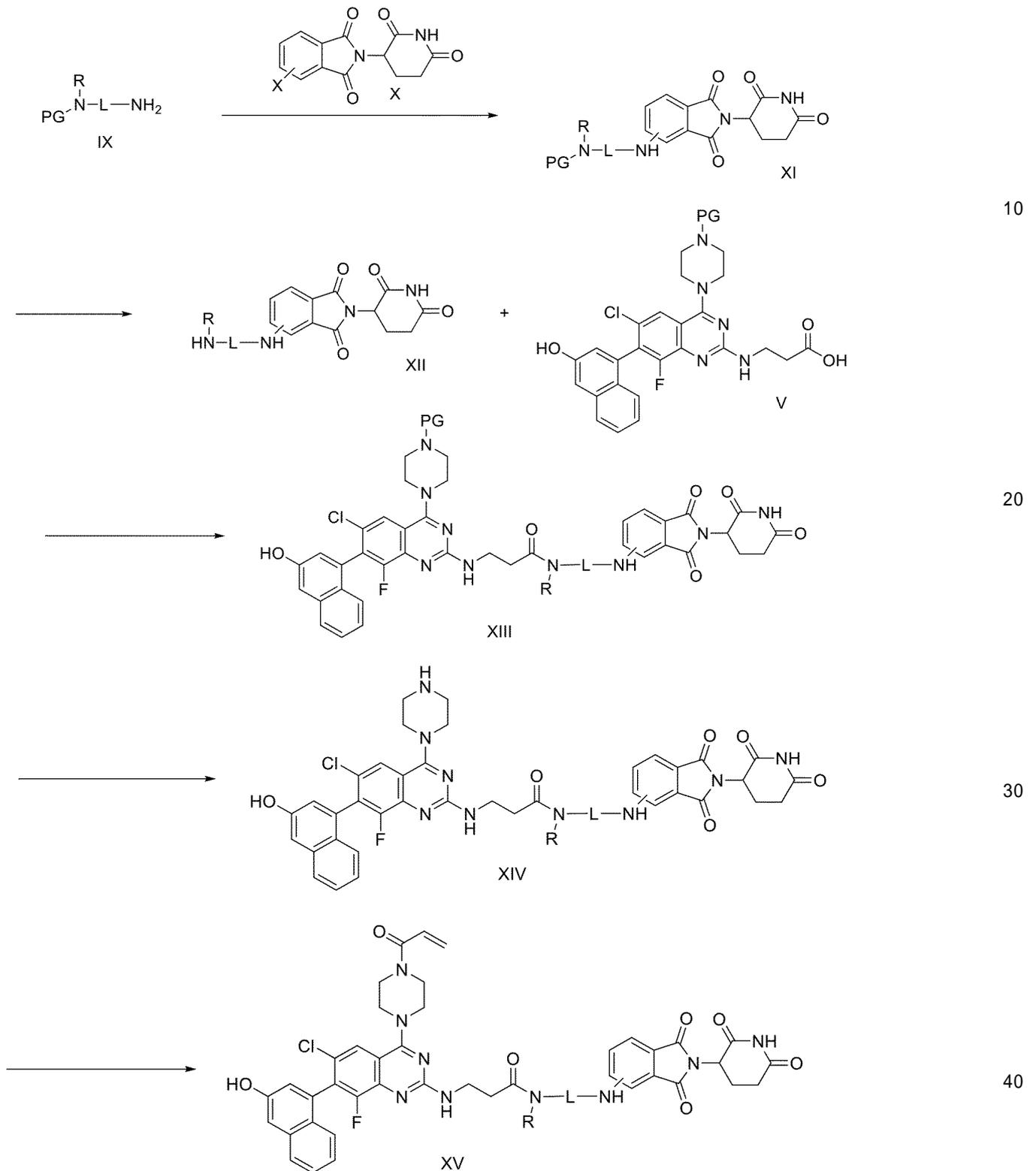
式 I の化合物（当業者に既知の標準的な反応技法を使用して市販または容易に調製される）を、アミド形成条件下、例えば、HOBt、EDCI、DIEAなどの好適な塩基およびDMFなどの好適な溶媒を用いて反応させ、式 I I I の化合物を生成してもよい。PGは、好適な保護基、例えばtert-ブトキシカルボニルであり、Rは、Hまたは任意の置換基、例えば、メチルであり、Zは、任意の置換基、例えば、H、メチルまたはヒドロキシメチルである。式 I I I の化合物は、保護基の除去に好適な条件、例えば、PGがtert-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中の1,4-ジオキサン中の塩化水素を用い、式 I V の化合物に変換され得る。次いで、式 I V の化合物を、例えば、IおよびIIをI I Iに変換するために使用される条件に類似するアミドカップリング条件下で式 V の化合物と反応させて、式 V I の化合物を生成してもよい。次いで、化合物 V I は、好適な保護基除去条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で、化合物 V I I に変換され得る。化合物 V I I は、アミド形成条件下、例えば、塩化アクリロイル、2,6-ルチジン、ジクロロメタンで、式 V I I I の化合物に変換され得る。

30

【 1 1 9 9】

【化 3 6 9】

一般的な合成スキーム 2。



10

20

30

40

【1200】

式 IX の化合物を、式 X の化合物と反応させ、式 XI の化合物を提供してもよく、式中、X は、フッ素または塩素などの好適な脱離基であり、PG は、好適な保護基、例えば、tert-ブトキシカルボニルであり、R は、H または任意の置換基、例えば、メチルであり、反応条件は、求核性芳香族置換のための反応条件、例えば、DIEA、DMSO、80 °C である。式 XI の化合物は、保護基の除去に好適な条件、例えば、PG が tert-ブトキシカルボニルである場合のジクロロメタン中の 1,4-ジオキサン中の塩化水素

50

を用い、式 X I I の化合物に変換され得る。次いで、式 X I の化合物を、アミドカップリング条件下、例えば、H O B t、E D C I で、D I E A などの好適な塩基および D M F などの好適な溶媒を用い、式 V の化合物と反応させ、式 X I I I の化合物を生成してもよい。次いで、化合物 X I I I は、好適な保護基除去条件下、例えば、ジクロロメタン中のトリフルオロ酢酸で、化合物 X I V に変換され得る。化合物 X I V は、アミド形成条件下、例えば、塩化アクリロイル、2, 6 - ルチジン、ジクロロメタンで、式 X V の化合物に変換され得る。

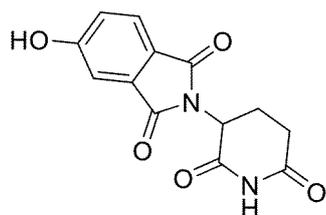
【 1 2 0 1 】

2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオンの例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - ヒドロキシイソインドリン - 1 , 3 - ジオンの調製

【 1 2 0 2 】

【 化 3 7 0 】



10

20

【 1 2 0 3 】

3 - アミノピペリジン - 2 , 6 - ジオン (4 . 1 g、2 4 . 7 m m o l、1 . 5 0 当量、H C l 塩) の酢酸 (4 5 m L) 溶液を酢酸ナトリウム (4 . 1 g、4 9 . 4 m m o l、3 . 0 0 当量) と共に投入し、次いで、混合物を 2 5 度で 1 時間攪拌した。次いで、4 - ヒドロキシフタル酸 (3 . 0 g、1 6 . 5 m m o l、1 . 0 0 当量) を混合物に添加し、1 2 0 度まで加熱し、さらに 1 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次いで、水 (2 0 m L) に注ぎ入れ、次いで、濾過した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 5 0 : 1 ~ 1 0 : 1) によって精製し、2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (3 . 9 g、1 4 . 3 m m o l、収率 8 6 %) を無色の固体として得た。L C / M S (E S I) m / z : 2 7 5 [M + 1] ⁺; ¹ H - N M R (4 0 0 M H z、C D C l ₃) 1 1 . 1 9 - 1 0 . 9 4 (m、2 H)、7 . 7 5 (d、J = 8 . 0 H z、1 H)、7 . 2 0 - 7 . 0 8 (m、2 H)、5 . 0 8 (d d、J = 5 . 2、1 2 . 8 H z、1 H)、3 . 3 4 (b r s、1 H)、2 . 9 5 - 2 . 8 1 (m、1 H)、2 . 6 4 - 2 . 5 5 (m、1 H)、2 . 0 8 - 1 . 9 8 (m、1 H)。

30

【 1 2 0 4 】

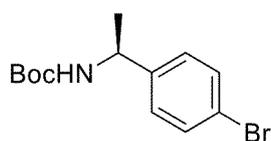
(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の例示的な合成

工程 1 : t e r t - ブチル (S) - (1 - (4 - プロモフェニル) エチル) カルバメートの調製

40

【 1 2 0 5 】

【 化 3 7 1 】



【 1 2 0 6 】

2 5 0 m L の丸底フラスコに、ジクロロメタン (1 0 0 m L) 中の (1 S) - 1 - (4 - プロモフェニル) エタン - 1 - アミン (1 0 . 0 g、4 9 . 9 8 m m o l、1 . 0 0 当

50

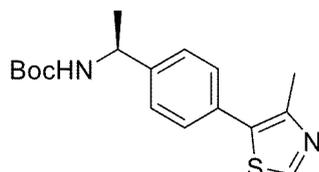
量)、トリエチルアミン(10.0g、99.01mmol、2.00当量)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(13.0g、59.63mmol、1.20当量)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)を有するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、15.0gのtert-ブチル N-[(1S)-1-(4-プロモフェニル)エチル]カルバメートを白色の固体として得た。

【1207】

工程2: tert-ブチル(S)-(1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバメートの調製

【1208】

【化372】



【1209】

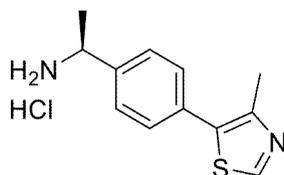
窒素の不活性雰囲気中でパージし、維持した250mLの丸底フラスコに、tert-ブチル N-[(1S)-1-(4-プロモフェニル)エチル]カルバメート(15.0g、49.97mmol、1.00当量)のN,N-ジメチルアセトアミド(100mL)溶液、4-メチル-1,3-チアゾール(9.9g、99.84mmol、2.00当量)、酢酸カリウム(9.8g、99.86mmol、2.00当量)、酢酸パラジウム(II)(112.5mg、0.50mmol、0.01当量)を入れた。得られた溶液を120で2時間攪拌した。反応混合物を、水(500mL)を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル(200mL×3)で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:5)を有するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、7.5g(47%)のtert-ブチル N-[(1S)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバメートが白色固体として得られた。LC/MS(ESI) m/z: 319.13[M+Na]⁺。

【1210】

工程3: (S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩の調製

【1211】

【化373】



【1212】

100mLの丸底フラスコに、tert-ブチル N-[(1S)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバメート(7.5g、23.55mmol、1.00当量)のメタノール(20mL)溶液を入れ、塩化水素(ガス)を室温でパブリングした。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、4.4g(86%)の(1S)-1-[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-アミンが白色固体として得られた。

【1213】

工程4: tert-ブチル(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(

10

20

30

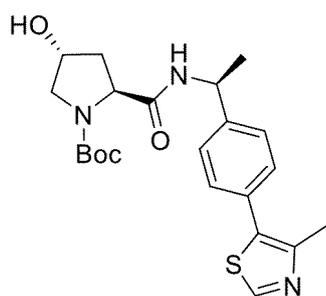
40

50

4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン
- 1 - カルボキシレートの調製

【1214】

【化374】



10

【1215】

100 lの丸底フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (4.7 g、20.32 mmol、1.00 当量)、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (7.8 g、60.35 mmol、3.00 当量)、o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (11.5 g、30.26 mmol、1.50 当量)、(1S) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エタン - 1 - アミン (4.4 g、20.15 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) を添加することによってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出し、有機層を合わせ、減圧下でオープン中で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) を有するシリカゲルカラム上に適用した。これによって、5.0 g (57%) の tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシレートが黄色固体として得られた。LC / MS (ESI) m / z : 432.15 [M + 1]⁺。

20

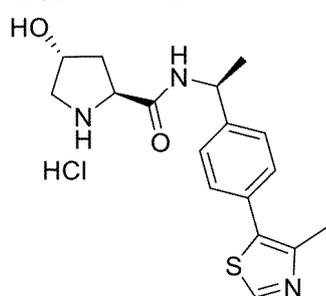
【1216】

工程5 : (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【1217】

【化375】



40

【1218】

500 mLの丸底フラスコに、tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (5.0 g、11.59 mmol、1.00 当量) のメタノール (200 mL) 溶液を入れ、次いで、この反応混合物に、塩化水素 (ガス) を室温で2時間バブリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。これによって、3.2 g (83%) の (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピ

50

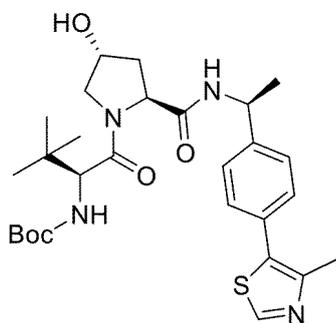
ロリジン - 2 - カルボキサミドが赤色固体として得られた。

【 1 2 1 9 】

工程 6 : *Tert* - ブチル ((*S*) - 1 - ((*2S* , *4R*) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((*S*) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) カルバメートの調製

【 1 2 2 0 】

【 化 3 7 6 】



10

【 1 2 2 1 】

25 mL の丸底フラスコに、*N,N* - ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の (*2S*) - 2 - [(*tert* - ブトキシ) カルボニル] アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 (2 . 0 g 、 8 . 6 5 mmol 、 0 . 9 9 当量) を入れた。 *N* - エチル - *N* - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (3 . 4 g 、 3 . 0 0 当量) 、 *o* - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - *N,N,N',N'* - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (5 . 0 g 、 1 . 5 0 当量) 、 (*2S* , *4R*) - 4 - ヒドロキシ - *N* - [(*1S*) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (3 . 2 g 、 8 . 7 0 mmol 、 1 . 0 0 当量) 。得られた溶液を室温で 12 時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し (60 mL × 3) 、水で洗浄した (100 mL × 2) 。有機層を合わせ、乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 3) を有するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、4 . 0 g (84 %) の *tert* - ブチル *N* - [(*2S*) - 1 - [(*2S* , *4R*) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(*1S*) - 1 - [4 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - イル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル] カルバメートが黄色固体として得られた。 LC / MS (ESI) *m/z* : 545 . 30 [*M* + 1] ⁺ 。

20

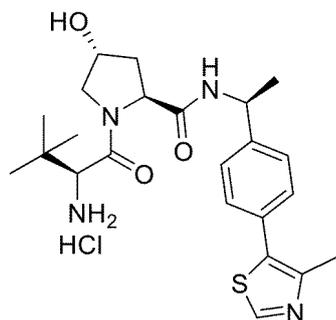
30

【 1 2 2 2 】

工程 7 : (*2S* , *4R*) - 1 - ((*S*) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - *N* - ((*S*) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【 1 2 2 3 】

【 化 3 7 7 】



40

【 1 2 2 4 】

50

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル N-[(2S)-1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[(1S)-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-イル]-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル]カルバメート(4.0 g、7.34 mmol、1.00当量)のメタノール(30 mL)溶液を入れ、次いで、この反応混合物に、塩化水素(ガス)を室温で2時間バブリングした。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、3.5 gの(2S, 4R)-1-[(2S)-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩が黄色固体として得られた。LC/MS (ESI) m/z: 445.05 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.99 (s、1H)、8.57-8.55 (d、J = 7.8 Hz、1H)、8.01 (b、3H)、7.46-7.43 (d、J = 8.4 Hz、2H)、7.39-7.37 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.98-4.90 (m、1H)、4.57-4.51 (m、1H)、4.34 (b、1H)、3.94-3.92 (m、1H)、3.69-3.66 (m、1H)、3.53-3.49 (m、1H)、2.52 (s、3H)、2.10-2.07 (m、1H)、1.83-1.81 (m、1H)、1.40-1.30 (m、3H)、1.03 (s、9H)。

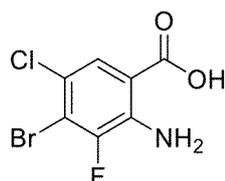
【1225】

3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸の例示的な合成

工程1: 2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸の調製

【1226】

【化378】



【1227】

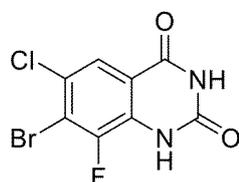
2-アミノ-4-ブロモ-3-フルオロ安息香酸(9.0 g、38.5 mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(180 mL)溶液に、N-クロロスクシンイミド(6.2 g、46.2 mmol)を添加し、70℃で一晩撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を水(100 mL)に注ぎ入れた。沈殿物を濾過によって集め、フィルターケーキを水で洗浄し、真空乾燥させて、2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸(9.0 g、87%)を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 268.0 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 6.90 (br、2H)、7.69 (d、J = 2.0 Hz、1H)。

【1228】

工程2: 7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2, 4(1H, 3H)-ジオンの調製

【1229】

【化379】



【1230】

2-アミノ-4-ブロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸(2.0 g、7.5 mmol)

10

20

30

40

50

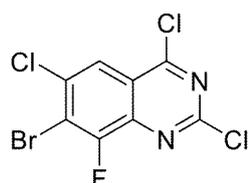
o 1) および尿素 (2.2 g、37.3 mmol) の混合物を室温で均一に混合し、240 で2時間攪拌した。100 まで冷却した後、水 (30 mL) をに添加し、得られた混合物を100 で30分間攪拌した。沈殿物を濾過によって集め、フィルターケーキを沸騰水で3回洗浄し、真空乾燥させて、7-プロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン (2.1 g、95%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 293.6 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 7.82 (d、J = 1.6 Hz、1H)、11.65 (br、2H)

【1231】

工程3: 7-プロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリンの調製

【1232】

【化380】



【1233】

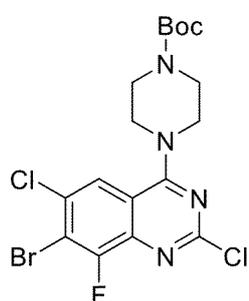
オキシ塩化リン (7.5 mL) 中の7-プロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン (500 mg、1.7 mmol) の懸濁物に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (550 mg、4.3 mmol) を添加し、一晚還流させた。揮発物を減圧下で蒸発させて、残渣を得て、これを、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中2%酢酸エチル) によって精製して、7-プロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (400 mg、71%) を黄色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.21 (d、J = 2.0 Hz、1H)。

【1234】

工程4: tert-ブチル 4-(7-プロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1235】

【化381】



【1236】

7-プロモ-2,4,6-トリクロロ-8-フルオロキナゾリン (400 mg、1.2 mmol) およびトリエチルアミン (364 mg、3.6 mmol) の1,4-ジオキサン (6 mL) 溶液に、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (236 mg、1.27 mmol) を室温で添加し、50 で30分間攪拌した。反応混合物を、水 (15 mL) でクエンチし、ジクロロメタン (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中3%-30%酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert-ブチル 4-(7-プロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (520 mg、90%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 479.

10

20

30

40

50

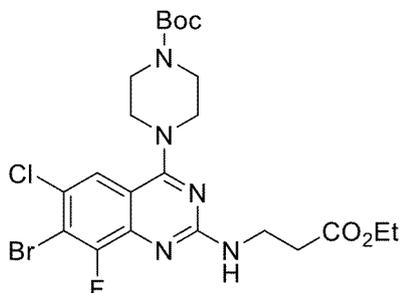
0 / 4 8 1 . 0 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 . 5 0 (s , 9 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 2 (m , 4 H) , 3 . 9 4 - 3 . 8 5 (m , 4 H) , 7 . 7 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 。

【 1 2 3 7 】

工程 5 : tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 2 3 8 】

【 化 3 8 2 】



10

【 1 2 3 9 】

tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g , 0 . 2 m m o l) のイソプロパノール (3 m L) 溶液に、3 - アミノプロパン酸エチル塩酸塩 (9 1 . 8 m g , 0 . 6 m m o l) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (7 8 m g , 0 . 6 m m o l) を添加し、20 時間還流させた。反応混合物を、酢酸エチル (2 0 m l) と水 (1 0 m l) との間で分配した。有機層を集め、水層を酢酸エチル (1 5 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ヘキサン中 1 0 % - 5 0 % 酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (9 5 m g , 8 1 %) を無色油状物として得た。¹ H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃)

20

30

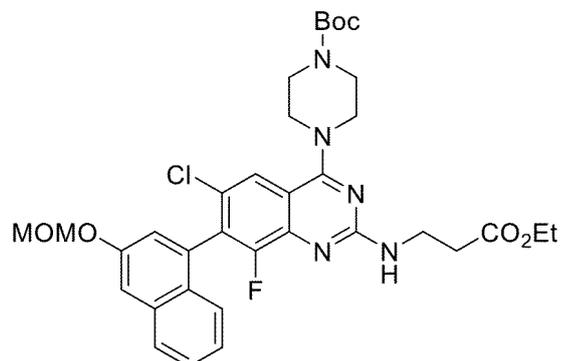
1 . 2 7 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) , 1 . 4 9 (s , 9 H) , 2 . 6 0 - 2 . 7 0 (m , 2 H) , 3 . 5 5 - 3 . 7 0 (m , 8 H) , 3 . 8 4 - 3 . 7 5 (m , 2 H) , 4 . 1 6 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 5 . 6 7 (b r , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 。

【 1 2 4 0 】

工程 6 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 2 4 1 】

【 化 3 8 3 】



40

50

【1242】

1, 4 - ジオキサン (16.5 mL) および水 (4 mL) 中の *tert* - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (820 mg、1.46 mmol) の溶液に、窒素雰囲気下、室温で 2 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (550 mg、1.75 mmol)、炭酸ナトリウム (387 mg、3.65 mmol) および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセンパラジウム(II) 二塩化物 (110 mg、0.15 mmol) を添加し、混合物を窒素で 3 回脱気した。得られた混合物を 2 時間還流させた。反応混合物を、酢酸エチル (30 mL) と水 (20 mL) とに分配し、有機層を集め、水層を酢酸エチル (20 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 10 - 33% 酢酸エチルで溶出) によって精製して、*tert* - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (940 mg、78%) を白色泡状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 668.4 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.51 (s, 9H)、2.67 (t, J = 6.0 Hz, 2H)、3.55 (s, 3H)、3.62 - 3.75 (m, 8H)、3.79 - 3.83 (m, 2H)、4.16 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、5.38 - 5.29 (m, 2H)、5.57 - 5.65 (m, 1H)、7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.30 - 7.26 (m, 1H)、7.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.49 - 7.42 (m, 1H)、7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H)。

10

20

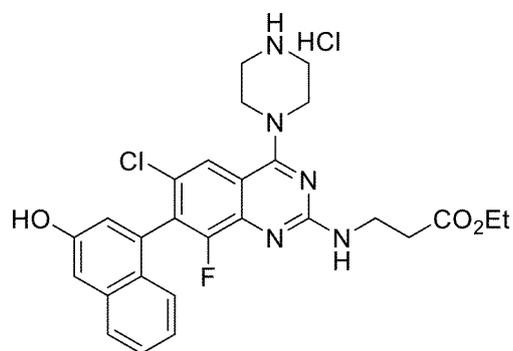
【1243】

工程 7: エチル 3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸塩酸塩の調製

【1244】

30

【化384】



40

【1245】

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - (メトキシメトキシ) ナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (940 mg、1.4 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液に、ジオキサン中の塩化水素 (10 mL、4 M) を室温で添加し、一晩攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させて、エチル 3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸塩酸塩 (1.4 mmol) を得た。LC/MS (ESI) m/z : 524.4 [M + 1]⁺。

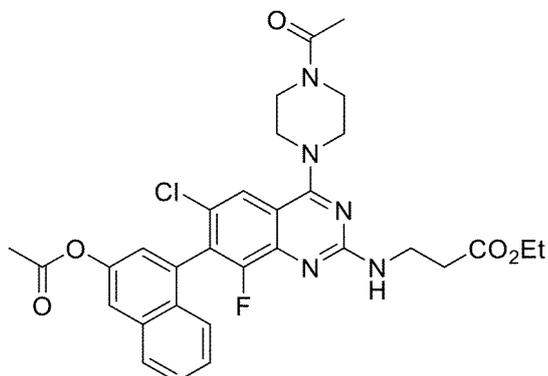
50

【1246】

工程8：エチル 3 - ((7 - (3 - アセトキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエートの調製

【1247】

【化385】



10

【1248】

ジクロロメタン (30 mL) 中のエチル 3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート塩酸塩 (1.4 mmol) の懸濁物に、トリエチルアミン (850 mg、8.4 mmol) および塩化アセチル (328 mg、4.2 mmol) を室温で添加し、1時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得て、残渣をシリカゲルカラム (ジクロロメタン中 2 % メタノールで溶出) によって精製して、エチル 3 - ((7 - (3 - アセトキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート (735 mg、2工程の収率 86 %) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 608.7 [M + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)

20

1.26 (t、J = 7.2 Hz、3 H)、2.18 (s、3 H)、2.36 (s、3 H)、2.67 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、3.66 - 3.88 (m、10 H)、4.17 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、5.64 (t、J = 5.2 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、7.43 - 7.36 (m、1 H)、7.45 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.49 - 7.53 (m、1 H)、7.66 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、7.73 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.89 (d、J = 8.2 Hz、1 H)。

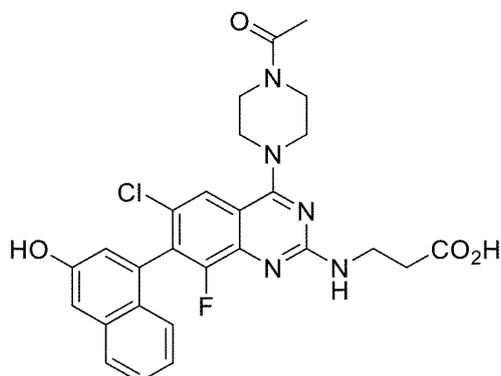
30

【1249】

工程9：3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノ酸の調製

【1250】

【化386】



40

50

【1251】

テトラヒドロフラン (6 mL) - 水 (2 mL) 中のエチル 3 - ((7 - (3 - アセトキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロキナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート (735 mg、1.2 mmol) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (241 mg、6.0 mmol) を室温で添加し、2時間撹拌した。混合物溶液を室温まで冷却し、希塩酸 (3 N) で pH 3 ~ 4 になるまで酸性化し、ジクロロメタン (10 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸を白色固体として得た (470 mg、78%)。LC / MS (ESI) m / z : 538.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 2.07 (s、3 H)、2.55 - 2.65 (m、2 H)、3.45 - 3.85 (m、8 H)、4.19 - 3.88 (m、2 H)、7.07 (s、1 H)、7.17 - 7.35 (m、3 H)、7.53 - 7.38 (m、1 H)、7.70 - 8.10 (m、2 H)、10.22 - 9.94 (m、1 H)、12.33 (br、1 H)。

10

【1252】

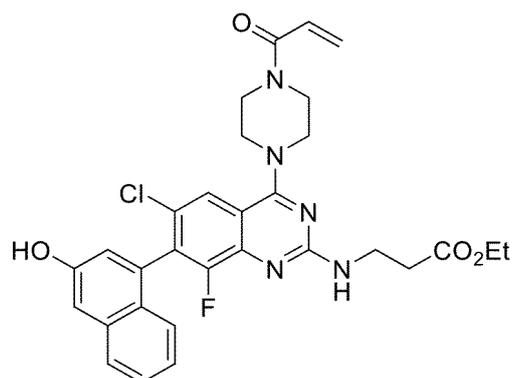
3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸の例示的な合成

20

工程 1 : エチル 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエートの調製

【1253】

【化387】



30

【1254】

エチル 3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸塩酸塩 (630 mg、1.12 mmol) およびトリエチルアミン (341 mg、3.36 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、塩化アクリロイル (166 mg、1.68 mmol) を 0 で添加し、室温で1時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) で 0 でクエンチし、ジクロロメタン (20 mL) で抽出した。有機層を集め、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 2 - 5% メタノールで溶出) によって精製して、エチル 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート (425 mg、66%) をオフホワイト固体として得た。

40

【1255】

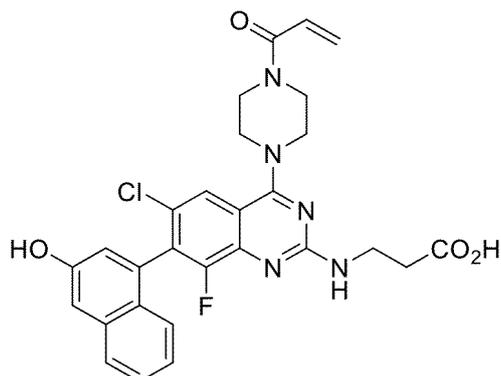
工程 2 : 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 -

50

フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸の調製

【 1 2 5 6 】

【 化 3 8 8 】



10

【 1 2 5 7 】

テトラヒドロフラン (4 m l) - 水 (1 m l) - メタノール (1 m l) 中のエチル 3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート エチル 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエート (4 2 5 m g 、 0 . 7 5 m m o l) および水酸化リチウム - 水和物 (6 3 m g 、 1 . 5 m m o l) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、希塩酸 (1 N) を用いて p H 6 ~ 7 に酸性化し、ジクロロメタン (1 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (4 0 0 m g 、 9 9 %) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 5 5 0 . 1 [M + 1] ⁺

20

【 1 2 5 8 】

2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11 - トリオキサ - 5 - アザトリデカン - 13 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートの例示的な合成

30

工程 1 : 2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【 1 2 5 9 】

【 化 3 8 9 】



【 1 2 6 0 】

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エタノール (5 . 0 0 g 、 3 3 . 2 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (1 . 5 9 g 、 8 . 3 2 m m o l 、 0 . 2 5 当量) の混合物に、トリエチルアミン (1 . 6 8 g 、 1 6 . 6 5 m m o l 、 2 . 3 m L 、 0 . 5 当量) を窒素下、25 で一度に添加した。混合物を 25 で 1 2 時間攪拌した。混合物をブライン (3 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 : 1) によって精製して、2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 7 2 g 、 5 . 6 5 m m o l 、 収率 1 7 %) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 3 2 7 . 0 [M + 2 3] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 8 1 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 7 . 3 5 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 4 . 2 2 - 4 . 1 5 (m 、 2 H) 、 3 . 7 9 - 3 . 6 7 (m 、

40

50

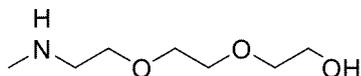
4 H)、3.67 - 3.56 (m、6 H)、2.46 (s、3 H)。

【1261】

工程2：2 - (2 - (2 - (メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エタン - 1 - オールの調製

【1262】

【化390】



【1263】

メタンアミン(41.27 g、398.65 mmol、50 mL、エタノール中の30%、24.27当量)を、2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート(5 g、16.43 mmol、1当量)に添加した。混合物を80 で12時間撹拌した。混合物を20 まで冷却し、真空中で濃縮した。2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エタノール(2.68 g、16.43 mmol)を無色油状物として得た。

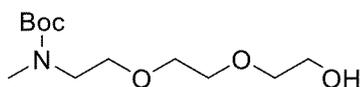
10

【1264】

工程3：tert - ブチル(2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エチル) (メチル)カルバメートの調製

【1265】

【化391】



20

【1266】

2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エタノール(2.68 g、16.43 mmol、1当量)およびジ - tert - ブチルジカーボネート(4.30 g、19.70 mmol、4.5 mL、1.2当量)のジクロロメタン(20 mL)溶液に、トリエチルアミン(3.32 g、32.84 mmol、4.5 mL、2当量)を添加した。混合物を20 で12時間撹拌した。混合物を、水(20 mL)を添加することによってクエンチし、水相を酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 3)によって精製して、tert - ブチル N - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル] - N - メチル - カルバメート(3.2 g、12.15 mmol、収率74%)を無色油状物として得た。¹H - NMR(400 MHz、CDCl₃) 3.70 - 3.80 (m、2 H)、3.54 - 3.70 (m、8 H)、3.41 (br s、2 H)、2.92 (s、3 H)、1.46 (s、9 H)。

30

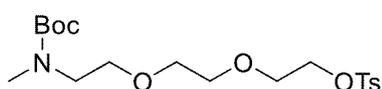
【1267】

工程4：2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11 - トリオキサ - 5 - アザトリデカン - 13 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

40

【1268】

【化392】



【1269】

tert - ブチル N - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エチル] - N - メチル - カルバメート(600 mg、2.28 mmol、1当量)およびトリエチルアミン(461 mg、4.56 mmol、0.6 mL、2当量)のジクロロメタン(5

50

mL) 溶液に、p-トルエンスルホニルクロリド (651 mg、3.42 mmol、1.5 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 3/1) によって精製して、2-[2-[2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (750 mg、1.80 mmol、収率 79%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 440.1 [M+23]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.81 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.35 (d、J = 8.0 Hz、2H)、4.19 - 4.15 (m、2H)、3.70 (t、J = 4.8 Hz、2H)、3.61 - 3.51 (m、6H)、3.38 (br s、2H)、2.90 (s、3H)、2.46 (s、3H)、1.45 (s、9H)。

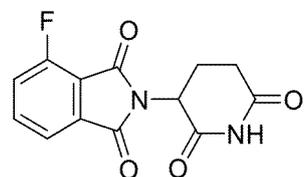
【1270】

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンの例示的な合成

工程 1: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンの調製

【1271】

【化393】



【1272】

酢酸 (150 mL) 中の 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (10.90 g、66.22 mmol、1.1 当量、塩酸塩) および 4-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン (10 g、60.20 mmol、1 当量) の混合物に、酢酸カリウム (18.32 g、186.63 mmol、3.1 当量) を窒素下、100 で一度に添加した。混合物を 100 で 16 時間攪拌した。混合物を 20 まで冷却し、減圧下、55 で濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL) および水 (30 mL) で粉砕し、ケーキを減圧下で集め、高真空下で乾燥させた。化合物 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン (8.9 g、32.22 mmol、収率 53%) を黒色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 11.15 (br s、1H)、7.95 (dt、J = 4.6、7.9 Hz、1H)、7.82 - 7.70 (m、2H)、5.17 (dd、J = 5.3、12.9 Hz、1H)、2.99 - 2.81 (m、1H)、2.66 - 2.52 (m、2H)、2.13 - 2.02 (m、1H)。

【1273】

(S)-3-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸の例示的な合成

工程 1: 3-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノールの調製

【1274】

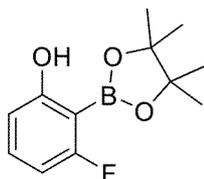
10

20

30

40

【化394】



【1275】

(2-フルオロ-6-メトキシ-フェニル)ボロン酸(10g、58.84mmol、1.0当量)のジクロロメタン(100mL)溶液に、三臭化ホウ素(44g、176.52mmol、3.0当量)を0で添加した。その後、混合物を0で0.5時間撹拌した。混合物を氷水(100mL)で0で希釈し、酢酸エチル(200mL×3)で抽出し、ブライン(200mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。テトラヒドロフラン(100mL)中の残渣に、2,3-ジメチルブタン-2,3-ジオール(13.91g、117.68mmol、2当量)を添加した。次いで、混合物を20で12時間撹拌した。次いで、混合物を濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカ(石油エーテル)によって精製した。3-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(6g、25.20mmol、収率42%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 8.37(s、1H)、7.36-7.28(m、1H)、6.69(d、J=8.4Hz、1H)、6.57(t、J=8.8Hz、1H)、1.40(s、12H)。

10

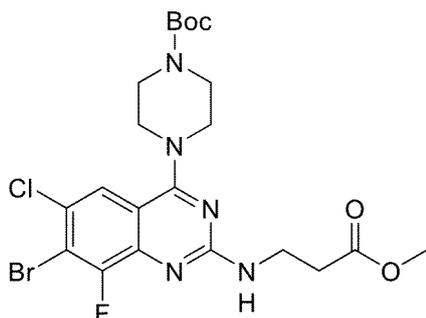
20

【1276】

工程2: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1277】

【化395】



30

【1278】

3-アミノプロパン酸メチル(16.57g、118.71mmol、3当量、塩酸塩)およびtert-ブチル 4-(7-ブロモ-2,6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(19g、39.57mmol、1当量)のイソプロパノール(600mL)中の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(25.57g、197.85mmol、34.46mL、5当量)を、窒素下、20で一度に添加した。混合物を95で12時間撹拌した。混合物を、20あむで冷却し、減圧下、45で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1、3/1)によって精製して、tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-[(3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(10.6g、19.38mmol、収率49%)を黄色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.75(s、1H)、7.65-7.32(m、1H)、3.64-3.52(m、10H)、3.34(s、3H)、2.66(br d、J=9.

40

50

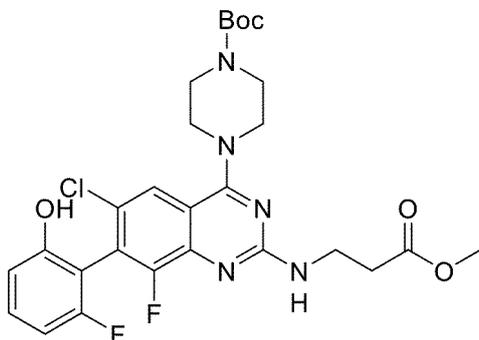
2 Hz、2 H)、1.43 (s、9 H)。

【1279】

工程3: tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1280】

【化396】



10

【1281】

tert-ブチル 4-[7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-[(3-メトキシ-3-オキソ-プロピル)アミノ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (6.8 g、12.44 mmol、1当量) および 3-フルオロ-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (7.43 g、31.21 mmol、2.51当量) のトルエン (140 mL) 溶液に、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム; ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジメトキシフェニル)フェニル]ホスファン (448 mg、0.62 mmol、0.05当量)、および リン酸カリウム (1.5 M、24.87 mL、3当量) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素を3回投入し、次いで、75 で30時間攪拌した。酢酸エチル (80 mL) および水 (100 mL) を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中0-100%酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-[(3-メトキシ-3-オキソ-プロピル)アミノ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (4.2 g、6.90 mmol、収率55%、純度95%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 578.2 [M+1]⁺。

20

30

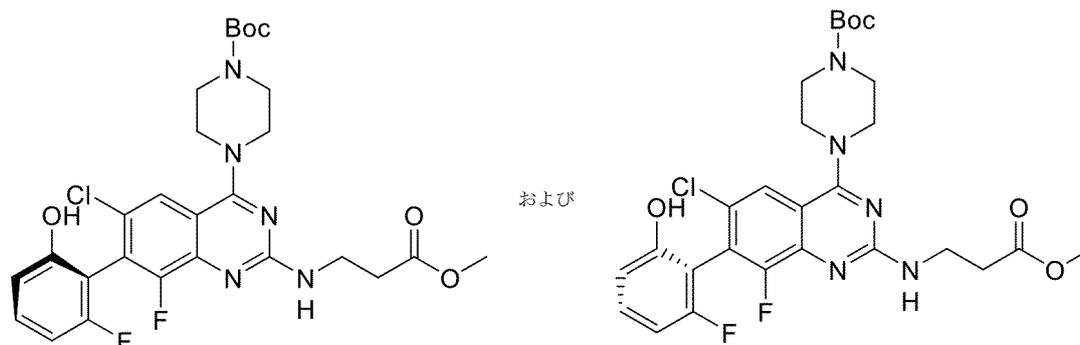
【1282】

工程4: tert-ブチル(S)-4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよび tert-ブチル(R)-4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-メトキシ-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【1283】

【化 3 9 7】



10

【 1 2 8 4】

tert-ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [(3 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピル) アミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5 g、 8 . 6 5 m m o l、 1 当量) を S F C によって分離した。tert-ブチル (S) - 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 8 g、 3 . 8 5 m m o l、 収率 8 9 %、 純度 9 3 %) を黄色固体として得た。tert-ブチル (R) - 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 5 g、 4 . 1 5 m m o l、 収率 9 6 %、 純度 9 6 %) を黄色固体として得た。

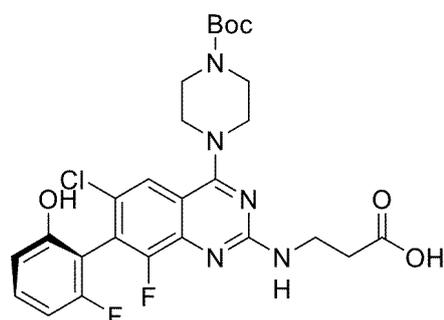
20

【 1 2 8 5】

工程 5 : tert-ブチル (S) - 3 - ((4 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸の調製

【 1 2 8 6】

【化 3 9 8】



30

【 1 2 8 7】

テトラヒドロフラン (1 2 m L) およびメタノール (1 2 m L) の混合物中の tert-ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [(3 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピル) アミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 . 3 8 g、 3 . 8 3 m m o l、 1 当量) の溶液に、水 (1 2 m L) および水酸化リチウム - 水和物 (4 5 0 m g、 1 0 . 7 3 m m o l、 2 . 8 0 当量) を添加した。反応混合物を 2 0 で 1 6 時間攪拌した。水層の pH を、1 N 塩酸を添加して 6 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (7 0 m L x 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、(S) - 3 - ((4 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (2 . 0 2 g、 3 . 5 8 m m o l、 収率 9 3 %) を黄色固体として得

40

50

た。

【1288】

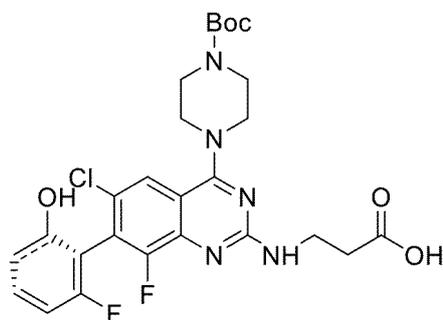
(R)-3-((4-(4-(tert-butylcarbamoyl)piperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)propanoic acid の例示的な合成

工程1：(R)-3-((4-(4-(tert-butylcarbamoyl)piperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)propanoic acid の調製

【1289】

【化399】

10



【1290】

20

テトラヒドロフラン (12 mL) およびメタノール (12 mL) の混合物中の tert-butyl 4-[6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-2-[(3-methoxy-3-oxopropyl)amino]quinazolin-4-yl]piperazine-1-carboxylate (2.5 g, 4.15 mmol, 1 当量) の溶液に、水 (12 mL) および水酸化リチウム一水和物 (488 mg, 11.63 mmol, 2.80 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 16 時間攪拌した。混合物の pH を、1 N 塩酸を添加して 6 に調整した。得られた混合物を酢酸エチル (80 mL x 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、(R)-3-((4-(4-(tert-butylcarbamoyl)piperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)propanoic acid (2.24 g, 3.97 mmol, 収率 95%) を黄色固体として得た。

30

【1291】

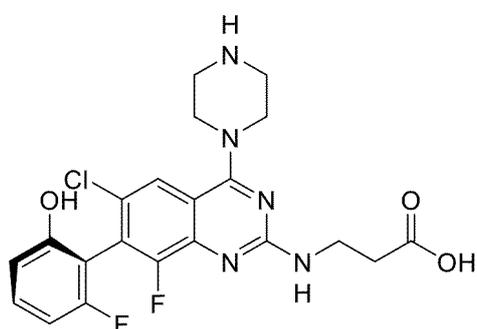
(S)-3-((4-(4-acryloylpiperazin-1-yl)-6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)quinazolin-2-yl)amino)propanoic acid の例示的な合成

工程1：(S)-3-((6-chloro-8-fluoro-7-(2-fluoro-6-hydroxyphenyl)-4-(piperazin-1-yl)quinazolin-2-yl)amino)propanoic acid の調製

【1292】

【化400】

40



50

【1293】

(S)-3-((4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸(1.0g、1.77mmol、1当量)のジオキサン(10mL)溶液に、塩化水素/ジオキサン(4M、30.00mL、67.68当量)を添加した。混合物を25℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物(S)-3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸(0.88g、1.76mmol、収率99%、塩酸塩)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 464.0 [M+1]⁺。

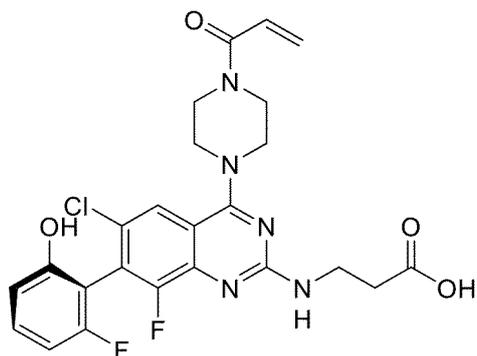
10

【1294】

工程2: (S)-3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸の調製

【1295】

【化401】



20

【1296】

(S)-3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸(0.88g、1.76mmol、1当量、塩酸塩)および飽和重炭酸ナトリウム溶液(20mL)のテトラヒドロフラン(20mL)溶液に、塩化アクリロイル(159mg、1.76mmol、143.24μL、9.98e-1当量)を添加した。混合物を0℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を分取HPLCで精製した。化合物(S)-3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸(0.52g、1.00mmol、収率57%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) 7.77(s、1H)、7.33-7.25(m、1H)、6.86-6.66(m、3H)、6.26(dd、J=2.0、16.8Hz、1H)、5.80(dd、J=2.0、10.8Hz、1H)、3.88(br s、8H)、3.74(br t、J=6.4Hz、2H)、2.63(t、J=6.4Hz、2H)。

30

40

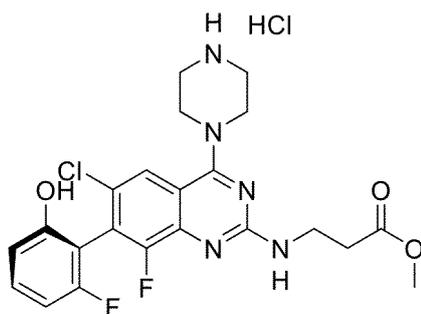
【1297】

(S)-3-((4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸の例示的な合成

工程1: メチル(S)-3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸塩酸塩の調製

【1298】

【化 4 0 2】



10

【 1 2 9 9】

3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (1 . 5 g 、 2 . 6 6 m m o l 、 1 当量) のメタノール (5 m L) 溶液に、メタノール中の塩酸 (4 M 、 1 0 m L) を添加した。混合物を 5 0 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル 3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノエート (1 . 3 5 g 、 塩酸塩) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 4 7 8 . 2 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d ₆) 1 0 . 6 3 (b r s 、 1 H) 、 9 . 9 2 (b r s 、 2 H) 、 8 . 7 7 - 8 . 4 3 (m 、 1 H) 、 8 . 0 8 (s 、 1 H) 、 7 . 3 8 (q 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 9 4 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 6 . 8 7 - 6 . 7 2 (m 、 1 H) 、 4 . 4 2 - 4 . 1 5 (m 、 4 H) 、 3 . 8 6 - 3 . 5 1 (m 、 5 H) 、 3 . 3 6 - 3 . 2 6 (m 、 4 H) 、 2 . 7 1 - 2 . 5 5 (m 、 2 H) 。

20

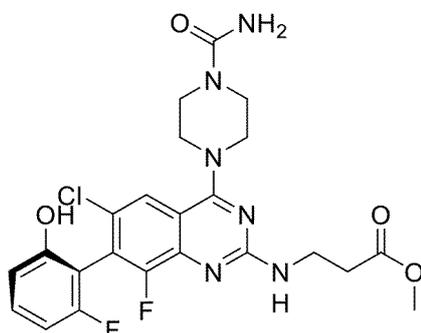
【 1 3 0 0】

工程 2 : メチル (S) - 3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエートの調製

【 1 3 0 1】

【化 4 0 3】

30



【 1 3 0 2】

N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L) およびテトラヒドロフラン (5 m L) 中のメチル 3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノエート (1 . 3 5 g 、 2 . 6 2 m m o l 、 1 当量、塩酸塩) およびトリエチルアミン (2 6 6 m g 、 2 . 6 2 m m o l 、 1 当量) の溶液に、イソシアナト (トリメチル) シラン (3 0 2 m g 、 2 . 6 2 m m o l 、 1 当量) を添加した。混合物を 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル 3 - [[4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノエート (1 . 3 7 g) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 5 2 1 . 2 [M + 1] ⁺ 。

40

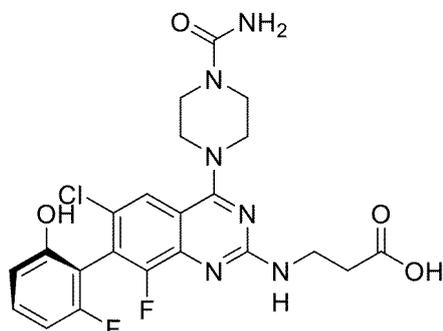
50

【1303】

工程3：(S)-3-((4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパン酸の調製

【1304】

【化404】



10

【1305】

テトラヒドロフラン(10 mL)および水(3 mL)中のメチル 3-[[4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノエート(1.37 g、2.63 mmol、1当量)の溶液に、水酸化リチウム一水和物(276 mg、6.57 mmol、2.5当量)を添加した。混合物を20 で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を水(10 mL)で希釈し、塩酸(1 M)を用いてpH=3に酸性化し、塩酸の添加中にいくつかの沈殿物を形成した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを減圧下で蒸発乾燥させて、化合物3-[[4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパン酸(1.2 g、2.37 mmol、収率90%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 507.2 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 12.41 (brs、1H)、10.57-10.08 (m、1H)、8.19-7.94 (m、1H)、7.93-7.64 (m、1H)、7.44-7.26 (m、1H)、6.98-6.73 (m、2H)、6.11 (brs、2H)、4.19-3.91 (m、2H)、3.77-3.46 (m、4H)、3.43-3.36 (m、4H)、2.58 (t、J=6.4 Hz、2H)。

20

30

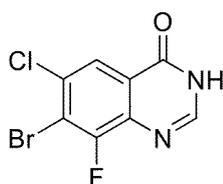
【1306】

4-(6-クロロ-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール塩酸塩の例示的な合成

工程1：7-プロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オンの調製

【1307】

【化405】



40

【1308】

エタノール(30 mL)中の2-アミノ-4-プロモ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸(1.5 g、5.58 mmol)および酢酸ホルムイミドアミド(2.3 g、22.35 mmol)の混合物を、還流状態で24時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(20 mL)と酢酸エチル(20 mL)との間で分配した。有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、7-プロモ-6-クロロ-8

50

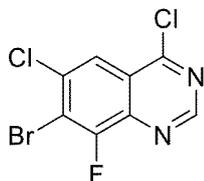
-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(1.2g、77%)を淡黄色固体として得た。

【1309】

工程2: 7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリンの調製

【1310】

【化406】



10

【1311】

硫黄二塩化物(16ml)中の7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4(3H)-オン(1.2g、4.3mmol)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(1ml)を室温で添加した。混合物を還流状態で16時間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をジクロロメタン(20ml)中に溶解した。有機層を氷水(20ml)に注ぎ、重炭酸ナトリウム水溶液(1N、10ml)およびブライン(10ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中5%酢酸エチルで溶出)によって精製して、7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン(1.07g、83%)を黄色固体として得た。

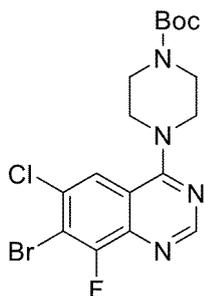
20

【1312】

工程3: tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1313】

【化407】



30

【1314】

1,4-ジオキサン(11ml)中の7-ブロモ-4,6-ジクロロ-8-フルオロキナゾリン(1.07g、3.61mmol)、tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(674mg、3.61mmol)およびトリエチルアミン(1.1g、10.85mmol)の混合物を50℃で30分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル(15ml)と水(20ml)との間で分配した。有機層を集め、ブライン(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20-25%酢酸エチルで溶出)によって精製して、tert-ブチル 4-(7-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、62%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 1.50(s, 9H), 3.65, 3.80(2つの単一、8H), 7.79(s, 1H), 8.77(s, 1H)。

40

【1315】

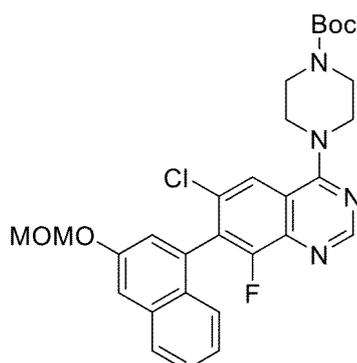
工程4: tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシ

50

レート調製の調製

【1316】

【化408】



10

【1317】

ジオキササン(8ml) - 水(2ml)中のtert-ブチル 4-(7-プロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、2.24mmol)、2-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(705mg、2.24mmol)および炭酸カリウム(624mg、4.48mmol)の懸濁物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(520mg、0.45mmol)を窒素雰囲気下で室温で添加し、混合物を脱気し、窒素で3回再充填した。得られた混合物を12時間還流させた。混合物を濃縮し、残渣を水(10ml)と酢酸エチル(10ml)との間で分配した。有機層を集め、ブライン(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中18-33%酢酸エチルで溶出)によって精製して、tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(420mg、34%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 553.20[M+1]⁺

20

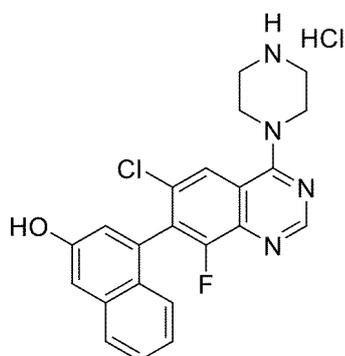
【1318】

工程5: 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

30

【1319】

【化409】



40

【1320】

tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-(メトキシメトキシ)ナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(200mg、0.36mmol)のメタノール(2ml)溶液に、ジオキササン塩酸溶液(2ml)を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、固体を酢酸エチル(5ml)で洗浄した。固形分を集め、乾燥させて、4-(6-クロロ-8-フ

50

ルオロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル)キナゾリン - 7 - イル)ナフタレン - 2 - オール塩酸塩 (190 mg) を得た。LC / MS (ESI) m / z : 409 . 10 [M + 1]⁺。

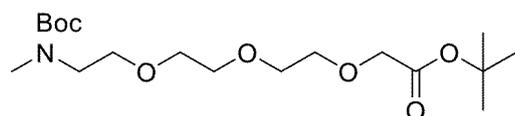
【1321】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 15 - (tert - ブチル) - 13 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2, 14 - ジアザヘキサデカン - 16 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの例示的な合成

工程1: tert - ブチル 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - オエートの調製

【1322】

【化410】



【1323】

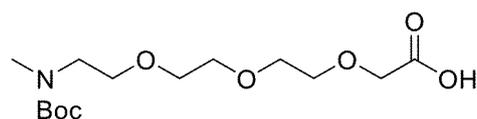
tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エチル) (メチル)カルバメート (600 mg、2.28 mmol)、塩化テトラブチルアンモニウム (635 mg、2.38 mmol)、tert - ブチル 2 - ブロモアセテート (445 mg、2.28 mmol) および水酸化ナトリウム (12 ml、水中35%) の溶液に、ジクロロメタン (12 ml) を室温で4時間攪拌した。有機相を集め、水層をジクロロメタン (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (シクロヘキサン中の10 - 20% 酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert - ブチル 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - オエート (300 mg、35%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 1.45, 1.47 (2つの単一、18H), 2.91 (s, 3H), 3.32 - 3.46 (m, 2H), 3.58 - 3.73 (m, 10H), 4.02 (s, 2H)。

【1324】

工程2: 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - 酸の調製

【1325】

【化411】



【1326】

テトラヒドロフラン (1 mL) - 水 (0.5 mL) - メタノール (0.5 mL) 中の tert - ブチル 2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - オエート (100 mg、0.26 mmol) および水酸化リチウム - 水和物 (23 mg、0.53 mmol) の混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を、塩酸水溶液 (1N) で pH 4 ~ 5 になるまで酸性化し、ジクロロメタン (10 mL) で抽出した。有機層をブライン (5 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - 酸 (77 mg、90%) を無色油状物として得た。

【1327】

10

20

30

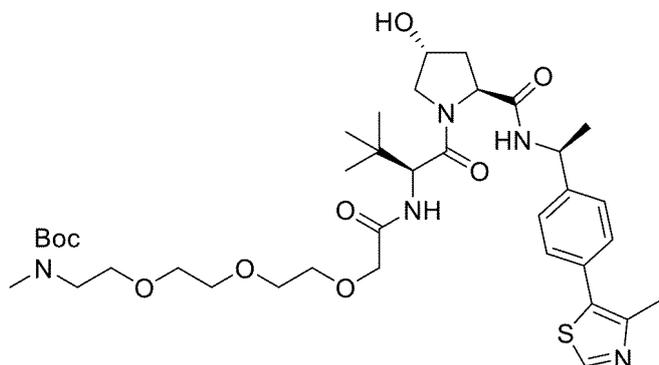
40

50

工程 3 : tert - ブチル ((S) - 13 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 14 , 14 - ジメチル - 11 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) (メチル) カルバメートの調製

【 1328 】

【 化 412 】



10

【 1329 】

2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 5 - アザヘキサデカン - 16 - 酸 (77 mg、0.24 mmol)、(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩 (115 mg、0.24 mmol) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (124 mg、0.96 mmol) の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液に、HATU (2 - (7 - アザ - 1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルロニウムヘキサフルオロホスフェート) (182 mg、0.48 mmol) を 0 で添加し、得られた混合物を室温まで温め、室温で 10 分間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (20 ml) と水 (20 ml) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 5 % メタノールで溶出) によって精製して、tert - ブチル ((S) - 13 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 14 , 14 - ジメチル - 11 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) (メチル) カルバメート (140 mg、78 %) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 748 . 40 [M + 1] ⁺。

20

30

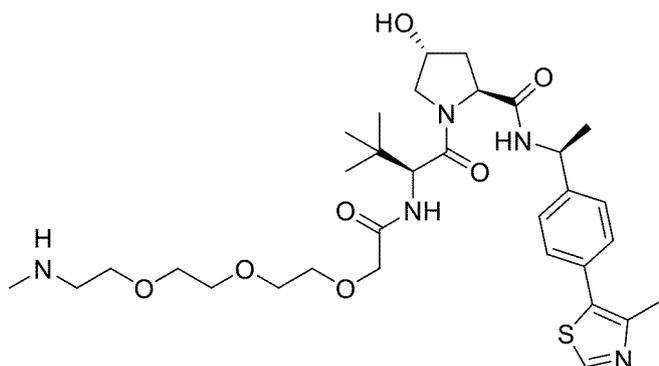
【 1330 】

工程 4 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 15 - (tert - ブチル) - 13 - オキソ - 5 , 8 , 11 - トリオキサ - 2 , 14 - ジアザヘキサデカン - 16 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 1331 】

【化 4 1 3】



10

【 1 3 3 2】

tert - ブチル ((S) - 1 3 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 4 , 1 4 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 2 - アザペンタデシル) (メチル) カルバメート (7 0 m g 、 0 . 0 9 3 m m o l) のジクロロメタン (1 m l) 溶液に、2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m l) を室温で添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 1 5 - (tert - ブチル) - 1 3 - オキソ - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 , 1 4 - ジアザヘキサデカン - 1 6 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 0 m g) を淡黄色油状物として得た。

20

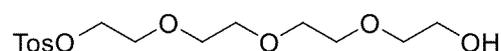
【 1 3 3 3】

(2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 1 8 - (tert - ブチル) - 1 6 - オキソ - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - テトラオキサ - 2 , 1 7 - ジアザノナデカン - 1 9 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【 1 3 3 4】

【化 4 1 4】



30

【 1 3 3 5】

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エタノール (5 g 、 2 5 . 7 4 m m o l 、 4 . 4 m L 、 1 当量) および 4 - メチルベンゼンスルホニルクロリド (1 . 2 3 g 、 6 . 4 4 m m o l 、 0 . 2 5 当量) の混合物に、トリエチルアミン (1 . 3 0 g 、 1 2 . 8 7 m m o l 、 1 . 8 m L 、 0 . 5 当量) を窒素下、2 5 ° で一度に添加した。混合物を 2 5 ° で 1 2 時間攪拌した。混合物をブライン (3 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 1 ~ 0 / 1) によって精製して、2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 9 8 g 、 5 . 6 8 m m o l 、 収率 2 2 %) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 3 7 1 . 0 [M + 2 3] + ; ¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 8 2 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 7 . 3 6 (d 、 J = 8 . 2 H z 、 2 H) 、 4 . 2 1 - 4 . 1 1 (m 、 2 H) 、 3 . 7 5 - 3 . 6 1 (m 、 1 4 H) 、 2 . 4 7 (s 、 3 H) 。

40

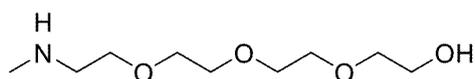
【 1 3 3 6】

工程 2 : 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - オールの調製

【 1 3 3 7】

50

【化415】



【1338】

メタンアミン(16.21g、172.21mmol、33%純度、10当量)中の2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(6g、17.22mmol、1当量)の溶液を、80 で16時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。2-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(4.6g)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 7.77(d、J=8.2Hz、2H)、7.17(d、J=7.9Hz、2H)、3.84-3.71(m、4H)、3.69-3.60(m、10H)、3.21-3.09(m、2H)、2.82-2.63(m、3H)。

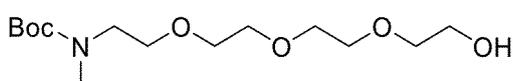
10

【1339】

工程3: tert-ブチル(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1340】

【化416】



20

【1341】

2-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エタノール(3.86g、18.62mmol、1当量)のジクロロメタン(30mL)溶液に、ジ-tert-ブチル ジカーボネート(4.88g、22.35mmol、5.13mL、1.2当量)を0 で添加し、次いで15 で16時間撹拌した。トリエチルアミン(3.77g、37.25mmol、5.18mL、2当量)を添加し、次いで15 で12時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/3)によって精製して、tert-ブチル N-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート(5.74g)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 3.75-3.47(m、14H)、3.38(br s、2H)、2.90(s、3H)、1.44(s、9H)。

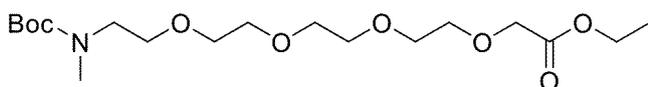
30

【1342】

工程4: エチル 2,2,5-トリメチル-4-オキソ-3,8,11,14,17-ペントオキサ-5-アザノデカン-19-オエートの調製

【1343】

【化417】



40

【1344】

ジクロロメタン(20mL)中のtert-ブチル N-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバミレート(1g、3.25mmol、1当量)およびジアセトキシロジウム(143mg、0.32mmol、0.1当量)の混合物に、2-ジアゾ酢酸エチル(2.47g、19.50mmol、2.27mL、90%純度、6当量)を-5~0 で3回に分けて添加した。次いで、反応混合物を10 で16時間撹拌した。酢酸(0.4mL)を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物をジクロロメタン(30mL×3)で抽出し、真空下で濃縮して、

50

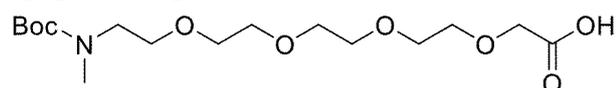
残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/酢酸エチル = 20/1 ~ 1/3）によって精製した。エチル 2 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸塩（600 mg、1.52 mmol、収率 46%）を緑色油状物として得た。¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃） 4.21（q、J = 7.2 Hz、2H）、4.15（s、2H）、3.75 - 3.67（m、4H）、3.66（s、4H）、3.64 - 3.51（m、6H）、3.39（br s、2H）、2.91（s、3H）、1.50 - 1.39（m、9H）、1.31 - 1.26（m、3H）。

【1345】

工程 5：2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11, 14, 17 - ペンタオキサ - 5 - アザノデカン - 19 - 酸の調製

【1346】

【化 4 1 8】



【1347】

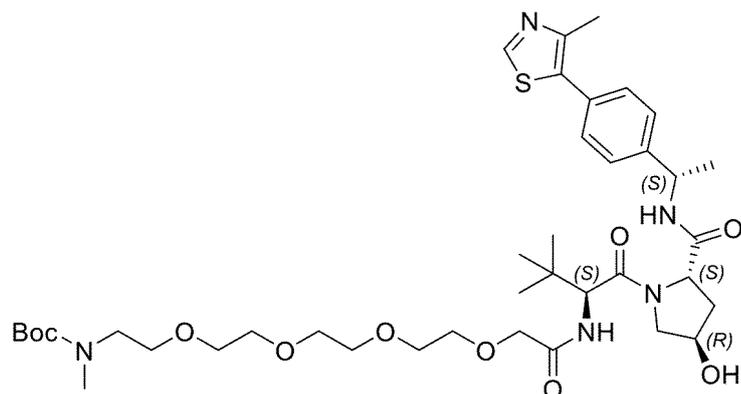
テトラヒドロフラン（5 mL）、水（5 mL）およびメタノール（5 mL）中のエチル 2 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート（600 mg、1.52 mmol、1 当量）の溶液に、水酸化リチウム水和物（365 mg、15.25 mmol、10 当量）を添加し、次いで混合物を 15 で 4 時間撹拌した。この混合物に、1 M の塩化水素水溶液を pH 3.0 ~ 4.0 になるまで添加し、次いで、ジクロロメタン（30 mL x 3）で抽出し、次いで、合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。2 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸（473 mg、1.29 mmol、収率 84%）を無色油状物として得た。¹H-NMR（400 MHz、CDCl₃） 4.16（s、2H）、3.80 - 3.74（m、2H）、3.73 - 3.57（m、12H）、3.41（br s、2H）、2.92（s、3H）、1.46（s、9H）。

【1348】

工程 6：tert - ブチル（（S） - 16 - （（2S, 4R） - 4 - ヒドロキシ - 2 - （（（S） - 1 - （4 - （4 - メチルチアゾール - 5 - イル）フェニル）エチル）カルバモイル）ピロリジン - 1 - カルボニル） - 17, 17 - ジメチル - 14 - オキソ - 3, 6, 9, 12 - テトラオキサ - 15 - アザオクタデシル）（メチル）カルバメートの調製

【1349】

【化 4 1 9】



【1350】

2 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル（メチル）アミノ] エ

10

20

30

40

50

トキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]酢酸(250mg、0.68mmol、1当量)、(2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-アミノ-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(304mg、0.68mmol、1当量)および*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(265mg、2.05mmol、0.36mL、3当量)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール(111mg、0.82μmol、1.2当量)および3-(エチルイミチルメチレンアミノ)-*N,N*-ジメチル-プロパン-1-アミン塩酸塩(157mg、0.82mmol、1.2当量)を0 で順次添加し、次いで15 で12時間撹拌した。反応混合物を水(30mL)に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取TLC(ジクロロメタン/メタノール=10/1)によって精製した。*tert*-ブチル *N*-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-*N*-メチルカルバメート(405mg、0.51mmol、収率74%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO-*d*₆) 8.98(s、1H)、8.43(d、*J*=7.7Hz、1H)、7.46-7.41(m、2H)、7.37(d、*J*=8.2Hz、3H)、5.12(d、*J*=3.5Hz、1H)、4.91(q、*J*=6.9Hz、1H)、4.54(d、*J*=9.7Hz、1H)、4.44(t、*J*=8.2Hz、1H)、4.28(br s、1H)、3.63-3.47(m、15H)、3.30-3.26(m、2H)、3.17(s、3H)、2.80(br d、*J*=4.4Hz、3H)、2.45(s、3H)、1.77(ddd、*J*=4.5、8.5、12.9Hz、1H)、1.43-1.35(m、12H)、0.94(s、9H)。

10

20

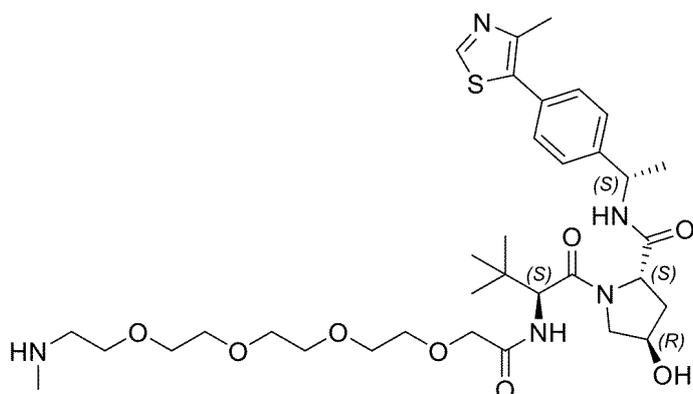
【1351】

工程7：*tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-1-((*S*)-18-(*tert*-ブチル)-16-オキソ-5,8,11,14-テトラオキサ-2,17-ジアザノナデカン-19-オイル)-4-ヒドロキシ-N-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【1352】

【化420】



40

【1353】

tert-ブチル *N*-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-*N*-メチル-カルバメート(120mg、0.15mmol、1当量)のジ

50

クロロメタン (4 mL) 溶液に、塩酸/ジオキサソ (4 M、4 mL、105.60 当量) を添加し、次いで 15 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (120 mg、塩酸塩) を無色油状物として得た。

【1354】

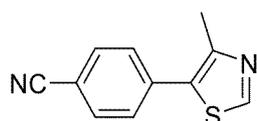
(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の例示的な合成

10

工程 1: 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンゾニトリルの調製

【1355】

【化421】



【1356】

窒素の不活性雰囲気中でパージし、維持した 1 L の丸底フラスコに、4 - プロモベンゾニトリル (20 g、109.88 mmol、1.00 当量) の DMA (250 mL) 溶液、4 - メチル - 1, 3 - チアゾール (21.88 g、220.67 mmol、2.00 当量)、Pd(OAc)₂ (743 mg、3.31 mmol、0.03 当量)、および KOAc (21.66 g、220.71 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を 150 で 5 時間攪拌した。反応混合物を水/氷浴で冷却し、1 L の水で希釈した。得られた溶液を 3 × 300 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を 3 × 300 mL の水および 1 × 300 mL のブラインで洗浄し、次いで、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。酢酸エチル/石油エーテル (1:100 - 1:5) を用いたコンビフラッシュ (combiflash) で残渣を精製した。これにより、20 g (91%) の 4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ベンゾニトリルがベージュ色固体として得られた。

20

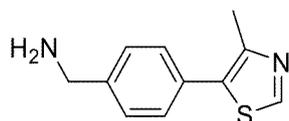
30

【1357】

工程 2: (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)メタンアミンの調製

【1358】

【化422】



【1359】

窒素不活性雰囲気下でパージし、維持した 3 L の 3 口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (1000 mL) 中の 4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)ベンゾニトリル (35 g、174.77 mmol、1.00 当量) を入れた。続いて、LiAlH₄ (20 g、526.32 mmol、3.00 当量) を 0 で 10 分間、少量ずつ添加した。得られた溶液を油浴中で、60 で 3 時間攪拌した。反応物を、水/氷浴で 0 まで冷却し、次いで、20 mL の水、20 mL の NaOH (15%) および 60 mL の水を添加することによってクエンチした。得られた溶液を 200 mL の酢酸エチルで希釈した。固形分を濾別した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に適用した。これにより、20 g (56%) の [4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル)フェニル]メタンアミンが得られた。

40

50

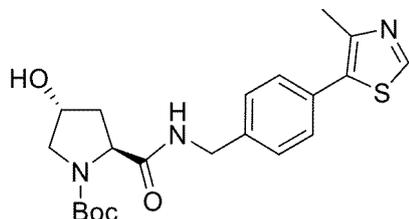
ル]メタンアミンが黄色油状物として得られた。

【1360】

工程3: *tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1361】

【化423】



10

【1362】

50 mLの丸底フラスコに、*N,N*-ジメチルホルムアミド(30 mL)中の(2*S*, 4*R*)-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(2.7 g、11.68 mmol、1.20当量)、DIEA(2.52 g、19.50 mmol、1.20当量)、HATU(4.47 g、11.76 mmol、1.20当量)、[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン(2 g、9.79 mol、1.0当量)を入れた。得られた溶液を25 で一晩攪拌した。次いで、反応物を、20 mLの水を添加することによってクエンチし、3×20 mLの酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(20:1)を含むシリカゲルカラム上に適用した。これによって、1 g(24%)の*tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-([4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートが黄色固体として得られた。

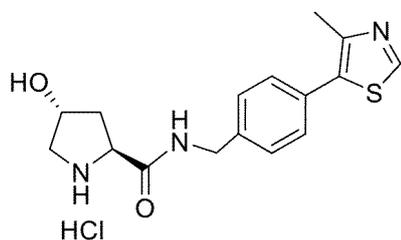
20

【1363】

工程4: (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩)の調製

【1364】

【化424】



30

【1365】

1000 mLの丸底フラスコに、*tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-([4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート(45 g、107.78 mmol、1.00当量)、塩化水素(13.44 L)のジオキサン(300 mL)溶液を入れた。得られた溶液を20 で2時間攪拌した。固形分を濾過によって集めた。これにより、37.3 g(98%)の(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-*N*-([4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩が黄色固体として得られた。

40

【1366】

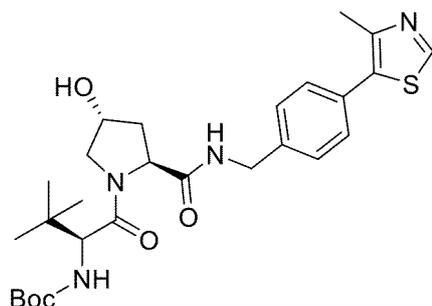
工程5: *tert*-ブチル((*S*)-1-((2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-

50

イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル) カルバメートの調製

【1367】

【化425】



10

【1368】

1000 mL の丸底フラスコに、N, N - ジメチルホルムアミド (500 mL) 中の (2S) - 2 - [[(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (15.73 g、68.01 mmol、1.20 当量)、DIEA (29.2 g、225.94 mmol、4.00 当量)、HATU (25.9 g、68.12 mmol、1.20 当量)、および (2S, 4R) - 2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - N - [[4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] ペンタンアミド (20 g、56.52 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 16 時間攪拌した。次いで、200 mL の水を添加することによって反応をクエンチし、3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (2 : 1) を有するシリカゲルカラム上に適用した。これにより、15.2 g (51%) の tert - ブチル N - [(2S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ([[4 - (4 - メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル] - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル] カルバメートが黄色固体として得られた。

20

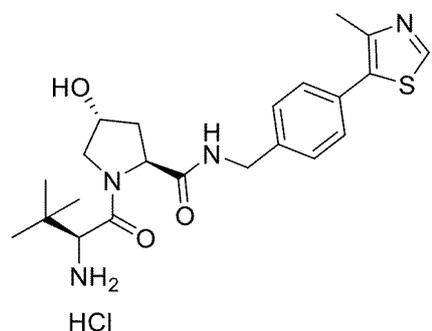
【1369】

工程 6 : (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

30

【1370】

【化426】



40

【1371】

500 mL の丸底フラスコに、ジオキサン (20 mL) 中の tert - ブチル N - [(2S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ([[4 - (4 - (メチル - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル] - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキサブタン - 2 - イル] カルバメート (12 g、22.61 mmol、1.00 当量)、および塩化水素 (3.584 L) のジオキサン (80 mL) 溶液を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。固形分を濾過によって集めた。これにより、5.1 g (48%) の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3

50

, 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [[4 - (4 - メチル - 1 , 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩が黄色固体として得られた。LC / MS (ESI) m/z : 431 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 9.84 - 9.82 (s, 1H)、7.58 - 7.54 (m, 4H)、4.71 - 4.41 (m, 4H)、4.13 - 4.08 (m, 1H)、3.86 - 3.71 (m, 2H)、3.36 (s, 1H)、2.60 - 2.58 (s, 3H)、2.35 - 2.07 (m, 2H)、1.19 - 1.12 (m, 9H)。

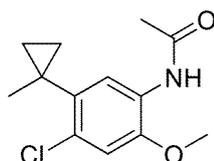
【1372】

1 - (4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アミノ) エタン - 1 - オン塩酸塩の例示的な合成

工程1 : N - (4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アセトアミドの調製

【1373】

【化427】



10

20

【1374】

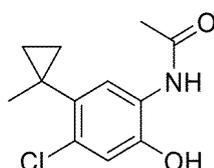
N - (4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アセトアミドを、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2014 / 288045 A 1号に概説される手順に従って調製した。

【1375】

工程2 : N - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アセトアミドの調製

【1376】

【化428】



30

【1377】

N - (4 - クロロ - 2 - メトキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アセトアミド (2.0 g, 7.88 mmol, 1.0 当量) の EtSH (20 mL) 溶液に、AlCl₃ (10.5 g, 78.8 mmol, 1.0 当量) を 20 で添加した。20 時間攪拌した後、混合物を氷水でクエンチした。pHを、NaHCO₃ 水溶液を用いて約9に調整し、混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空中で濃縮した。残渣を、PE : EtOAc (1 : 1) を用いたシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物 N - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アセトアミド (1.2 g、収率 : 63.6%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m/z : 241.1 [M + 1]⁺。

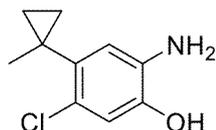
40

【1378】

工程3 : 2 - アミノ - 5 - クロロ - 4 - (1 - メチルシクロプロピル) フェノールの調製

【1379】

【化429】



【1380】

N-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アセトアミド(0.4g、2.51mmol、1.0当量)のEtOH/濃HCl溶液(27.5mL、10/1、v/v)を、100℃で5時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を真空中で除去して、所望の生成物2-アミノ-5-クロロ-4-(1-メチルシクロプロピル)フェノール(0.4g、収率100%)を茶色固体として得た。LC/MS(E SI) m/z: 198.1[M+1]⁺。

10

【1381】

工程4:エチル(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシネートの調製

【1382】

【化430】



20

【1383】

2-アミノ-5-クロロ-4-(1-メチルシクロプロピル)フェノール(0.4g、2.0mmol、1.0当量)のMeOH(20mL)溶液に、AcOH(3滴)およびグリオキシル酸エチル(306mg、3.0mmol、トルエン中50%)を20℃で添加した。2時間撹拌した後、NaBH₃CN(378mg、6.0mmol)を添加した。得られた溶液を50℃で20時間撹拌した。次いで、反応物を、酢酸エチルおよび水溶液に注ぎ入れた。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、PE:EtOAc(10:1)を用いたシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによって精製し、エチル(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシネート(0.4g、収率:70.5%)を黄色油状物として得た。LC/MS(E SI) m/z: 284.1[M+1]⁺。

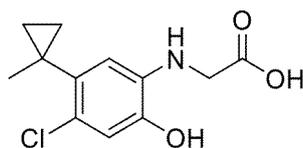
30

【1384】

工程5:(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシンの調製

【1385】

【化431】



40

【1386】

エチル(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシネート(0.4g、1.48mmol、1.0当量)のTHF/H₂O溶液(16mL、3/1、v/v)に、LiOH(620mg、14.8mmol)を25℃で添加した。1時間撹拌した後、pHを1MのHClで約2に調整した。混合物を、EtOAcを用いて採取した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシン(0.18g)を茶色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) δ 6.66(s、1H)、6.25(s、1H)、5.38(q、J=6.4Hz、1H)、3.

50

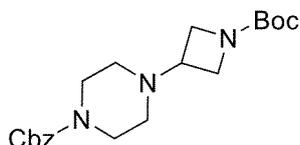
8.6 (s, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.72 (dd, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1387】

工程6：ベンジル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1388】

【化432】



10

【1389】

ベンジル ピペラジン - 1 - カルボキシレート (10 g, 45.4 mmol) および tert - ブチル 3 - オキソアゼチジン - 1 - カルボキシレート (8.5 g, 49.6 mmol) の MeOH (200 mL) 溶液に、AcOH (3 mL) を添加した。25 °C で1時間攪拌した後、NaBH₃CN (8.5 g, 136.2 mmol) を混合物に添加し、得られた混合物を25 °C で16時間攪拌した。混合物をNaHCO₃水溶液でクエンチし、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、PE : EtOAc (5 : 1) を用いたシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (12.6 g, 収率 : 75%) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.38 - 7.30 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 2H), 3.94 - 3.90 (m, 2H), 3.59 - 3.52 (m, 4H), 3.09 - 3.04 (m, 1H), 2.30 (s, 4H), 1.43 (s, 9H)。

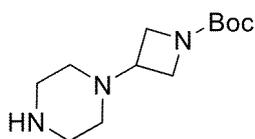
20

【1390】

工程7：tert - ブチル 3 - (ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1391】

【化433】



30

【1392】

ベンジル 4 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.7 g, 4.53 mmol) のメタノール (50 mL) 溶液に、Pd/C (0.5 g, 10%) を添加した。得られた混合物を1 H₂下、25 °C で20時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で蒸発させ、tert - ブチル 3 - (ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (950 mg, 収率 : 87%) を無色油状物として得た。

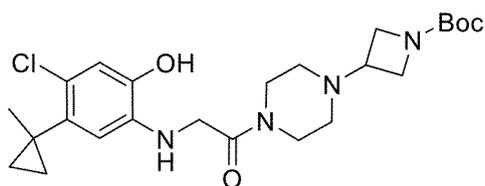
40

【1393】

工程8：tert - ブチル 3 - (4 - ((4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル)フェニル)グリシル)ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1394】

【化 4 3 4】



【1395】

tert-ブチル 3-(ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (250 mg、1.03 mmol) の溶液に、DIEA (530 mg、4.1 mmol)、(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシン (290 mg、1.13 mmol)、および PyBOP (1.07 g、2.06 mmol) を添加した。混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を水でクエンチし、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、DCM:MeOH (50:1~20:1) を用いたシリカゲル上カラムクロマトグラフィーによって精製し、tert-ブチル 3-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (210 mg、収率: 43%) を褐色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 479.2 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 6.84-6.79 (m, 1H)、6.43 (s, 1H)、3.96-3.88 (m, 4H)、3.82-3.79 (m, 2H)、3.71 (s, 2H)、3.48 (d, J=4.0 Hz, 2H)、3.11-3.08 (m, 1H)、2.36 (d, J=4.0 Hz, 4H)、1.93 (s, 2H)、1.82-1.73 (m, 3H)、1.41 (s, 9H)、1.26-1.23 (m, 2H)。

10

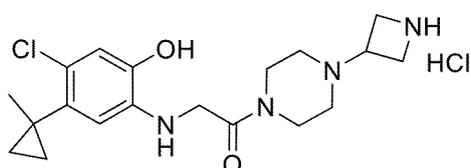
20

【1396】

工程 9: 1-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)エタン-1-オン塩酸塩の調製

【1397】

【化 4 3 5】



30

【1398】

tert-ブチル 3-(4-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)グリシル)ピペラジン-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.44 mmol) のジオキサン (2 mL) 溶液および HCl (ジオキサン中 6 M、1 mL)。得られた混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、1-(4-(アゼチジン-3-イル)ピペラジン-1-イル)-2-((4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(1-メチルシクロプロピル)フェニル)アミノ)エタン-1-オン塩酸塩 (120 mg、収率: 66%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 379.2 [M+1]⁺。

40

【1399】

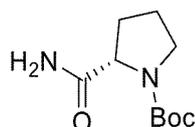
tert-ブチル ((S)-1-(((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの例示的な合成

工程 1: tert-ブチル (S)-2-カルバモイルピロリジン-1-カルボキシレートの調製

50

【 1 4 0 0 】

【 化 4 3 6 】



【 1 4 0 1 】

テトラヒドロフラン (8 0 m L) 中の (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - プロリン (2 0 . 3 g 、 9 4 . 2 0 m m o l) およびトリエチルアミン (1 6 m L) の混合物に、2 - クロロ酢酸メチル (3 0 . 0 g 、 2 4 5 . 9 m m o l) のテトラヒドロフラン (4 0 m L) 溶液を - 1 0 で添加した。3 0 分間攪拌した後、反応混合物に水酸化アンモニウム (3 0 m L) を - 1 0 で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を酢酸エチル (1 0 0 m l) で採取し、重炭酸ナトリウムの水溶液 (飽和 4 0 m l) で洗浄し、次いでブライン (4 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、t e r t - ブチル (S) - 2 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 2 . 0 g) を無色油状物として得た。

10

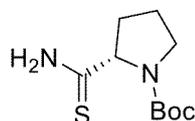
【 1 4 0 2 】

工程 2 : t e r t - ブチル (S) - 2 - カルバモチオイルピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 4 0 3 】

20

【 化 4 3 7 】



【 1 4 0 4 】

テトラヒドロフラン (8 0 m l) 中の (S) - 2 - カルバモイルピロリジン - 1 - カルボキシレート (2 2 . 0 g) とローソン試薬 (4 1 . 8 g 、 1 0 3 . 4 0 m m o l) との混合物を、7 0 で 2 時間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (4 0 0 m l) と水 (4 0 0 m l) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (3 0 0 m l) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 2 0 % 酢酸エチルで溶出) によって精製して、t e r t - ブチル (S) - 2 - カルバモチオイルピロリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 g 、 3 8 % 収率) を白色固体として得た。L C / M S (E S I) m / z : 2 3 1 . 0 [M + 1] + 。

30

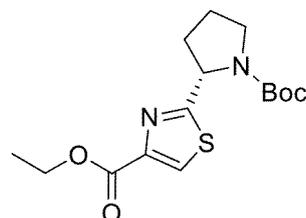
【 1 4 0 5 】

工程 3 : エチル (S) - 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボキシレートの調製

【 1 4 0 6 】

【 化 4 3 8 】

40



【 1 4 0 7 】

エタノール (8 0 m l) 中の t e r t - ブチル (S) - 2 - カルバモチオイルピロリジン - 1 - カルボキシレート (8 . 3 g 、 4 0 . 4 m m o l) およびエチル 3 - プロモ - 2 - オキソプロパノエート (1 3 . 8 g 、 5 6 . 6 m m o l) の混合物を、6 0 で 2 時

50

間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させて、粗残渣を得て、これを飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10.6 g、80 ml の水中 100 mmol）- テトラヒドロフラン（80 mL）に採取した。得られた混合物に、ジ-tert-ブチルジカーボネート（8.81 g、40.4 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた水溶液を酢酸エチル（300 ml）で抽出した。有機層を集め、ブライン（150 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出）によって精製して、エチル（S）-2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボキシレート（6.8 g、収率52%）を無色油状物として得た。LC/MS（ESI） m/z：327.0 [M+1]⁺。

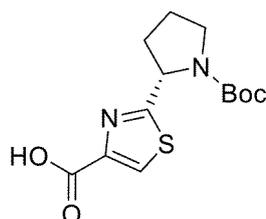
10

【1408】

工程4：（S）-2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボン酸の調製

【1409】

【化439】



20

【1410】

メタノール（30 ml）- 水（30 ml）中のエチル（S）-2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボキシレート（6.8 g、20.90 mmol）および水酸化ナトリウム（1.67 g、41.8 mmol）の混合物を室温で1時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させた。得られた水溶液を塩酸水溶液（1N）を用いてpH約3~4に酸性化し、酢酸エチル（60 ml）で抽出した。有機層を集め、ブライン（20 ml）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（S）-2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボン酸（4.5 g、収率72%）を白色固体として得た。LC/MS（ESI） m/z：299.0 [M+1]⁺。

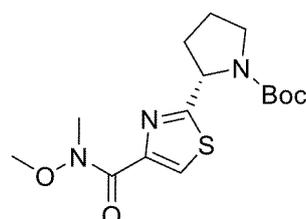
30

【1411】

工程5：tert-ブチル（S）-2-（4-（メトキシ（メチル）カルバモイル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1412】

【化440】



40

【1413】

N,N-ジメチルホルムアミド（20 ml）中の（S）-2-（1-（tert-ブトキシカルボニル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボン酸（3.88 g、15.10 mmol）、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.53 g、15.60 mmol）およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン（5.03 g、39.0 mmol）の混合物に、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩（3.25 g、16.90 mmol）および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（2.11 g、15.60 mmol）を0 で添加し、得られた混合物を室温

50

まで加温し、室温で12時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル(200ml)と水(100ml)との間で分配した。有機層を集め、水(100ml×2)、次いでブライン(100ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出)によって精製して、tert-ブチル(S)-2-(4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.46g、78%収率)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 342.0 [M+1]⁺。

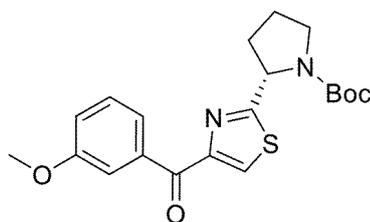
【1414】

工程6: tert-ブチル(S)-2-(4-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

10

【1415】

【化441】



【1416】

無水テトラヒドロフラン(30ml)中のtert-ブチル(S)-2-(4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.3g、9.46mmol)の混合物に、添加される場合には、(3-メトキシフェニル)マグネシウムプロミド(28.4ml、28.40mmol)を-40で滴下し、混合物を-40で1時間撹拌した。混合物を、-0で塩化アンモニウム溶液(100ml)を用いてクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル(30ml×3)で抽出した。有機層を集め、ブライン(80ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出)によって精製して、(S)-tert-ブチル2-(4-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.49g、95%収率)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 389.1 [M+1]⁺。

20

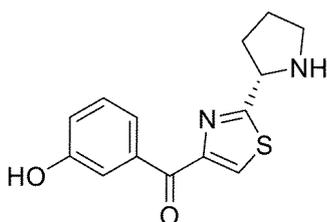
30

【1417】

工程7: (S)-(3-ヒドロキシフェニル)(2-(ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)メタノンの調製

【1418】

【化442】



40

【1419】

ジクロロメタン(20ml)中のtert-ブチル(S)-2-(4-(メトキシ(メチル)カルバモイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.49g、8.99mmol)の混合物に、トリプロモボラン(4.2ml)のジクロロメタン(10ml)溶液を-45で添加し、混合物を-45で1時間撹拌した。混合物を-78で、メタノール(1ml)でクエンチした。室温まで加温した後、得られた混合物をジクロロメタン(30ml)と水(30ml)との間で分配した。有機層を集め、

50

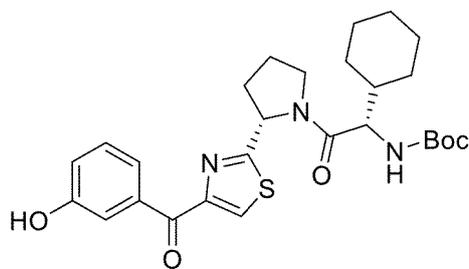
ブライン (15 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ジクロロメタン中5%メタノールで溶出) によって精製して、(S)-tert-ブチル 2-(4-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.25 g、51%収率) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 275.1 [M+1]⁺。

【1420】

工程8 : tert-ブチル ((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメートの調製

【1421】

【化443】



10

20

【1422】

N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 中の (S)-tert-ブチル 2-(4-(3-メトキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (1.20 g、4.38 mmol)、(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-シクロヘキシル酢酸 (2.81 g、10.95 mmol) および N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (5.65 g、43.80 mmol) の混合物に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (2.52 g、13.14 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.77 g、13.14 mmol) を 0 で添加し、得られた混合物を室温まで加温し、室温で1時間撹拌した。混合物を、酢酸エチル (30 ml) と水 (30 ml) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (15 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをメタノールに採取し、炭酸カリウム (1.51 g、10.95 mmol) を添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中20%酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert-ブチル ((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメート (1.35 g、60%収率) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 514.2 [M+1]⁺。

30

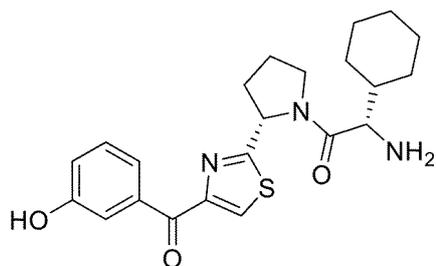
【1423】

工程9 : (S)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-1-((S)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタン-1-オンの調製

40

【1424】

【化 4 4 4】



【1 4 2 5】

10

ジクロロメタン (5 mL) 中の *tert*-ブチル ((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメート (1.34 g、2.61 mmol) の混合物に、ジオキサンの 1 M 塩酸塩 (1.0 mL) を添加し、混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させて、残渣を得て、これを重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で塩基性化し、ジクロロメタン (20 mL × 2) で抽出した。有機層を集め、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(*S*)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-1-((*S*)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン (980 mg) を淡黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 414.1 [M+1]⁺。

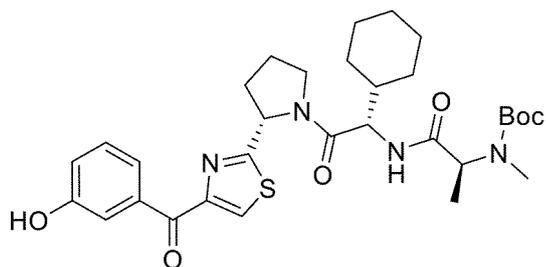
20

【1 4 2 6】

工程 10: *tert*-ブチル ((*S*)-1-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【1 4 2 7】

【化 4 4 5】



30

【1 4 2 8】

ジクロロメタン (10 mL) 中の (*S*)-2-アミノ-2-シクロヘキシル-1-((*S*)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン (980 mg、2.37 mmol)、*N*-エチル-*N*-イソプロピルプロパン-2-アミン (5.03 g、39.0 mmol) の混合物に、*tert*-ブチル ((*S*)-1-(2,5-ジオキソピロリジン-1-イル)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (673 mg、2.37 mmol) 溶液を室温で添加した。得られた混合物を 1 時間攪拌した。混合物をジクロロメタン (30 mL) で希釈し、水 (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20% 酢酸エチルで溶出) によって精製して、*tert*-ブチル ((*S*)-1-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート (895 mg、62% 収率) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 599.1 [M+1]⁺。

40

50

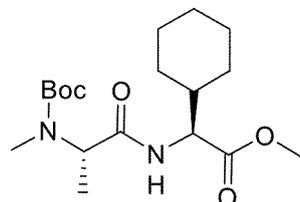
【1429】

tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの例示的な合成

工程 1 : メチル (S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロパンアミド) - 2 - シクロヘキシルアセテートの調製

【1430】

【化446】



10

【1431】

ジクロロメタン (20 mL) 中のメチル (2 S) - 2 - アミノ - 2 - シクロヘキシル - アセテート (1.60 g、7.70 mmol、1.00 当量、塩化水素) および (2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパン酸 (1.57 g、7.70 mmol、1.00 当量) の混合物に、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (4.39 g、11.56 mmol、1.50 当量) およびトリエチルアミン (2.34 g、23.11 mmol、3.22 mL、3.00 当量) を一度に添加した。混合物を 30 で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL x 2) で洗浄し、有機相を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) によって精製して、化合物メチル (2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセテート (2.40 g、6.73 mmol、収率 87%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 357.2 [M + 1]⁺。

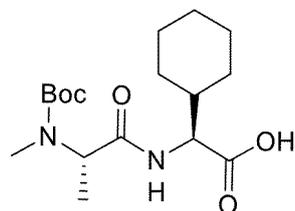
20

【1432】

工程 2 : (S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロパンアミド) - 2 - シクロヘキシル酢酸の調製

【1433】

【化447】



40

【1434】

テトラヒドロフラン (15 mL) 中のメチル (2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセテート (2.40 g、6.73 mmol、1.00 当量) の混合物に、水 (5 mL) 中の水酸化リチウム (0.42 g、10.10 mmol、1.50 当量) の混合物を窒素下、0 で少量ずつ添加した。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。塩化水素溶液 (1 M) を用い、水相を pH 約 5 に調整した。次いで、これを酢酸エチル (40 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (80 mL x 2) およびブライン (80 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。化合物 (2 S)

50

- 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - 酢酸 (2 . 2 0 g 、 6 . 4 2 m m o l 、 収率 9 5 %) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 2 8 7 . 1 [M - 5 5] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 0 1 - 6 . 5 5 (m 、 1 H) 、 4 . 7 4 (b r s 、 1 H) 、 4 . 5 2 (b r d d 、 J = 5 . 0 、 8 . 3 H z 、 1 H) 、 2 . 8 1 (d 、 J = 3 . 3 H z 、 3 H) 、 1 . 9 5 - 1 . 8 1 (m 、 1 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 5 9 (m 、 4 H) 、 1 . 4 9 (s 、 8 H) 、 1 . 4 0 - 1 . 1 8 (m 、 5 H) 、 1 . 1 6 - 0 . 9 6 (m 、 3 H) 。

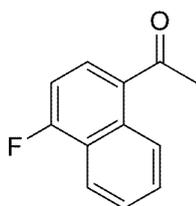
【 1 4 3 5 】

工程 3 : 1 - (4 - フルオロナフタレン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの調製

10

【 1 4 3 6 】

【 化 4 4 8 】



【 1 4 3 7 】

ジクロロメタン (5 0 m L) 中の 1 - フルオロナフタレン (5 . 0 0 g 、 3 4 . 2 1 m m o l 、 4 . 4 2 m L 、 1 . 0 0 当量) および塩化アルミニウム (6 . 8 4 g 、 5 1 . 3 1 m m o l 、 2 . 8 0 m L 、 1 . 5 0 当量) の混合物を、ジクロロメタン (1 0 m L) 中の塩化アセチル (3 . 2 2 g 、 4 1 . 0 5 m m o l 、 2 . 9 3 m L 、 1 . 2 0 当量) に 0 で添加した。混合物を 0 で 0 . 5 時間攪拌した。次いで、混合物を 2 0 で 4 時間攪拌した。混合物を水 (6 0 m L) 中に注ぎ、それをジクロロメタン (5 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (8 0 m L × 2) およびブライン (8 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 2 0 / 1) によって精製して、化合物 1 - (4 - フルオロ - 1 - ナフチル) エタノン (5 . 4 0 g 、 2 8 . 6 9 m m o l 、 収率 8 4 %) を無色油状物として得た。 ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 9 4 - 8 . 8 6 (m 、 1 H) 、 8 . 1 7 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 9 8 (d d 、 J = 5 . 4 、 8 . 1 H z 、 1 H) 、 7 . 7 1 - 7 . 6 5 (m 、 1 H) 、 7 . 6 4 - 7 . 5 8 (m 、 1 H) 、 7 . 1 6 (d d 、 J = 8 . 1 、 9 . 7 H z 、 1 H) 、 2 . 8 4 - 2 . 6 7 (m 、 3 H) 。

20

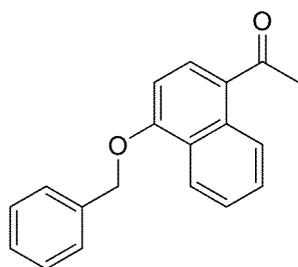
30

【 1 4 3 8 】

工程 4 : 1 - (4 - (ベンジルオキシ) ナフタレン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの調製

【 1 4 3 9 】

【 化 4 4 9 】



40

【 1 4 4 0 】

ジメチルホルムアミド (6 0 m L) 中のフェニルメタノール (4 . 4 8 g 、 4 1 . 4 5 m m o l 、 4 . 3 1 m L 、 1 . 5 0 当量) の混合物を、カリウム tert - ブトキシド (

50

4.65 g、41.45 mmol、1.50 当量) に添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。次いで、1-(4-フルオロ-1-ナフチル)エタノン(5.20 g、27.63 mmol、1.00 当量) を混合物に添加した。混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を水(200 mL) で希釈し、酢酸エチル(100 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL × 2) およびブライン(100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 30/1 ~ 10/1) によって精製して、化合物 1-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)エタノン(7.64 g、22.80 mmol、収率 83%) を白色固体として得た。

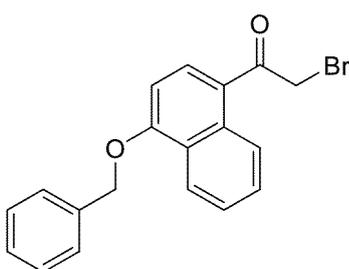
【1441】

10

工程 5: 1-(4-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2-プロモエタノン-1-オンの調製

【1442】

【化 450】



20

【1443】

ジクロロメタン(300 mL) 中の 1-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)エタノン(5.00 g、18.09 mmol、1.00 当量) の混合物に、N₂ 下、液体臭素(2.89 g、18.09 mmol、932.78 μL、1.00 当量) を 20 で少量添加した。混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム(50 mL) を添加することによってクエンチし、有機相を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 30/1) によって精製して、化合物 1-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)-2-プロモ-エタノン(4.50 g、12.67 mmol、収率 70%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 354.9 [M+1]⁺。

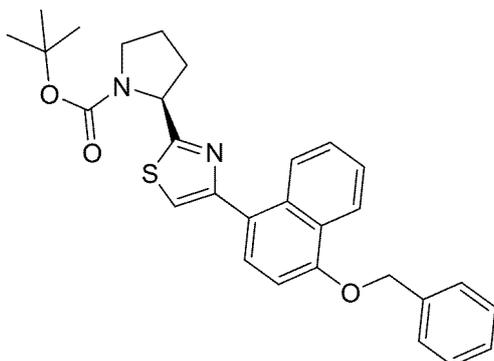
30

【1444】

工程 6: tert-ブチル(S)-2-(4-(4-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1445】

【化 451】



40

【1446】

エチルアルコール(80 mL) 中の 1-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)-2-プロモ-エタノン(3.90 g、10.98 mmol、1.00 当量) および tert-

50

ブチル(2S)-2-カルバモチオイルピロリジン-1-カルボキシレート(3.79g、16.47mmol、1.50当量)の混合物に、ピロリジン(0.87g、10.98mmol、886.16 μ L、1.00当量)を窒素下で添加した。混合物を80 $^{\circ}$ Cまで加熱し、1時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィ(石油エーテル/酢酸エチル=5/1)によって精製して、化合物tert-ブチル(2S)-2-[4-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(5.30g、10.89mmol、収率99%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 487.3 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) 8.49-8.37(m, 1H)、8.35-8.31(m, 1H)、8.23(br s, 1H)、7.61-7.48(m, 5H)、7.47-7.33(m, 3H)、7.27(s, 1H)、7.26(br s, 1H)、6.93(d, J=7.9Hz, 1H)、5.32(s, 2H)、3.77-3.42(m, 2H)、2.48-2.25(m, 2H)、2.14-1.94(m, 3H)、1.57-1.34(m, 9H)。

10

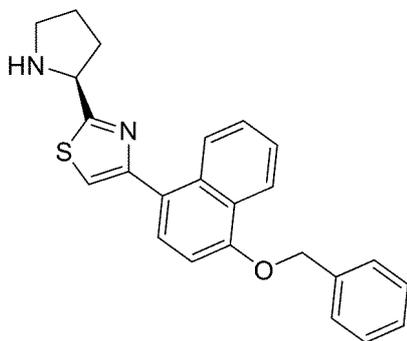
【1447】

工程7: (S)-4-(4-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)チアゾールの調製

【1448】

【化452】

20



【1449】

ジクロロメタン(36mL)中のtert-ブチル(2S)-2-[4-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-カルボキシレート(2.00g、4.11mmol、1.00当量)の混合物に、トリフルオロ酢酸(18.12g、158.89mmol、11.76mL、38.66当量)をN₂下で一度に添加した。混合物を30 $^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。化合物4-(4-ベンジルオキシ-1-ナフチル)-2-[(2S)-ピロリジン-2-イル]チアゾール(2.06g、トリフルオロ酢酸)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 387.2 [M+1]⁺。

30

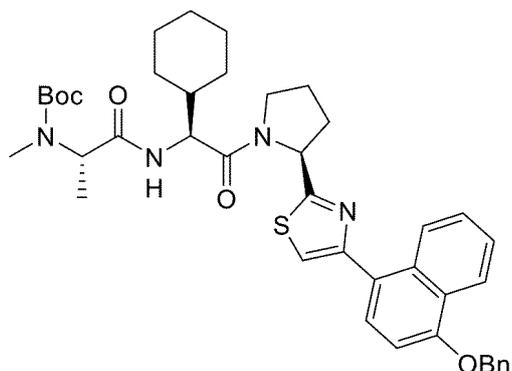
【1450】

工程8: tert-ブチル((S)-1-(((S)-2-((S)-2-(4-(4-(ベンジルオキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

40

【1451】

【化 4 5 3】



10

【 1 4 5 2】

テトラヒドロフラン (40 mL) およびジメチルホルムアミド (4 mL) 中の (2S) - 2 - [[(2S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - 酢酸 (1.15 g、3.36 mmol、1 当量)、4 - (4 - ベンジルオキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(2S) - ピロリジン - 2 - イル] チアゾール (2.02 g、4.03 mmol、1.2 当量、トリフルオロ酢酸) および 4 - メチルモルホリン (1.36 g、13.43 mmol、1.48 mL、4 当量) の混合物に、4 - (4, 6 - ジメトキシ - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル) - 4 - メチル - モルホリン - 4 - イウム ; 塩化物 ; 水和物 (1.98 g、6.72 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を、水 (30 mL) を添加することによってクエンチし、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出し、次いで、有機相を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1) によって精製して、化合物 tert - ブチル N - [[(1S) - 2 - [[(1S) - 2 - [(2S) - 2 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (0.80 g、1.09 mmol、収率 33%、純度 97%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 711.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.46 - 8.39 (m, 1H)、8.25 - 8.18 (m, 1H)、8.03 (s, 1H)、7.59 - 7.49 (m, 5H)、7.47 - 7.34 (m, 3H)、7.25 (s, 1H)、6.92 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、5.70 - 5.61 (m, 1H)、4.79 - 4.59 (m, 2H)、3.96 - 3.78 (m, 2H)、2.97 (s, 2H)、2.89 (s, 2H)、2.82 (s, 3H)、2.47 (br s, 1H)、2.37 - 2.16 (m, 2H)、2.05 (s, 2H)、1.88 - 1.54 (m, 17H)、1.50 (s, 9H)、1.53 - 1.45 (m, 1H)、1.35 (d, J = 7.1 Hz, 3H)、1.30 - 0.93 (m, 9H)。

20

30

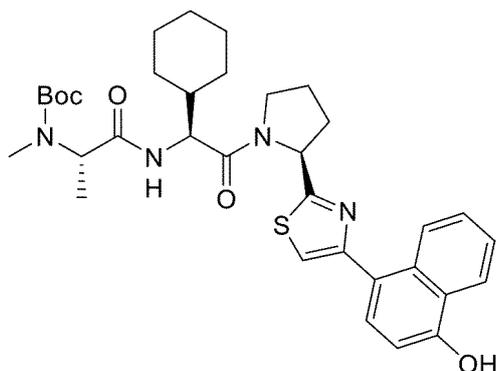
【 1 4 5 3】

工程 9 : tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

40

【 1 4 5 4】

【化 4 5 4】



10

【1 4 5 5】

メチルアルコール (10 mL) 中の tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 2 - [(2S) - 2 - [4 - (4 - ベンジルオキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (0.50 g、0.70 mmol、1.00 当量) の混合物に、水酸化パラジウム (0.36 g、2.53 mmol、3.60 当量) および水素 (0.01 g、0.70 mmol、1.00 当量) を窒素下で一度に添加した。混合物を 20 で 16 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮した。化合物 tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2S) - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (0.3 g、0.48 mmol、収率 69%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 621.3 [M + 1]⁺。

20

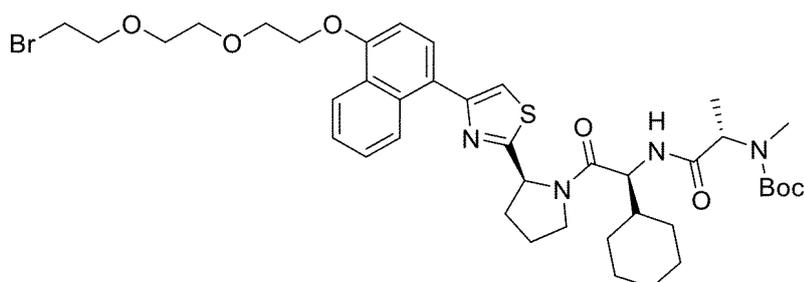
【1 4 5 6】

tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの例示的な合成工程 1 : tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - プロモエトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

30

【1 4 5 7】

【化 4 5 5】



40

【1 4 5 8】

アセトニトリル (12 mL) 中の tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2S) - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (0.30 g、0.48 mmol、1.00 当量) および 1, 2 - ビス (2 - プロモエトキシ) エタン (0.27 g

50

、0.97 mmol、2.00 当量)の混合物に、窒素下で、炭酸カリウム(0.23 g、1.69 mmol、3.50 当量)を添加した。混合物を80 °Cまで加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)で洗浄し、酢酸エチル(20 mL)で抽出し、次いで、有機相を真空中で濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/1)によって精製して、化合物 tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 2 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ]エトキシ] - 1 - ナフチル]チアゾール - 2 - イル]ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル]アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート(0.15 g、0.18 mmol、38%収率)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 817.3 [M+1]⁺。

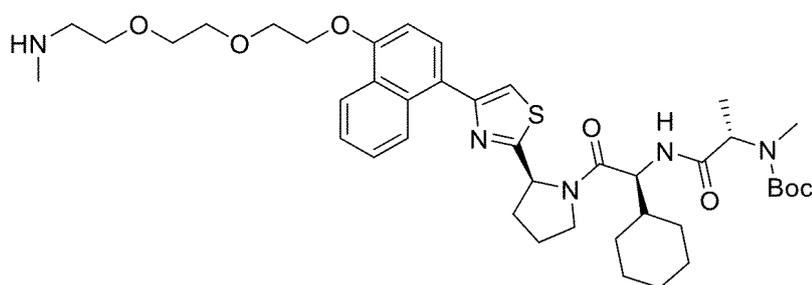
10

【1459】

工程2: tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン - 1 - イル)チアゾール - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル)(メチル)カルバメートの調製

【1460】

【化456】



20

【1461】

tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 2 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ]エトキシ] - 1 - ナフチル]チアゾール - 2 - イル]ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル]アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート(0.14 g、0.17 mmol、1.00 当量)とメチルアミン/エチルアルコール(10 mL)の混合物を60 °Cまで加熱し、12時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮した。化合物 tert - ブチル N - [(1S) - 2 - [[(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1 - ナフチル]チアゾール - 2 - イル]ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル]アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート(0.13 g)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 766.4 [M+1]⁺。

30

【1462】

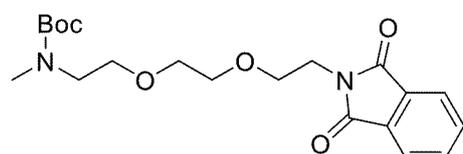
tert - ブチル(2 - (2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの例示的な合成

40

工程1: tert - ブチル(2 - (2 - (2 - (1,3-ジオキソイソインドリン - 2 - イル)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1463】

【化457】



50

【1464】

2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (400 mg、0.96 mmol、1 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、(1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) カリウム (213 mg、1.15 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 50 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、水相を酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取 TLC (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1) によって精製して、tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (300 mg、0.76 mmol、収率 79%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 415.1 [M + 23]⁺。

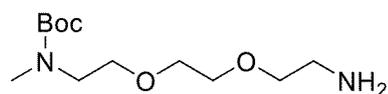
10

【1465】

工程 2 : tert - ブチル (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【1466】

【化 458】



20

【1467】

tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (300 mg、0.76 mmol、1 当量) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (382 mg、7.64 mmol、0.4 mL、10 当量) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、水相をジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取 TLC (ジクロロメタン / メタノール = 5 / 2) によって精製して、tert - ブチル N - [2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (120 mg、0.46 mmol、収率 59%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 3.66 - 3.56 (m、6 H)、3.55 - 3.49 (m、2 H)、3.40 (br s、2 H)、2.99 - 2.79 (m、5 H)、1.74 (br s、3 H)、1.46 (s、9 H)。

30

【1468】

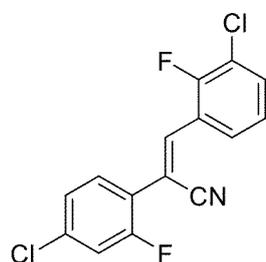
(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (2 - メトキシ - 4 - ((2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) フェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの例示的な合成

工程 1 : (Z) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 2 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アクリロニトリルの調製

40

【1469】

【化 459】



50

【1470】

メタノール(200 mL)中の3-クロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(13.7 g、86.68 mmol、1.05当量)および2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)アセトニトリル(14 g、82.56 mmol、1当量)の混合物に、ナトリウムメトキシド(13.4 g、247.67 mmol、3当量)のメタノール(40 mL)溶液を窒素雰囲気下、0℃で滴下した。添加中に生成物が沈殿し始める。懸濁物を45℃で5時間攪拌した。固体を濾過し、水(200 mL)およびメタノール(50 mL)で洗浄し、次いで、真空中で乾燥させて、(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)プロパ-2-エンニトリル(24 g、77.39 mmol、収率93%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.20-8.10(m、1H)、7.81(s、1H)、7.64-7.49(m、2H)、7.33-7.20(m、3H)。

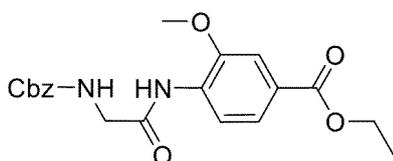
10

【1471】

工程2：エチル 4-(2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ)アセトアミド)-3-メトキシベンゾエートの調製

【1472】

【化460】



20

【1473】

テトラヒドロフラン(50 mL)中の2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)酢酸(5.9 g、28.17 mmol、1.1当量)およびエチル 4-アミノ-3-メトキシベンゾエート(5 g、25.61 mmol、1当量)の混合物に、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(11.7 g、30.74 mmol、1.2当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.6 g、51.23 mmol、8.9 mL、2当量)を窒素下、0℃で添加した。混合物を20℃まで加温し、12時間攪拌した。混合物を水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(200 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1、3/1~1/1)によって精製して、エチル 4-[[2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)アセチル]アミノ]-3-メトキシベンゾエート(9 g、23.29 mmol、収率91%)を黄色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.41(br d、J=8.4 Hz、2H)、7.68(br d、J=8.4 Hz、1H)、7.53(s、1H)、7.42-7.28(m、5H)、5.61(br s、1H)、5.18(s、2H)、4.42-4.32(m、2H)、4.11-4.01(m、2H)、3.88(s、3H)、1.40(t、J=7.2 Hz、3H)。

30

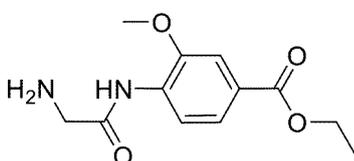
40

【1474】

工程3：エチル 4-(2-アミノアセトアミド)-3-メトキシベンゾエートの調製

【1475】

【化461】



【1476】

50

エチル 4 - [[2 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) アセチル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾエート (8 . 8 g、22 . 77 mmol、1 当量) のエタノール (100 mL) 溶液に、活性炭上パラジウム触媒 (1 g、純度 10 %) を窒素雰囲気下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で数回パーズした。混合物を、水素 (15 psi) 下、50 で 24 時間撹拌した。次いで、混合物を、水素 (50 psi) 下、50 で 5 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1、3 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、エチル 4 - [(2 - アミノアセチル) アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾエート (3 . 2 g、12 . 69 mmol、収率 56 %) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 10 . 00 (br s、1H)、8 . 53 (d、J = 8 . 4 Hz、1H)、7 . 71 (dd、J = 1 . 6、8 . 4 Hz、1H)、7 . 57 (d、J = 1 . 6 Hz、1H)、4 . 38 (q、J = 7 . 2 Hz、2H)、3 . 97 (s、3H)、3 . 53 (s、2H)、1 . 40 (t、J = 7 . 2 Hz、3H)。

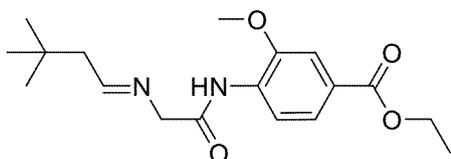
10

【 1477 】

工程 4 : エチル (E) - 4 - (2 - ((3 , 3 - ジメチルブチリデン) アミノ) アセトアミド) - 3 - メトキシベンゾエートの調製

【 1478 】

【 化 462 】



20

【 1479 】

ジクロロメタン (50 mL) 中のエチル 4 - [(2 - アミノアセチル) アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾエート (3 . 2 g、12 . 69 mmol、1 当量) および 3 , 3 - ジメチルブタナール (1 . 3 g、12 . 94 mmol、1 . 6 mL、1 . 02 当量) の混合物に、硫酸マグネシウム (3 . 0 g、25 . 37 mmol、2 当量) を 20 で添加した。混合物を 20 時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、エチル 4 - [[2 - [(E) - 3 , 3 - ジメチルブチリデンアミノ] アセチル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾエート (4 . 24 g、12 . 68 mmol、収率 100 %) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 9 . 45 (br s、1H)、8 . 53 (d、J = 8 . 4 Hz、1H)、7 . 89 - 7 . 82 (m、1H)、7 . 72 - 7 . 68 (m、1H)、7 . 58 - 7 . 53 (m、1H)、4 . 39 - 4 . 34 (m、2H)、4 . 25 - 4 . 20 (m、2H)、3 . 94 (s、3H)、2 . 30 - 2 . 27 (m、2H)、1 . 42 - 1 . 38 (m、3H)、1 . 04 (s、9H)。

30

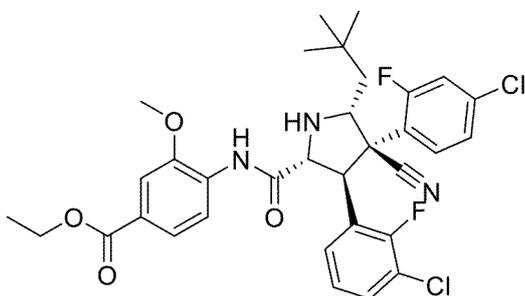
【 1480 】

工程 5 : エチル 4 - ((2R , 3S , 4R , 5R) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンゾエートの調製

40

【 1481 】

【 化 463 】



50

【1482】

[1-(2-ジフェニルホスファニル-1-ナフチル)-2-ナフチル]-ジフェニルホスファン(530mg、0.85mmol、0.12当量)の2-メチルテトラヒドロフラン(10mL)溶液に、アセトキシ銅(95mg、0.78mmol、0.11当量)を添加した。混合物を20℃で30分間撹拌した。2-メチルテトラヒドロフラン(100mL)中のエチル 4-[[2-[(E)-3,3-ジメチルブチリデンアミノ]アセチル]アミノ]-3-メトキシ-ベンゾエート(2.6g、7.80mmol、1.1当量)および(Z)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-2-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)プロパ-2-エンニトリル(2.2g、7.09mmol、1当量)を、窒素雰囲気下、20℃で添加した。次いで、トリエチルアミン(717mg、7.09mmol、1.0mL、1当量)を添加した。混合物を20℃で36時間撹拌した。混合物を水(100mL)で希釈し、酢酸エチル(100mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~5/1)によって精製して、エチル 4-[[2-[(2R,3S,4R,5R)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-3-メトキシ-ベンゾエート(3g、4.65mmol、収率65%)を黄色固体として得た。

10

【1483】

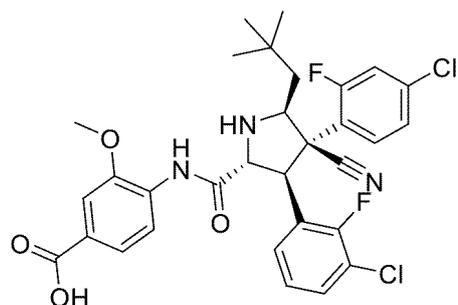
20

工程6: 4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシ安息香酸の調製

【1484】

【化464】

30



【1485】

水(5mL)、テトラヒドロフラン(5mL)およびメタノール(5mL)中のエチル 4-[[2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-3-メトキシ-ベンゾエート(3.0g、4.65mmol、1当量)の混合物に、水酸化ナトリウム(937mg、23.44mmol、5.04当量)を20℃で添加した。混合物を20℃で12時間撹拌した。次いで、混合物を50℃まで加熱し、さらに12時間撹拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、pH=5になるまで1N塩酸で酸性化した。添加中に生成物が沈殿し始める。固体を濾過し、真空中で乾燥させて、粗生成物を得た。固体をアセトニトリル(100mL)で粉砕して、4-[[2-[(2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-3-メトキシ-安息香酸(1.2g、1.91mmol、41%収率、98% ee、95% de、98%純度)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) 8.38(d、J=8.4Hz、1H)、7.76-7.70(m、1H)、7.69-7.62(m、2H)、7.44-7.30(m、3H)、7.28-7.19(m、2H)、4

40

50

. 79 - 4 . 76 (m , 1 H) , 4 . 64 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 16 - 4 . 04 (m , 2 H) , 3 . 98 (s , 3 H) , 1 . 76 - 1 . 66 (m , 1 H) , 1 . 36 (b r d , J = 14 . 0 H z , 1 H) , 1 . 04 (s , 9 H) .

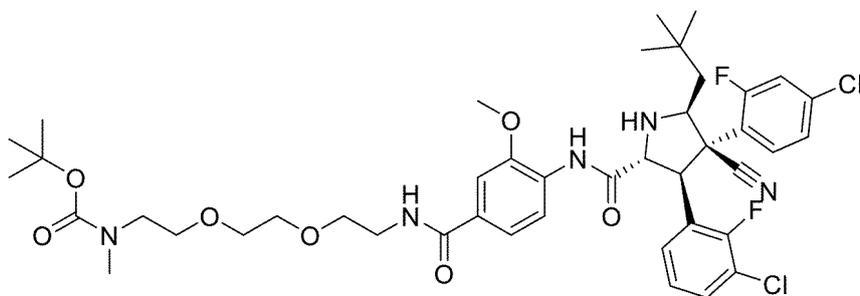
【 1 4 8 6 】

工程 7 : tert - ブチル (2 - (2 - (2 - (4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル)) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンズアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【 1 4 8 7 】

【 化 4 6 5 】

10



【 1 4 8 8 】

N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 中の 4 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ安息香酸 (200 m g , 0 . 32 m m o l , 1 当量) , および tert - ブチル N - [2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (85 m g , 0 . 32 m m o l , 1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (65 m g , 0 . 48 m m o l , 1 . 5 当量) 、 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 (93 m g , 0 . 48 m m o l , 1 . 5 当量) 、 および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (125 m g , 0 . 97 m m o l , 0 . 17 m L , 3 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (25 m L) でクエンチした。次いで、これを酢酸エチル (25 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (35 m L x 2) およびブライン (35 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [[4 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (230 m g , 0 . 26 m m o l , 収率 82 %) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 860 . 4 [M + 1] ⁺ .

20

30

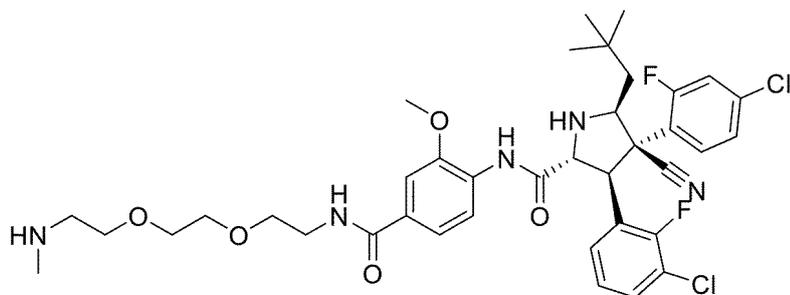
【 1 4 8 9 】

工程 8 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (2 - メトキシ - 4 - ((2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) フェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 1 4 9 0 】

40

【化 4 6 6】



【 1 4 9 1】

10

ジクロロメタン (8 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [[4 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (230 mg、0.26 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (2.00 mL) を添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - N - [2 - メトキシ - 4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] フェニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (230 mg、トリフルオロアセテート) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 760.3 [M + 1]⁺。

20

【 1 4 9 2】

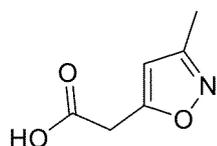
(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - (2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの例示的な合成

工程 1 : 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) 酢酸の調製

【 1 4 9 3】

【化 4 6 7】

30



【 1 4 9 4】

3, 5 - ジメチルイソオキサゾール (15 g、154.46 mmol、15 mL、1 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、n - ブチルリチウム (2.5 M、77 mL、1.25 当量) を窒素下、- 78 で滴下し、混合物を - 55 で 30 分間攪拌し、次いで二酸化炭素を混合物中に 30 分間バブリングし、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) によってクエンチし、混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。水相を、塩酸水溶液 (2 M) を用い、pH = 2 になるまで調整し、混合物を酢酸エチル (50 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (10 g、70.86 mmol、46% 収率) を褐色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.74 (br s、1 H)、6.24 (s、1 H)、3.83 (s、2 H)、2.20 (s、3 H)。

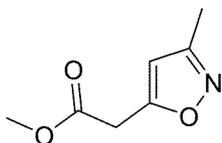
40

【 1 4 9 5】

工程 2 : メチル 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) アセテートの調製

【 1 4 9 6】

【化468】



【1497】

2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)酢酸(10g、70.86mmol、1当量)のメタノール(100mL)溶液に、塩化チオニル(12.65g、106.29mmol、7.71mL、1.5当量)を0 で添加し、混合物を50 で4時間撹拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。この粗物質を、酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(200mL)によって洗浄し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(50mL)、次いで、ブライン(50mL)で洗浄し、有機相を無水物によって乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、メチル 2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセテート(10g、64.45mmol、91%収率)を、褐色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 6.11(s、1H)、3.80(s、2H)、3.76(s、3H)、2.30(s、3H)。

10

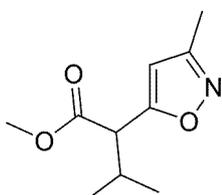
【1498】

工程3：メチル 3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノエートの調製

【1499】

20

【化469】



【1500】

メチル 2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセテート(10g、64.45mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(100mL)溶液に、水素化ナトリウム(3.87g、96.68mmol、純度60%、1.5当量)を0 で添加し、次いで2-ヨードプロパン(13.15g、77.34mmol、7.74mL、1.2当量)を0 で添加し、混合物を25 で2時間撹拌した。さらなる2-ヨードプロパン(2.55g、15.00mmol、1.5mL)を添加し、混合物を25 で10時間撹拌した。混合物を塩酸水溶液(1M、300mL)によってクエンチし、混合物を酢酸エチル(200mL、3回)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、メチル 3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノエート(13g)を褐色油状物として得た。

30

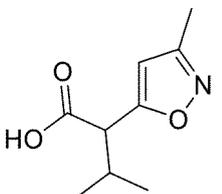
【1501】

工程4：3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸の調製

40

【1502】

【化470】



【1503】

メタノール(90mL)および水(60mL)中のメチル 3-メチル-2-(3-メ

50

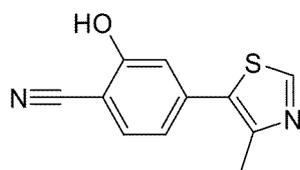
チルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノエート (12.7 g、64.39 mmol、1当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (12.88 g、321.96 mmol、5当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮してメタノールを除去し、次いで、残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、水相を、塩酸水溶液 (2 M) によって pH = 3 になるまで調整し、次いで、混合物をジクロロメタン (200 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、この粗生成物をフラッシュ分取 HPLC によって精製し、アセトニトリルの画分を除去し、残渣をジクロロメタン (300 mL × 5) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、生成物 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタン酸 (7.5 g、40.94 mmol、63% 収率) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.26 (s、1H)、3.58 (d、J = 8.7 Hz、1H)、2.33 - 2.23 (m、1H)、2.21 (s、3H)、0.95 (d、J = 6.7 Hz、3H)、0.82 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【1504】

工程 5：2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンゾニトリルの調製

【1505】

【化 471】



【1506】

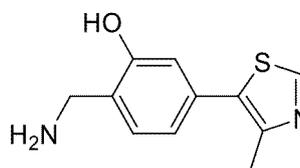
4 - プロモ - 2 - ヒドロキシベンゾニトリル (15 g、75.75 mmol、1当量) および 4 - メチルチアゾール (20.28 g、204.53 mmol、1.9 mL、2.7当量) の N - メチルピロリドン (150 mL) 溶液に、酢酸カリウム (22.30 g、227.25 mmol、3当量) および酢酸パラジウム (1.70 g、7.58 mmol、0.1当量) を添加し、混合物を窒素下、110 で 6 時間攪拌した。混合物を水 (500 mL) でクエンチし、水相を酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL、2 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮し、次いでメチル三級ブチルエーテル (500 mL) を混合物に添加し、有機相を水 (100 mL) およびブライン (100 mL、2 回) で洗浄した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。化合物 2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル (11 g、50.87 mmol、収率 67%) を黄色固体として得た。

【1507】

工程 6：2 - (アミノメチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノールの調製

【1508】

【化 472】



【1509】

2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンゾニトリル (11 g、50.87 mmol、1当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、水素化リチ

10

20

30

40

50

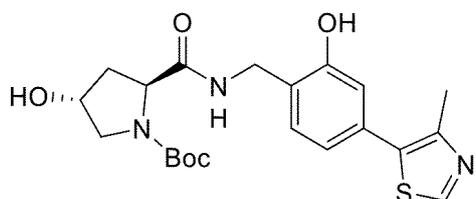
ウムアルミニウム (7.72 g、203.46 mmol、4 当量) を 0 で添加し、混合物を 50 で 3 時間撹拌した。混合物を 0 で水 (8 mL) によってクエンチし、次いで 15% の水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL)、次いで水 (8 mL) によってクエンチし、無水硫酸ナトリウム (30 g) を添加し、混合物を 25 で 30 分間撹拌し、濾過し、固体をジクロロメタン/メタノール (4/1、50 mL) に添加し、混合物を 25 で 1 時間撹拌し、濾過し、合わせた濾液を濃縮して、2-(アミノメチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノール (7 g、31.78 mmol、62% 収率) を褐色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.82 (s、1 H)、6.90 (d、J = 7.5 Hz、1 H)、6.52 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、6.25 (dd、J = 1.7、7.5 Hz、1 H)、3.59 (s、2 H)、2.41 (s、3 H)。

【1510】

工程 7: tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-((2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1511】

【化 473】



【1512】

2-(アミノメチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノール (7 g、31.78 mmol、1 当量) および (2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 (7.35 g、31.78 mmol、1 当量) のジメチルホルムアミド (70 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (12.32 g、95.3 mmol、16.60 mL、3 当量)、次いで HATU (13.29 g、34.95 mmol、1 当量) を加え、混合物を 25 で 2 時間撹拌した。さらなる (2S, 4R)-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 (7.35 g、31.78 mmol、1 当量) および HATU (12.08 g、31.78 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 25 で 5 時間撹拌した。混合物を水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL、2 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、褐色油状物として粗生成物を得、この粗生成物をテトラヒドロフラン/水 (2/1、150 mL) に溶解し、水酸化リチウム (3 g) を添加し、混合物を 25 で 1 時間撹拌した。混合物を水 (300 mL) で希釈し、pH = 7 になるまで塩酸水溶液 (0.5 M) で調整し、混合物を酢酸エチル (300 mL、2 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得、この粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 2~10% のメタノール (methonal)) によって精製して、tert-ブチル (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート (6.9 g、15.92 mmol、収率 50%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 434.1 [M+1]⁺。

【1513】

工程 8: (2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1514】

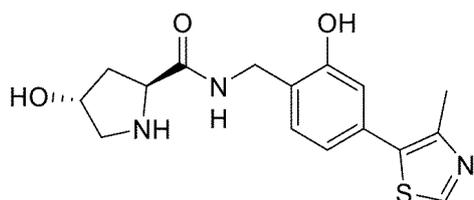
10

20

30

40

【化 4 7 4】



【1515】

tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボキシレート(6.9g、15.92mmol、1当量)のメタノール(30mL)溶液に、塩酸/ジオキサン(4M、30mL、7.54当量)を添加し、混合物を25℃で20分間攪拌した。混合物を濃縮して黄色固体として生成物を得て、この粗生成物を酢酸エチルおよび石油エーテル(1:1、20mL)で粉碎し、混合物を濾過し、固体をロータリーエバポレーターで乾燥させて、生成物(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-[[2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(4.83g、13.06mmol、収率82%、塩酸)を黄色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) 10.03(br s、1H)、9.11-8.95(m、2H)、8.66(br s、1H)、7.20(d、J=7.9Hz、1H)、7.04(d、J=1.3Hz、1H)、6.90(dd、J=1.7、7.8Hz、1H)、4.44(br s、1H)、4.40-4.26(m、3H)、3.41-3.27(m、1H)、3.13-3.02(m、1H)、2.46(s、3H)、2.33(br dd、J=7.5、12.7Hz、1H)、1.96-1.85(m、1H)、1.33-1.24(m、1H)。

10

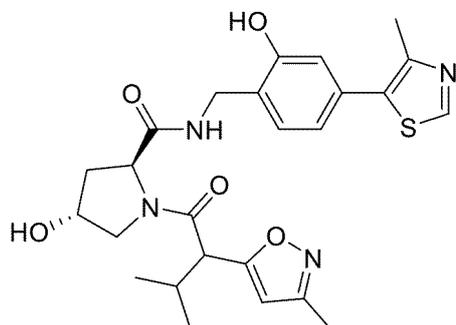
20

【1516】

工程9:(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-(2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1517】

【化 4 7 5】



30

【1518】

(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-[[2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(4.83g、13.06mmol、1当量、塩酸塩)のジメチルホルムアミド(60mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(5.06g、39.18mmol、6.82mL、3当量)を添加し、次に3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸(2.39g、13.06mmol、1当量)およびHATU(5.46g、14.36mmol、1.1当量)を添加し、混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物を水(200mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL、2回)で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取HPLCによって精製し、アセトニトリルの画分を除去し、残渣をジクロロメタン(300mL x 5)

40

50

で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、生成物 (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 . 0 g、8 . 02 mmol、61% 収率) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 8 . 85 (s、1H)、7 . 39 - 7 . 23 (m、1H)、6 . 98 - 6 . 86 (m、2H)、6 . 31 - 6 . 06 (m、1H)、4 . 65 - 4 . 28 (m、4H)、3 . 94 - 3 . 48 (m、3H)、2 . 52 - 2 . 45 (m、3H)、2 . 42 - 2 . 31 (m、1H)、2 . 26 - 2 . 15 (m、4H)、2 . 13 - 2 . 03 (m、1H)、1 . 08 - 1 . 01 (m、3H)、0 . 92 - 0 . 81 (m、3H)。

10

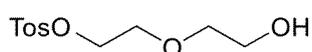
【 1519 】

2 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【 1520 】

【 化 476 】



【 1521 】

20

2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エタノール (55 . 66 g、524 . 53 mmol、49 . 70 mL、2 当量) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (6 . 29 g、157 . 27 mmol、純度 60%、0 . 6 当量) を 0 で添加し、窒素下で 0 . 5 時間撹拌した。その後、混合物に p - トルエンシルホニルクロリド (50 g、262 . 26 mmol、1 当量) を添加し、25 まで加温し、6 時間撹拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (200 mL) に注ぎ入れ、15 分間撹拌した。水相を酢酸エチル (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (35 g、134 . 46 mmol、収率 51%) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 261 . 0 [M + 1]⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7 . 76 - 7 . 72 (m、2H)、7 . 28 (d、J = 8 . 0 Hz、2H)、4 . 15 - 4 . 02 (m、2H)、3 . 66 - 3 . 55 (m、4H)、3 . 49 - 3 . 44 (m、2H)、2 . 38 (s、3H)。

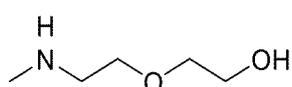
30

【 1522 】

工程 2 : 2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【 1523 】

【 化 477 】



40

【 1524 】

メタンアミン (11 . 93 g、115 . 25 mmol、10 当量) 中の 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (3 g、11 . 52 mmol、1 当量) の混合物を脱気し、窒素で 3 回バージし、次いで混合物を窒素下で、85 で 16 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エタノール (1 . 37 g、11 . 50 mmol、収率 99%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 3 . 72 - 3 . 47 (m、8H)、2 . 67 - 2 . 63 (m、3H)。

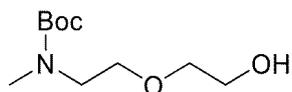
50

【1525】

工程3: *tert*-ブチル(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1526】

【化478】



【1527】

ジクロロメタン(20 mL)中の2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エタノール(1.37 g、11.50 mmol、1当量)およびジ-*tert*-ブチルジカーボネート(3.01 g、13.80 mmol、3.17 mL、1.2当量)の混合物を脱気し、窒素で3回パーズし、次いで、混合物を窒素下で25℃で16時間撹拌した。反応混合物を、水200 mLを添加することによってクエンチし、酢酸エチル(300 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL×3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=50/1~5/1)によって精製した。化合物*tert*-ブチルN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチル-カルバメート(1.7 g、7.75 mmol、収率67%)を黄色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 3.77-3.68(m、2H)、3.66-3.55(m、4H)、3.42(br s、2H)、2.92(s、3H)、1.48-1.25(m、9H)。

10

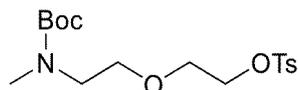
20

【1528】

工程4: 2-(2-(*tert*-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【1529】

【化479】



30

【1530】

ジクロロメタン(20 mL)中の*tert*-ブチルN-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-N-メチル-カルバメート(1.1 g、5.02 mmol、1当量)、*p*-トルエンシルホニルクロリド(1.91 g、10.03 mmol、2当量)およびトリエチルアミン(1.52 g、15.05 mmol、2.09 mL、3当量)の混合物を脱気し、窒素で3回パーズし、次いで混合物を窒素下で25℃で12時間撹拌した。反応混合物を、水200 mLを添加することによってクエンチし、酢酸エチル(300 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL×3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=30/1~10/1)によって精製した。化合物2-[2-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(1.6 g、4.28 mmol、収率85%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.73(d、J=8.4 Hz、2H)、7.28(d、J=8.0 Hz、2H)、4.12-4.01(m、2H)、3.60-3.52(m、2H)、3.45(br s、2H)、3.25(br s、2H)、2.78(s、3H)、2.38(s、3H)、1.37(s、9H)。

40

【1531】

tert-ブチル(2-(2-(2-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノ

50

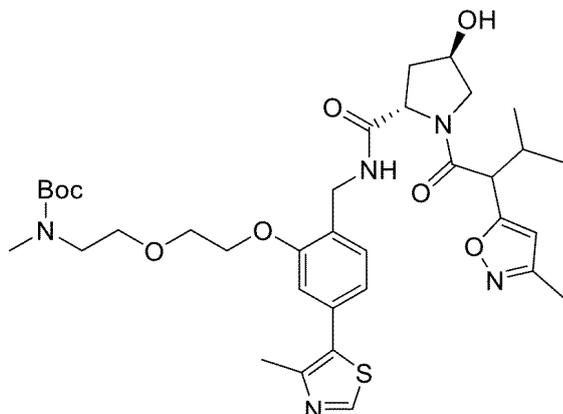
キシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートおよび *tert*-ブチル(2-(2-(2-(2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの例示的な合成

工程1: *tert*-ブチル(2-(2-(2-(2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1532】

10

【化480】



20

【1533】

N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)中の2-[2-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(70 mg、0.18 mmol、1当量)、(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-[[2-ヒドロキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(93 mg、0.18 mmol、1当量)および炭酸カリウム(51 mg、0.37 mmol、2当量)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで、混合物を窒素下で、80 で4時間撹拌した。反応混合物を、水(10 mL)を添加することによってクエンチし、酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL x 3回)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(ジクロロメタン中9%メタノール)によって精製して、化合物 *tert*-ブチル N-[2-[2-[2-[2-[2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート(100 mg、0.14 mmol、収率76%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 722.4 [M+23]⁺。

30

40

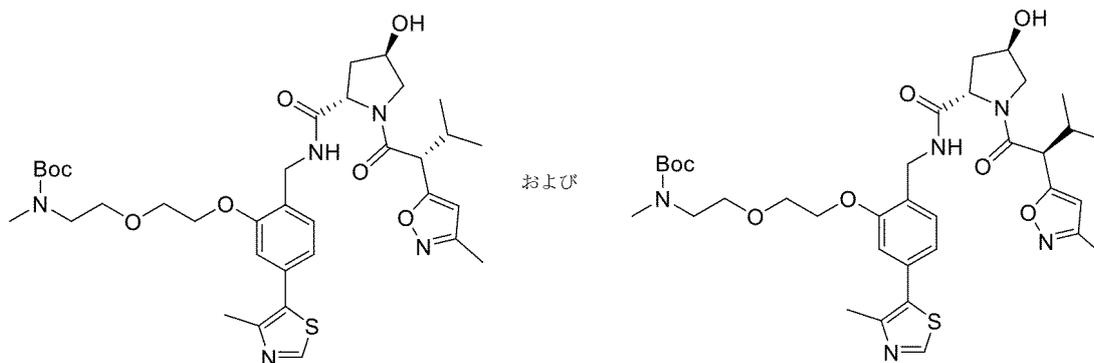
【1534】

工程2: *tert*-ブチル(2-(2-(2-(2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートおよび *tert*-ブチル(2-(2-(2-(2-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(S)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1535】

50

【化 4 8 1】



10

【 1 5 3 6】

分取 SFC により、tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (250 mg、0.35 mmol、1 当量) を精製した。化合物 tert - ブチル (2 - (2 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) メチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (90 mg、0.12 mmol、33% 収率、94% 純度) および tert - ブチル (2 - (2 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) メチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (90 mg、0.12 mmol、35% 収率、99% 純度) を無色油状物として得た。

20

【 1 5 3 7】

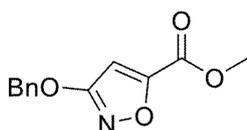
メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの例示的な合成

工程 1 : メチル 3 - (ベンジルオキシ) イソキサゾール - 5 - カルボキシレートの調製

30

【 1 5 3 8】

【化 4 8 2】



【 1 5 3 9】

メチル 3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - カルボキシレート (7.20 g、50.31 mmol、1.00 当量) のアセトン (150 mL) 溶液に、炭酸カリウム (13.91 g、100.62 mmol、2.00 当量) を添加した。混合物を 1 時間で 80 °C まで加熱し、次いで、(プロモメチル) ベンゼン (10.33 g、60.37 mmol、1.20 当量) を添加した。得られた混合物を 80 °C でさらに 3 時間攪拌した。固体を濾別し、濾過物を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 15 : 1 ~ 10 : 1) によってさらに精製し、メチル 3 - ベンジルオキシイソキサゾール - 5 - カルボキシレート (9.50 g、40.73 mmol、収率 81%) を無色油状物として得た。15 °C で 15 時間放置した後、油状物は固化した。LC / MS (ESI) m / z : 256.0 [M + 23]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.49 - 7.41 (m、5 H)、6.60 (s、1 H)、5.34 (s、2 H)、3.97 (s、3 H)。

40

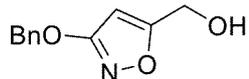
50

【1540】

工程2：(3-(ベンジルオキシ)イソキサゾール-5-イル)メタノールの調製

【1541】

【化483】



【1542】

メチル 3-ベンジルオキシイソキサゾール-5-カルボキシレート(2.33 g、9.99 mmol、1.00当量)のメタノール(50 mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(756 mg、19.98 mmol、2.00当量)を少量ずつ添加した。得られた混合物を15 で3時間撹拌した。混合物を塩酸(0.2 M、200 mL)に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル(150 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン(200 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、(3-ベンジルオキシイソキサゾール-5-イル)メタノール(1.85 g、9.02 mmol、90%収率)を無色油状物として得た。LC/MS(E SI) m/z: 206.0 [M+1]⁺。

10

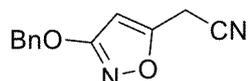
【1543】

工程3：2-(3-(ベンジルオキシ)イソキサゾール-5-イル)アセトニトリルの調製

20

【1544】

【化484】



【1545】

臭化シアン(334 mg、3.15 mmol、1.05当量)およびトリフェニルホスフィン(787 mg、3.00 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、(3-ベンジルオキシイソキサゾール-5-イル)メタノール(616 mg、3.00 mmol、1.00当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液を添加した。混合物を15 で1時間撹拌し、次いで2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10-オクタヒドロピリミド[1,2-a]アゼピン(480 mg、3.15 mmol、1.05当量)を0 で添加した。得られた混合物を0~15 でさらに14時間撹拌した。溶媒を真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=5:1~4:1)によってさらに精製し、2-(3-ベンジルオキシイソキサゾール-5-イル)アセトニトリル(320 mg、1.49 mmol、収率50%)を無色油状物として得た。LC/MS(E SI) m/z: 215.0 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.48-7.41(m、5H)、6.06(s、1H)、5.30(s、2H)、3.82(s、2H)。

30

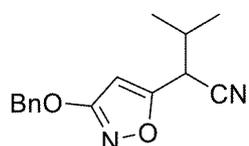
【1546】

工程4：2-(3-(ベンジルオキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタンニトリルの調製

40

【1547】

【化485】



【1548】

2-(3-ベンジルオキシイソキサゾール-5-イル)アセトニトリル(214 mg、

50

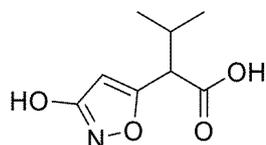
1.00 mmol、1.00 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、炭酸カリウム (138 mg、1.00 mmol、1.00 当量) を添加した。混合物を 15 で 30 分間攪拌し、その後、2 - ヨードプロパン (170 mg、1.00 mmol、1.00 当量) を添加した。得られた混合物を 15 でさらに 2.5 時間攪拌した。次いで、カリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート (90 mg、0.8 mmol、0.8 当量) を混合物に添加し、混合物を 15 でさらに 12 時間攪拌した。混合物を塩酸 (0.2 M、30 mL) に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル (30 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 8 : 1) によって精製し、2 - (3 - ベンジルオキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタンニトリル (150 mg、0.56 mmol、収率 59%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.48 - 7.41 (m、5H)、6.04 (s、1H)、5.28 (s、2H)、3.85 (d、J = 5.6 Hz、1H)、2.42 - 2.37 (m、1H)、1.18 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.10 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【1549】

工程 5 : 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸の調製

【1550】

【化486】



【1551】

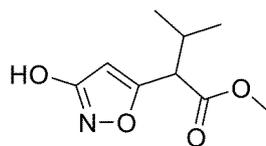
2 - (3 - ベンジルオキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタンニトリル (3.40 g、13.27 mmol、1.00 当量) のジオキサン (30 mL) 溶液に、塩酸 (11.8 M、120 mL) を添加した。混合物を 100 まで加熱し、100 で 15 時間攪拌した。混合物を 15 まで冷却し、次いで、酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によってさらに精製して、2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタン酸 (230 mg、1.19 mmol、収率 9%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 186.1 [M + 1]⁺。

【1552】

工程 6 : メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの調製

【1553】

【化487】



【1554】

2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタン酸 (1 g、5.40 mmol、1 当量) のメタノール溶液 (10 mL) に、塩化チオニル (2.57 g、21 mmol、1.57 mL、4 当量) を 0 で添加した。反応混合物を 70 で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタノエート (1 g、5.02 mmol)

10

20

30

40

50

1、収率92%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 200.1 [M+1]⁺。

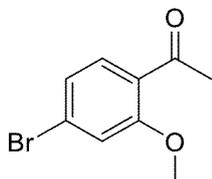
【1555】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の例示的な合成

工程1: 1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エタン - 1 - オンの調製

【1556】

【化488】



【1557】

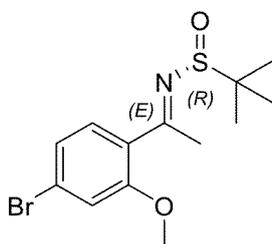
1 - (4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) エタノン (10 g、46.50 mmol、1.0 当量) のジメチルホルムアミド (50 mL) 溶液に、炭酸カリウム (9.64 g、69.75 mmol、1.5 当量) を添加した。その後、ヨードメタン (13.20 g、93.00 mmol、2.0 当量) を 0 で混合物中に添加した。その後、混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 3) で抽出し、ブライン (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) エタノン (10.5 g、45.84 mmol、収率 98%) を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 230.9 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.63 (d、J = 8.4 Hz、1 H)、7.18 - 7.11 (m、2 H)、3.93 (s、3 H)、2.60 (s、3 H)。

【1558】

工程2: (R, E) - N - (1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシフェニル) エチリデン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【1559】

【化489】



【1560】

1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) エタノン (10 g、43.65 mmol、1.18 当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液に、チタン酸テトラエチル (16.94 g、74.26 mmol、2.0 当量) を添加した。次いで、2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (4.5 g、37.13 mmol、1.0 当量) を混合物に添加し、N₂ でパージした (3 回)。次いで、混合物を 70 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) でクエンチし、水 (200 mL) で希釈し、濾過し、次いで、酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出し、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカ (石油エーテル : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。(NE) - N - [1 - (4 - ブロモ - 2 - メトキシ - フェニル) エチリデン] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (9 g、27.09 mmol、収率 73%) を黄色油状物として得た。

10

20

30

40

50

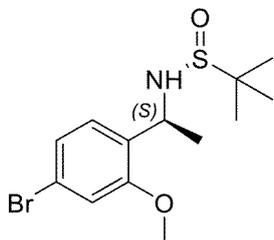
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H)、7.13 (dd, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H)、7.09 (s, 1H)、3.88 (s, 3H)、2.70 (s, 3H)、1.35 - 1.28 (m, 9H)。

【1561】

工程3：(R)-N-((S)-1-(4-ブロモ-2-メトキシフェニル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【1562】

【化490】



10

【1563】

(NE)-N-[1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)エチリデン]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (9 g, 27.09 mmol, 1.0当量) のテトラヒドロフラン溶液 (90 mL) 溶液に、L-セレクトリド (1 M, 81.26 mL, 3.0当量) を0 で添加した。その後、混合物を20 で2時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) でクエンチし、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL × 3) で抽出し、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカ (石油エーテル：酢酸エチル = 20 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。N-[(1S)-1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)エチル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (5.5 g, 16.45 mmol, 収率60%) を黄色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 7.20 - 7.16 (m, 1H)、7.12 - 7.07 (m, 1H)、7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、4.90 - 4.82 (m, 1H)、3.86 (s, 3H)、3.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H)、1.52 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、1.21 (s, 9H)。

20

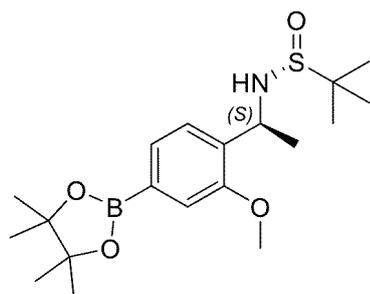
30

【1564】

工程4：(R)-N-((S)-1-(2-メトキシ-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)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドの調製

【1565】

【化491】



40

【1566】

N-[(1S)-1-(4-ブロモ-2-メトキシ-フェニル)エチル]-2-メチル-プロパン-2-スルフィンアミド (4.7 g, 14.06 mmol, 1.0当量) および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン (5.36 g, 21.09 mmol, 1.5当量) のジオキサン (12 mL) 溶液に、[1,1'-ビス(ジフェ

50

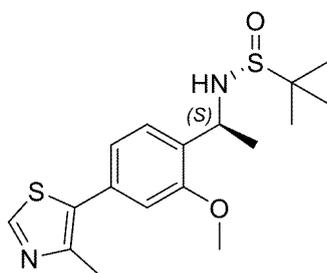
ニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(ii)(1.03g、1.41mmol、0.1当量)および酢酸カリウム(2.76g、28.12mmol、2.0当量)を添加した。次いで、混合物をN₂でパージした(3回)。次いで、混合物を90で5時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、濾過し、次いで、酢酸エチル(50mL×3)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を、カラムクロマトグラフィーシリカ(石油エーテル:酢酸エチル=10:1~1:1)によって精製した。N-[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 , 4 , 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] エチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド(4.5g、11.80mmol、収率84%)を黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 7.42(d、J=8.0Hz、1H)、7.32-7.28(m、2H)、4.90(m、J=6.4Hz、1H)、3.91(s、3H)、3.73-3.67(m、1H)、1.55(d、J=6.8Hz、3H)、1.36(s、12H)、1.19(s、9H)。

【1567】

工程5:(R)-N-((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミドの調製

【1568】

【化492】



【1569】

ジオキサソ(8mL)および水(2mL)中のN-[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 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] エチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド(4.71g、12.36mmol、1.0当量)および5-ブロモ-4-メチル-チアゾール(2.2g、12.36mmol、1.0当量)の溶液に、重炭酸ナトリウム(2.08g、24.72mmol、2.0当量)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)(904mg、1.24mmol、0.1当量)を添加した。次いで、混合物をN₂でパージした(3回)。次いで、混合物を90で5時間攪拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、濾過し、酢酸エチル(30mL×3)で抽出し、ブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーシリカ(ジクロロメタン:メタノール=100:1~10:1)によって精製した。N-[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド(3.9g、11.06mmol、収率89%)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 8.69(s、1H)、7.34(d、J=8.0Hz、1H)、7.03(d、J=8.0Hz、1H)、6.92(s、1H)、4.92(m、J=6.4Hz、1H)、3.89(s、3H)、3.58(d、J=5.6Hz、1H)、2.56(s、3H)、1.57(d、J=6.8Hz、3H)、1.22(s、9H)。

【1570】

工程6:(S)-1-(2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エタン - 1 - アミン塩酸塩の調製

10

20

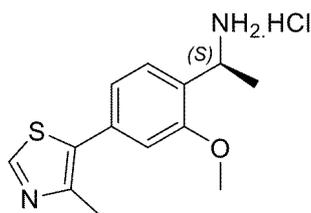
30

40

50

【 1 5 7 1 】

【 化 4 9 3 】



【 1 5 7 2 】

N - [(1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 2 - メチル - プロパン - 2 - スルフィンアミド (3 . 6 g 、 1 0 . 2 1 mmol 、 1 . 0 当量) のジクロロメタン (2 0 mL) 溶液に、塩酸 / ジオキサン (4 M 、 1 8 . 4 6 mL 、 7 . 2 3 当量) を添加した。次いで、混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。(1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エタンアミン (3 . 8 g 、 HCl) を黄色固体として得た。

10

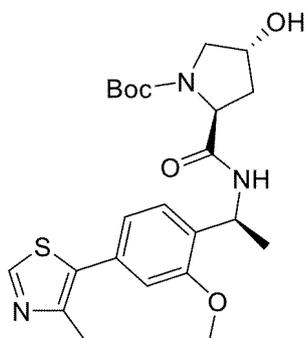
【 1 5 7 3 】

工程 7 : tert - ブチル (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 5 7 4 】

【 化 4 9 4 】

20



【 1 5 7 5 】

(1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エタンアミン (8 0 0 mg 、 2 . 2 5 mmol 、 1 . 0 当量、HCl) のジメチルホルムアミド (1 0 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (8 7 1 mg 、 6 . 7 4 mmol 、 1 . 1 7 mL 、 3 . 0 当量) を添加した。次いで、混合物を 2 0 で 1 0 分間攪拌した。(2 S , 4 R) - 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 1 9 mg 、 2 . 2 5 mmol 、 1 . 0 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (3 6 4 mg 、 2 . 7 0 mmol 、 1 . 2 当量) を混合物中に添加し、2 0 で 1 0 分間攪拌した。その後、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (5 1 7 mg 、 2 . 7 0 mmol 、 1 . 2 当量) を混合物中に添加し、2 0 で 4 0 分間攪拌した。混合物を水 (3 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 0 mL x 3) で抽出し、ブライン (3 0 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーシリカ (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 : 1 ~ 2 0 : 1) によって精製した。tert - ブチル (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (8 5 0 mg 、 1 . 8 4 mmol 、 収率 8 2 %) を黄色固体として得た。¹H - NMR (4 0 0 MHz 、 CDCl₃) 8 . 6 9 (s 、 1 H) 、 7 . 2 8 (s 、 1 H) 、 7 . 0 0 (dd 、 J = 1 . 6 、 7 . 6 Hz 、 1 H) 、 6 . 9 3 (s 、 1 H) 、 5 . 3 4 - 5 . 2 1 (m 、 1 H) 、 4 . 5 9 - 4 . 2 6 (m 、 2 H) 、 3 . 9 1 (s 、 3 H) 、 3 . 8 1

30

40

50

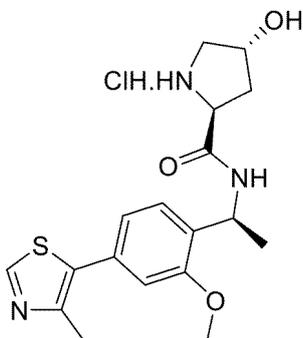
- 3.53 (m, 2H)、2.54 (s, 3H)、2.51 - 2.38 (m, 1H)、2.22 - 1.94 (m, 1H)、1.57 - 1.18 (m, 13H)。

【1576】

工程8：(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【1577】

【化495】



10

【1578】

tert - ブチル (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン - 1 - カルボキシレート (850 mg、1.84 mmol、1.0当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、塩酸 (気体) / ジオキサン (4 M、10 mL) を添加した。次いで、混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮した。(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (700 mg、1.76 mmol、収率 95%、HCl) を黄色固体として得た。

20

【1579】

tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((5 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)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)イソオキサゾール - 3 - イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) (メチル)カルバメートおよび tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)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)イソオキサゾール - 3 - イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) (メチル)カルバメートの例示的な合成

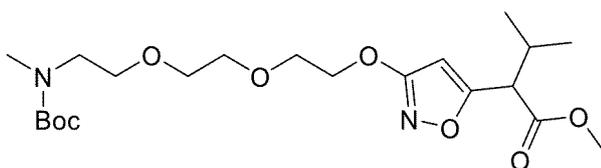
30

工程1：メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタノエート (500 mg、2.51 mmol、1.0当量) および 2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル 4 - メチルベンゼ

40

【1580】

【化496】



【1581】

メチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタノエート (500 mg、2.51 mmol、1.0当量) および 2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル 4 - メチルベンゼ

50

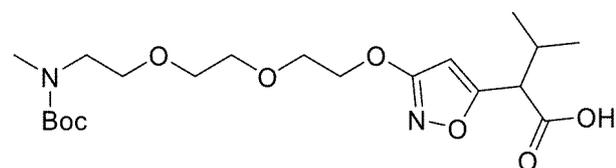
ンスルホネート (1.05 g、2.51 mmol、1.0 当量) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (1.04 g、7.53 mmol、3.0 当量) を添加した。次いで、混合物を 70 で 48 時間攪拌した。混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーシリカ (石油エーテル：酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。メチル 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (650 mg、1.46 mmol、収率 58%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 5.93 (s、1H)、4.44 - 4.37 (m、2H)、3.88 - 3.83 (m、2H)、3.74 (s、3H)、3.72 - 3.60 (m、6H)、3.50 (d、J = 8.8 Hz、1H)、3.41 (br s、2H)、2.92 (s、3H)、2.37 (m、J = 6.8、8.8 Hz、1H)、1.47 (s、9H)、1.01 (d、J = 6.8 Hz、3H)、0.93 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

【1582】

工程 2：3 - メチル - 2 - (3 - ((2, 2, 5 - トリメチル - 4 - オキソ - 3, 8, 11 - トリオキサ - 5 - アザトリデカン - 13 - イル) オキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) ブタン酸の調製

【1583】

【化497】



【1584】

メタノール (4 mL) および水 (2 mL) 中のメチル 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (630 mg、1.42 mmol、1.0 当量) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (594 mg、14.17 mmol、10.0 当量) を添加した。次いで、混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を塩酸水溶液 (4 M、3 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタン酸 (600 mg、1.39 mmol、収率 98%) を黄色油状物として得た。

【1585】

工程 3：tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((5 - (1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) 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) イソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【1586】

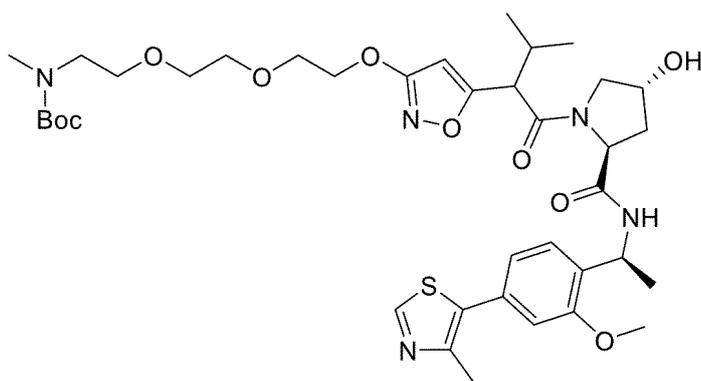
10

20

30

40

【化 4 9 8】



10

【 1 5 8 7】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (369 mg、0.93 mmol、1.0 当量、HCl) のジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (360 mg、2.79 mmol、3.0 当量) を添加した。次いで、混合物を 20 で 10 分間攪拌した。2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタン酸 (400 mg、0.93 mmol、1.0 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (251 mg、1.86 mmol、2.0 当量) を混合物に添加し、20 で 10 分間攪拌した。次いで、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (356 mg、1.86 mmol、2.0 当量) を混合物に添加し、20 で 40 分間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、次いで、濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィ (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [5 - [1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] イソキサゾール - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (490 mg、0.63 mmol、67% 収率、99% 純度) を白色固体として得た。

20

30

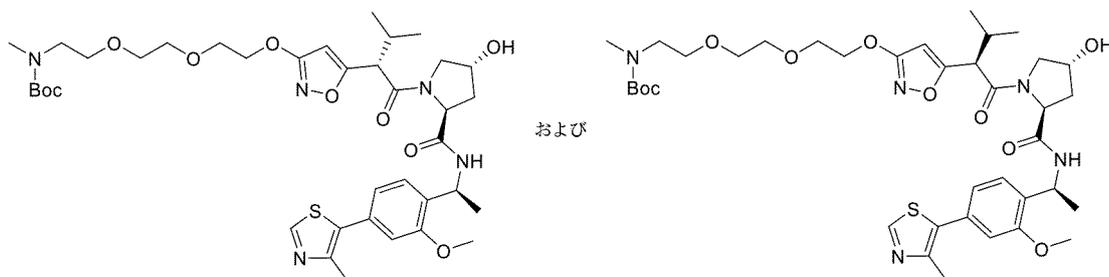
【 1 5 8 8】

工程 4 : tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((5 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) 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) イソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートおよび tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((5 - ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) 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) イソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

40

【 1 5 8 9】

【化499】



【1590】

10

tert-ブチル N-[2-[2-[2-[5-[1-[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]イソキサゾール-3-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート(490 mg、0.63 mmol、1.0当量)をSFCによって分離した。有機層を濃縮した。tert-ブチル(2-(2-(2-(5-(S)-1-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)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)イソオキサゾール-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート(190 mg、0.24 mmol、95%収率、98%純度)を白色固体として得た。tert-ブチル(2-(2-(2-(5-(R)-1-(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)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)イソオキサゾール-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート(250 mg、0.32 mmol、0.84%収率、99%純度)を白色固体として得た。

20

【1591】

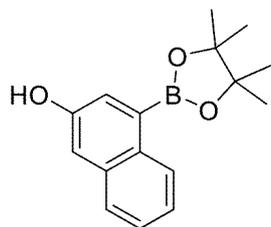
4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オール

30

工程1: 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-2-オールの調製

【1592】

【化500】



40

【1593】

ジメチルホルムアミド(20 mL)中の4-プロモナフタレン-2-オール(220 mg、0.99 mmol、1当量)および4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(326 mg、1.28 mmol、1.3当量)の溶液に、[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(80 mg、0.1 mmol、0.1当量)および酢酸カリウム(242 mg、2.47 mmol、2.5当量)を添加し、次いで、混合物を窒素下、90 で5時間撹拌した。混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL)で抽出し、有機相を無水物で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルカラ

50

ムクロマトグラフィー（石油エーテル中 10 ~ 33.3% 酢酸エチル）によって精製して、生成物 400 mg を白色固体として得て、この生成物を、分取 TLC（石油エーテル中 50% 酢酸エチル）によってさらに精製して、4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール (180 mg, 0.67 mmol, 収率 67%) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.72 - 7.66 (m, 2H)、7.46 - 7.35 (m, 2H)、7.28 - 7.27 (m, 1H)、4.95 (s, 1H)、1.43 (s, 12H)。

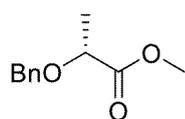
【1594】

tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の例示的な合成

工程 1: メチル (R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノエート (propanoae) の調製

【1595】

【化501】



【1596】

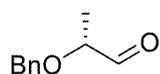
(2R) - 2 - ベンジルオキシプロパン酸 (20.00 g, 110.99 mmol, 1.00 当量) のメタノール (150 mL) 溶液を 0 まで冷却し、次いで、二塩化硫黄 (39.61 g, 332.96 mmol, 24.2 mL, 3.00 当量) を滴下した。次いで、混合物を 50 で 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (200 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (200 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物メチル (2R) - 2 - ベンジルオキシプロパノエート (21.96 g) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 217.1 [M + 23]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.27 (m, 5H)、4.70 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、4.46 (d, J = 11.6 Hz, 1H)、4.08 (q, J = 6.8 Hz, 1H)、3.77 (s, 3H)、1.45 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1597】

工程 2: (R) - 2 - (ベンジルオキシ) プロパノールの調製

【1598】

【化502】



【1599】

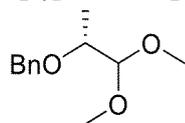
メチル (2R) - 2 - ベンジルオキシプロパノエート (20.96 g, 107.92 mmol, 1.00 当量) のジクロロメタン (200 mL) 溶液を -78 まで冷却し、次いで水素化ジイソブチルアルミニウム (1M, 110 mL, 1.00 当量) を滴下した。次いで、混合物を -78 で 1 時間攪拌した。反応混合物を塩酸 (1M, 10 mL) でクエンチし、セライトを通して濾過した。濾液を水 (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 (2R) - 2 - ベンジルオキシプロパノール (15.70 g) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 181.1 [M + 17]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.68 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.42 - 7.33 (m, 5H)、4.68 - 4.60 (m, 2H)、3.95 - 3.86 (m, 1H)、1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【1600】

工程3：(R) - ((1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) メチル) ベンゼンの調製

【1601】

【化503】



【1602】

トリメトキシメタン (71.15 g、670.46 mmol、73.5 mL、7.49 当量) 中の (2R) - 2 - ベンジルオキシプロパノール (14.70 g、89.52 mmol、1 当量) の溶液に、4 - メチルベンゼンスルホン酸 ; ピリジン (450 mg、1.79 mmol、0.02 当量) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 25 / 1 ~ 20 / 1) によって精製し、所望な生成物を得た。化合物 [(1R) - 2, 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] メチルベンゼン (16.70 g、79.42 mmol、収率 89%、純度 100%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 233.1 [M + 23]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.39 - 7.27 (m、5H)、4.68 - 4.61 (m、2H)、4.22 (d、J = 5.2 Hz、1H)、3.62 - 3.53 (m、1H)、3.44 (d、J = 4.0 Hz、6H)、1.20 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

10

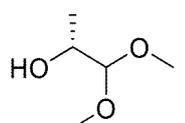
20

【1603】

工程4：(R) - 1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - オールの調製

【1604】

【化504】



30

【1605】

[(1R) - 2, 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] メチルベンゼン (9.00 g、42.80 mmol、1.00 当量) のメタノール (80 mL) 溶液に、活性炭上パラジウム (500 mg、純度 5%) および水酸化パラジウム (500 mg、純度 5%) を窒素ガス下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素ガスで数回パージした。混合物を、水素ガス (15 psi) 下、60 で 8 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 (2R) - 1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - オール (4.1 g) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.08 (d、J = 6.4 Hz、1H)、3.81 - 3.73 (m、1H)、3.45 (d、J = 4.0 Hz、6H)、1.20 (d、J = 6.4 Hz、3H)。

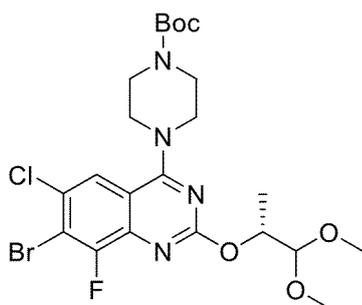
40

【1606】

工程5：tert - ブチル (R) - 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - ((1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - イル) オキシ) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1607】

【化505】



【1608】

tert-ブチル 4-(7-ブromo-2,6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.62mmol、1当量)、(2R)-1,1-ジメトキシプロパン-2-オール(150.13mg、1.25mmol、2当量)、炭酸カリウム(259mg、1.87mmol、3当量)および1,4-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン(7mg、62.48 μ mol、0.1当量)を、アセトニトリル(10mL)中、マイクロ波チューブに採取した。密封したチューブを、マイクロ波下で、100 で2時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~15%酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチル 4-[7-ブromo-6-クロロ-2-[(1R)-2,2-ジメトキシ-1-メチル-エトキシ]-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(706mg、1.10mmol、収率22%、純度87%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:565.1[M+1]⁺。

10

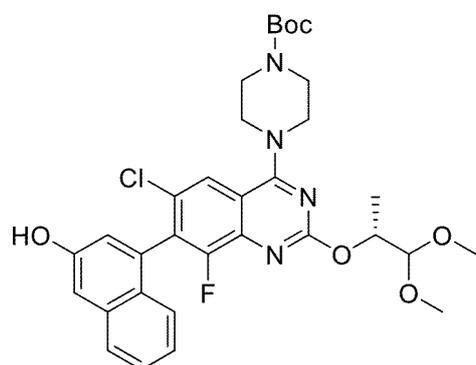
20

【1609】

工程6: tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-((R)-1,1-ジメトキシプロパン-2-イル)オキシ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1610】

【化506】



30

【1611】

tert-ブチル 4-[7-ブromo-6-クロロ-2-[(1R)-2,2-ジメトキシ-1-メチル-エトキシ]-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(608mg、1.08mmol、1当量)、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)ナフタレン-2-オール(379mg、1.40mmol、1.3当量)のテトラヒドロフラン(15mL)溶液に、リン酸カリウム(1.5M、2.16mL、3当量)および(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ピフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ピフェニル)]パラジウム(iii)メタンスルホネート(91mg、0.11mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物を脱気し、窒素を3回投入し、次いで、16時間かけて65 まで加熱した。酢酸エチル(30mL)を添加し、混

40

50

合物を水 (3 0 m L) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 6 0 % 酢酸エチル) によって精製して、粗生成物 (6 0 0 m g) を得た。この粗生成物を半分取逆相 H P L C で精製した。収集した画分を真空下で濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去した。混合物の p H を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で 8 に調整し、次いで酢酸エチル (5 0 m L x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 0 0 m g) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 6 2 7 . 2 [M + 1]⁺。

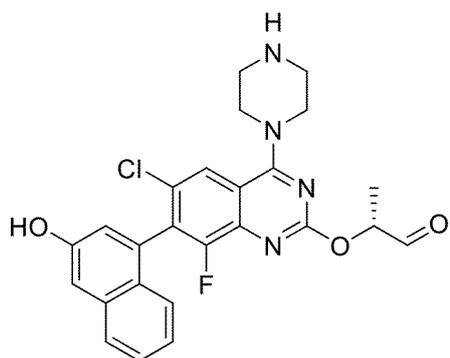
10

【 1 6 1 2 】

工程 7 : (2 R) - 2 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロパナールの調製

【 1 6 1 3 】

【 化 5 0 7 】



20

【 1 6 1 4 】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [(1 R) - 2 , 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l 、 1 当量) のジオキサン (2 0 m L) 溶液に、塩酸 (1 2 M 、 2 . 0 0 m L 、 3 7 . 6 3 当量) を添加した。反応混合物を 2 5 ° C で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロパナール (3 3 0 m g 、 塩酸塩) を淡黄色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 4 8 1 . 1 [M + 1]⁺。

30

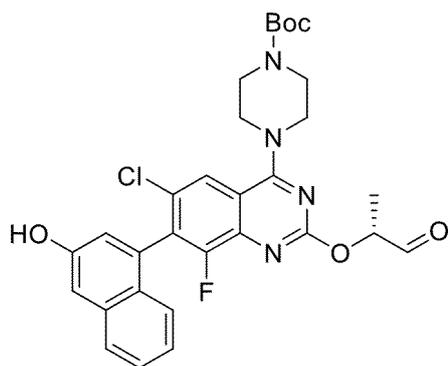
【 1 6 1 5 】

工程 8 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((R) - 1 - オキシプロパン - 2 - イル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

【 1 6 1 6 】

【化508】



10

【1617】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の (2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロパン (330 mg、0.64 mmol、1 当量、塩酸塩) および *tert* - ブチル ジカーボネート (278.41 mg、1.28 mmol、2 当量) の混合物を 0 まで冷却した。次に、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (322 mg、3.83 mmol、6 mL、6 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。酢酸エチル (30 mL) および水 (20 mL) を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、ジクロロメタン (50 mL)、次いで酢酸エチル (40 mL) を用いたシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert* - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - オキシ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (380 mg) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 581.2 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 9.71 (dd、J = 1.8、3.4 Hz、1 H)、7.80 (d、J = 1.1 Hz、1 H)、7.76 (d、J = 8.3 Hz、1 H)、7.44 (dt、J = 1.5、7.3 Hz、1 H)、7.33 - 7.27 (m、2 H)、7.27 - 7.22 (m、1 H)、7.10 (d、J = 2.4 Hz、1 H)、6.32 - 5.88 (m、1 H)、5.30 - 5.22 (m、1 H)、3.99 - 3.77 (m、4 H)、3.74 - 3.61 (m、4 H)、1.59 - 1.54 (m、3 H)、1.52 (s、9 H)。

20

30

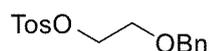
【1618】

tert - ブチル 4 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの例示的な合成

工程 1: 2 - (ベンジルオキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【1619】

【化509】



【1620】

2 - ベンジルオキシエタノール (50 g、328.54 mmol、46.73 mL、1 当量) および水酸化カリウム (22.12 g、394.24 mmol、1.2 当量) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に、塩化トルエンシルホニル (56.37 g、295.68 mmol、0.9 当量) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。酢酸エチル (1000 mL) を添加し、次いで反応物を濾過し、次いで濾液をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5:1 ~ 3:1) によって精製した。化合物 2 - ベンジルオキシエチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (75 g、243.82 mmol、収率 74%、純度 99%) を黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.85 - 7.79 (m、2 H)、

40

50

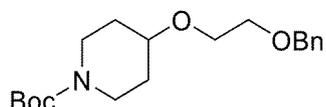
7.38 - 7.31 (m, 4H)、7.30 - 7.26 (m, 2H)、7.31 (s, 1H)、4.51 (s, 2H)、4.26 - 4.19 (m, 2H)、3.73 - 3.65 (m, 2H)、2.50 - 2.40 (m, 3H)。

【1621】

工程2: tert-ブチル 4-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【1622】

【化510】



10

【1623】

tert-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (10.35 g、51.41 mmol、1.05 当量) の N,N-ジメチルホルムアミド (150 mL) 溶液に、シアン化ナトリウム (2.15 g、53.86 mmol、純度 60%、1.1 当量) を 0 で添加し、0.5 時間攪拌し、2-ベンジルオキシエチル 4-メチルベンゼンスルホネート (15 g、48.96 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液 (200 mL) を添加し、次いで、水相を酢酸エチル (200 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュ

20

シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1~4:1) によって精製した。化合物 tert-ブチル 4-(2-ベンジルオキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (14.5 g) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 236.1 [M-100]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

7.41 - 7.30 (m, 5H)、4.60 (s, 2H)、3.80 (br d, J = 9.9 Hz, 2H)、3.71 - 3.62 (m, 4H)、3.55 - 3.46 (m, 1H)、3.08 (ddd, J = 3.5, 9.5, 13.3 Hz, 2H)、1.86 (br d, J = 7.9 Hz, 2H)、1.60 - 1.50 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)。

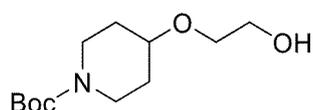
30

【1624】

工程3: tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【1625】

【化511】



【1626】

tert-ブチル 4-(2-ベンジルオキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (5 g、14.91 mmol、1 当量) のメタノール (40 mL) 溶液に、活性炭上パラジウム (0.5 g、純度 10%) を窒素下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、H₂ で数回パージした。混合物を、水素 (15 psi) 下、25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮した。化合物 tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3 g、12.23 mmol、収率 82%) を無色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)

40

3.86 - 3.72 (m, 4H)、3.66 - 3.58 (m, 2H)、3.56 - 3.45 (m, 1H)、3.16 - 3.07 (m, 2H)、2.15 - 2.05 (m, 1H)、1.96 - 1.78 (m, 2H)、1.59 - 1.49 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)。

【1627】

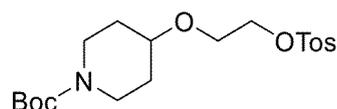
工程4: tert-ブチル 4-(2-(トシルオキシ)エトキシ)ピペリジン-1-

50

カルボキシレートの調製

【1628】

【化512】



【1629】

ジクロロメタン (70 mL) 中の *tert*-ブチル 4-(2-ヒドロキシエトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (7.4 g、30.17 mmol、1当量) およびトリエチルアミン (9.16 g、90.50 mmol、12.60 mL、3当量) の混合物に、塩化トルエンスルホニル (8.63 g、45.25 mmol、1.5当量) を 0 で添加した。混合物を 25 で12時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル=4:1~1:1) によって精製した。化合物 *tert*-ブチル 4-[2-(*p*-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (8.7 g、21.78 mmol、収率72%) を黄色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃)

7.80 (d、J = 8.3 Hz、2H)、7.34 (d、J = 8.1 Hz、2H)、4.18 - 4.13 (m、2H)、3.76 - 3.70 (m、2H)、3.67 - 3.60 (m、4H)、3.47 - 3.39 (m、1H)、3.14 - 3.01 (m、2H)、2.46 - 2.43 (m、3H)、1.90 - 1.78 (m、2H)、1.45 (s、9H)。

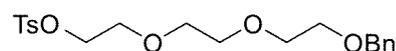
【1630】

tert-ブチル 4-(2-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの例示的な合成

工程1: 2-(2-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)エトキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネートの調製

【1631】

【化513】



【1632】

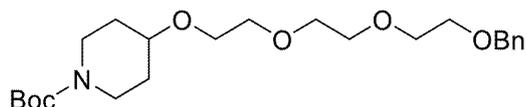
2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エタノール (18.2 g、75.74 mmol、1当量) および水酸化カリウム (12.75 g、227.22 mmol、3当量) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液を 25 で0.5時間攪拌し、次いで、*p*-トルエンスルホニルクロリド (28.88 g、151.48 mmol、2当量) を添加し、25 で1時間攪拌した。反応混合物を 25 で、水 (100 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (200 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (150 mL × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中0~10%酢酸エチル) によって精製した。化合物 2-[2-(2-ベンジルオキシエトキシ)エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (20 g、50.70 mmol、収率6.9%) を無色油状物として得た。

【1633】

工程2: *tert*-ブチル 4-(2-(2-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【1634】

【化514】



【1635】

N, N - ジメチルホルムアミド (150 mL) 中の tert - ブチル 4 - ヒドロキシ
 ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8.42 g、41.83 mmol、1.1 当量) の
 混合物に、水素化ナトリウム (1.75 g、43.73 mmol、鉱油中 60%、1.1
 5 当量) を 0 で添加した。次いで、それを 25 で 0.5 時間攪拌した。次いで、2 -
 [2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネ
 ート (15 g、38.02 mmol、1 当量) を混合物に添加した。混合物を 25 で 2
 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (350 mL) でクエンチした。次い
 で、これを酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (200 mL
 × 2) およびブライン (200 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾
 過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、ゲルシリカクロマトグラフィー (石油エ
 ーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル
 4 - [2 - [2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1
 - カルボキシレート (11.8 g、27.86 mmol、収率 73.27%) を無色油状
 物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 324.1 [M - 99]⁺; ¹H - NMR
 (400 MHz、CDCl₃) 7.35 - 7.28 (m、5H)、4.57 - 4
 .56 (m、2H)、3.84 - 3.75 (m、2H)、3.69 - 3.63 (m、12
 H)、3.50 - 3.45 (m、1H)、3.07 - 3.02 (m、2H)、1.83 -
 1.81 (m、2H)、1.53 - 1.45 (m、11H)。

10

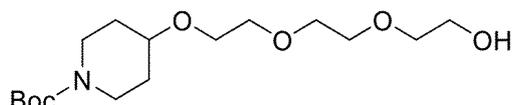
20

【1636】

工程 3 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ)
 エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1637】

【化515】



【1638】

メタノール (100 mL) 中の tert - ブチル 4 - [2 - [2 - (2 - ベンジルオ
 キシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (11.8 g、
 27.86 mmol、1 当量) の混合物に、活性炭上パラジウム触媒 (800 mg、純度
 10%) を添加した。混合物を脱気し、水素で 3 回再充填した。次いで、それを、水素雰
 囲気 (50 psi) 下で、25 で 12 時間攪拌した。反応混合物を 60 まで加温した
 。混合物を、水素雰囲気 (50 psi) 下で、60 でさらに 12 時間攪拌した。混合物
 を濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、生成物である tert - ブチル 4 - [2 - [2
 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート
 (9 g) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 3
 .82 - 3.60 (m、14H)、3.50 - 3.47 (m、1H)、3.06 - 3.0
 2 (m、2H)、1.85 - 1.82 (m、2H)、1.53 - 1.44 (m、11H)
 。

30

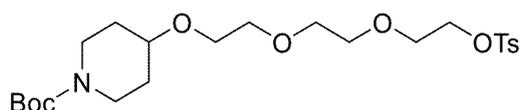
40

【1639】

工程 4 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エト
 キシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1640】

【化516】



【1641】

テトラヒドロフラン(70 mL)中のtert-ブチル 4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(7 g、20.99 mmol、1当量)および水酸化カリウム(1.53 g、27.29 mmol、1.3当量)の混合物に、p-トルエンスルホニルクロリド(4.80 g、25.19 mmol、1.2当量)を添加した。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を氷水(100 mL)で希釈した。次いで、これを酢酸エチル(100 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(150 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=10：1~1：2)によって精製した。化合物tert-ブチル 4-[2-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(7.5 g、15.38 mmol、収率73.26%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.78 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.33 (d、J=8.4 Hz、2H)、4.14 (t、J=4.8 Hz、2H)、3.82-3.75 (m、2H)、3.69-3.66 (m、2H)、3.59-3.57 (m、8H)、3.45-3.35 (m、1H)、3.05-3.00 (m、2H)、2.43 (s、3H)、1.81-1.80 (m、2H)、1.50-1.44 (m、11H)。

10

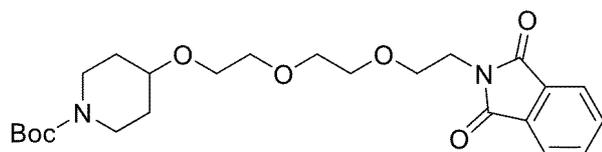
20

【1642】

工程5：tert-ブチル 4-(2-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【1643】

【化517】



30

【1644】

N,N-ジメチルホルムアミド(30 mL)中のtert-ブチル 4-[2-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(3.5 g、7.18 mmol、1当量)の混合物に、(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カリウム(1.60 g、8.61 mmol、1.2当量)を添加した。混合物を80 で2時間攪拌した。混合物を水(100 mL)で希釈した。次いで、これを酢酸エチル(50 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(80 mL×2)およびブライン(80 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、ゲルシリカクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3：1~1：1)によって精製した。化合物tert-ブチル 4-[2-[2-[2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(2.31 g、4.99 mmol、収率69%)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z：363.1[M-100]⁺。

40

【1645】

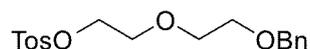
tert-ブチル 4-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの例示的な合成

50

工程 1 : 2 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【 1 6 4 6 】

【 化 5 1 8 】



【 1 6 4 7 】

2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エタノール (5 0 g 、 2 5 4 . 7 9 m m o l 、 1 当量) および水酸化カリウム (1 7 . 1 5 g 、 3 0 5 . 7 4 m m o l 、 1 . 2 当量) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m L) 溶液に、塩化パラトルエンスルホニル (4 8 . 5 7 g 、 2 5 4 . 7 9 m m o l 、 1 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。氷水 (5 0 0 m L) および酢酸エチル (5 0 0 m L) を添加し、水相を酢酸エチル (3 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 0 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (7 0 g 、 1 9 9 . 7 6 m m o l 、 収率 7 8 %) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 8 5 - 7 . 7 5 (m 、 2 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 2 8 (m 、 7 H) 、 4 . 5 4 (s 、 2 H) 、 4 . 2 3 - 4 . 1 3 (m 、 2 H) 、 3 . 7 2 - 3 . 6 9 (m 、 2 H) 、 3 . 6 4 - 3 . 6 0 (m 、 2 H) 、 3 . 5 9 - 3 . 5 5 (m 、 2 H) 、 2 . 4 4 (s 、 3 H) 。

10

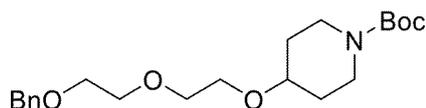
20

【 1 6 4 8 】

工程 2 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 6 4 9 】

【 化 5 1 9 】



【 1 6 5 0 】

N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m L) 中の tert - ブチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 2 . 2 7 g 、 6 0 . 9 7 m m o l 、 1 . 0 7 当量) の混合物に、水素化ナトリウム (2 . 5 5 g 、 6 3 . 7 5 m m o l 、 純度 6 0 % 、 1 . 1 2 当量) を 0 で添加し、 0 . 5 時間攪拌した。次いで、 2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (2 0 g 、 5 7 . 0 7 m m o l 、 1 当量) を添加し、混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液 (2 0 0 m L) を添加し、次いで、水相を酢酸エチル (2 0 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (1 0 0 m L × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 6 . 2 g) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 3 8 - 7 . 3 3 (m 、 4 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 2 8 (m 、 1 H) 、 4 . 5 8 (s 、 2 H) 、 4 . 1 5 - 4 . 0 8 (m 、 1 H) 、 3 . 7 7 (d 、 J = 1 3 . 0 H z 、 2 H) 、 3 . 7 2 - 3 . 6 6 (m 、 2 H) 、 3 . 6 6 - 3 . 6 3 (m 、 5 H) 、 3 . 6 1 - 3 . 4 2 (m 、 1 H) 、 3 . 0 5 (d d d 、 J = 3 . 4 、 9 . 5 、 1 3 . 3 H z 、 2 H) 、 1 . 8 3 (d 、 J = 7 . 1 H z 、 2 H) 、 1 . 5 2 (t d d 、 J = 4 . 5 、 8 . 7 、 1 3 . 0 H z 、 2 H) 、 1 . 4 6 (s 、 9 H) 。

30

40

【 1 6 5 1 】

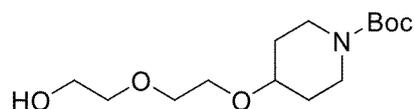
工程 3 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) ピペリ

50

ジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 6 5 2 】

【 化 5 2 0 】



【 1 6 5 3 】

tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 6 . 2 g 、 4 2 . 6 9 m m o l 、 1 当量) のメタノール (1 0 0 m L) 溶液に、炭素上パラジウム (1 . 5 g 、 4 2 . 6 9 m m o l 、 4 . 2 7 m L 、 1 0 % 純度、 1 当量) を窒素下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で数回パージした。混合物を、水素 (5 0 p s i) 下、 2 5 ° C で 6 0 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 . 7 g 、 2 3 . 1 5 m m o l 、 収率 5 4 %) を黄色油状物として得た。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 3 . 7 9 - 3 . 7 1 (m 、 2 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 6 1 (m 、 7 H) 、 3 . 5 9 - 3 . 5 5 (m 、 3 H) 、 3 . 2 1 - 3 . 0 6 (m 、 2 H) 、 1 . 9 1 - 1 . 8 1 (m 、 2 H) 、 1 . 5 1 - 1 . 4 2 (m 、 1 2 H) 。

10

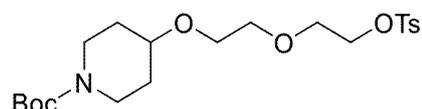
【 1 6 5 4 】

工程 4 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 1 6 5 5 】

【 化 5 2 1 】



【 1 6 5 6 】

tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (6 . 5 g 、 2 2 . 4 6 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (6 5 m L) 溶液に、トリエチルアミン (6 . 8 2 g 、 6 7 . 3 9 m m o l 、 9 . 3 8 m L 、 3 当量) を添加し、次いで p - トルエンシルホニルクロリド (6 . 4 2 g 、 3 3 . 6 9 m m o l 、 1 . 5 当量) を混合物に添加し、混合物を 2 5 ° C で 1 6 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 5 % 酢酸エチル / 石油エーテル) によって精製した。tert - ブチル 4 - [2 - [2 - (p - トリルシルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7 . 4 g 、 1 6 . 6 8 m m o l 、 収率 7 4 %) を無色油状物として得た。 ¹ H - N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) 7 . 8 1 - 7 . 7 6 (m 、 2 H) 、 7 . 4 6 - 7 . 4 1 (m 、 2 H) 、 4 . 8 1 (s 、 3 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 6 4 (m 、 4 H) 、 3 . 5 8 - 3 . 4 9 (m 、 6 H) 、 3 . 1 1 (t 、 J = 9 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 4 7 - 2 . 4 5 (m 、 1 H) 、 1 . 8 6 - 1 . 7 6 (m 、 2 H) 、 1 . 4 6 (s 、 9 H) 、 1 . 4 8 - 1 . 3 7 (m 、 2 H) 。

30

40

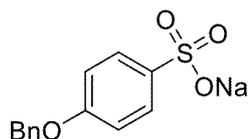
【 1 6 5 7 】

N - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (3 - プロポキシフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ベンゼンスルホンアミドの例示的な合成

工程 1 : ナトリウム 4 - (ベンジルオキシ) ベンゼンスルホネートの調製

【 1 6 5 8 】

【化522】



【1659】

4-ヒドロキシベンゼンスルホン酸(17.50g、100.47mmol、1当量)のインプロパン-2-オール(280mL)溶液に、(プロモメチル)ベンゼン(36.86g、215.54mmol、25.6mL、2.15当量)、水酸化ナトリウム(2M、100mL、1.99当量)を添加し、(プロモメチル)ベンゼン(36.86g、215.54mmol、25.6mL、2.15当量)を滴下した。混合物を70℃で20時間攪拌した。混合物を濃縮して固体を得て、この固体を水(50mL)で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物(4-ベンジルオキシフェニル)スルホニルオキシナトリウム(19.00g、66.37mmol、収率)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) 7.52(d、J=8.8Hz、2H)、7.46-7.32(m、5H)、6.94(d、J=8.8Hz、2H)、5.12(s、2H)。

10

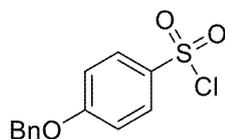
【1660】

工程2：4-(ベンジルオキシ)ベンゼンスルホニルクロリドの調製

【1661】

20

【化523】



【1662】

二塩化硫黄(80mL)中の(4-ベンジルオキシフェニル)スルホニルオキシナトリウム(19.00g、66.37mmol、1.00当量)の溶液に、N,N-ジメチルホルムアミド(475mg、6.50mmol、0.5mL、0.98当量)を添加した。混合物を70℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得て、この物質を酢酸エチル(50mL)で溶解させ、水(150mL)で洗浄し、続いて、飽和重炭酸ナトリウムおよびブラインで3回洗浄し、濾過し、濾液を濃縮して、白色固体を得た。化合物4-ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド(16.50g、58.36mmol、収率88%)を白色固体として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 8.00(dd、J=2.0、6.8Hz、2H)、7.46-7.40(m、5H)、7.15(dd、J=2.0、6.8Hz、2H)、5.21(s、2H)。

30

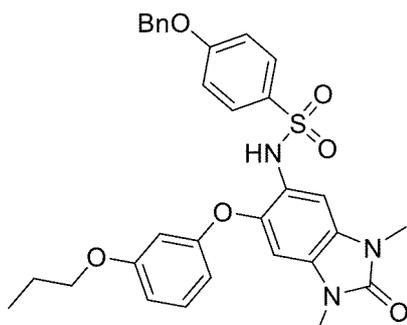
【1663】

工程3：4-(ベンジルオキシ)-N-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【1664】

【化524】



10

【1665】

5 - アミノ - 1 , 3 - ジメチル - 6 - (3 - プロポキシフェノキシ) ベンズイミダゾール - 2 - オン (3 . 0 0 g 、 9 . 1 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) およびトリエチルアミン (1 . 3 9 g 、 1 3 . 7 5 m m o l 、 2 . 0 m L 、 1 . 5 0 当量) のジクロロメタン (3 0 m L) 溶液に、4 - ベンジルオキシベンゼンスルホニルクロリド (2 . 6 0 g 、 9 . 1 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液を 0 で滴下した。混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (2 0 m L) を添加し、次いで、酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出し、有機層を塩水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 H P L C で精製した。化合物 4 - ベンジルオキシ - N - [1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (3 - プロポキシフェノキシ) ベンズイミダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド (2 . 3 0 g 、 4 . 0 1 m m o l 、 収率 4 4 %) を黄色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 5 7 4 . 2 [M + 1] ⁺。

20

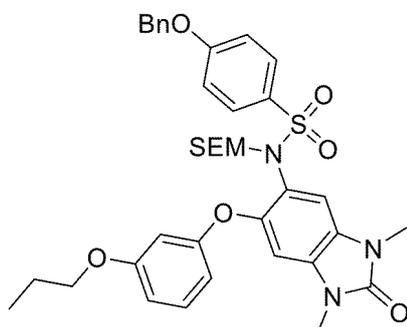
【1666】

工程 4 : 4 - (ベンジルオキシ) - N - (1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (3 - プロポキシフェノキシ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) - N - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【1667】

【化525】

30



40

【1668】

4 - ベンジルオキシ - N - [1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (3 - プロポキシフェノキシ) ベンズイミダゾール - 5 - イル] ベンゼンスルホンアミド (2 . 3 0 g 、 4 . 0 1 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のテトラヒドロフラン (3 0 m L) 溶液に、水素化ナトリウム (2 0 8 m g 、 5 . 2 1 m m o l 、 純度 6 0 % 、 1 . 3 0 当量) を 0 で 3 0 分間かけて添加し、その後、トリメチルシリエトキシメチルクロリド (8 7 0 m g 、 5 . 2 1 m m o l 、 1 . 3 0 当量) を滴下した。反応物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物に水 (5 0 m L) を添加し、次いで、酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出し、有機層を水で洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲル (石油エーテル / 酢酸エチル、1 0 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。化合物 4 - ベンジルオキシ - N - [1 , 3 - ジメチル - 2 - オキソ - 6 - (3 - プロポキ

50

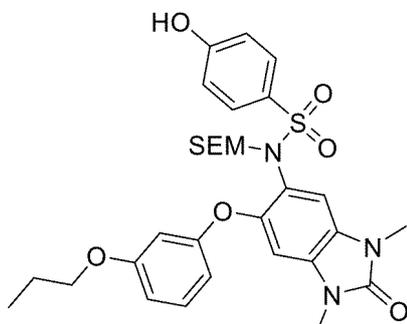
シフェノキシ)ベンズイミダゾール-5-イル]-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ベンゼンスルホンアミド(2.70g、3.84mmol、収率96%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 704.2[M+1]⁺。

【1669】

工程5: N-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)-4-ヒドロキシ-N-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【1670】

【化526】



10

【1671】

メタノール(30mL)中の4-ベンジルオキシ-N-[1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)ベンジイミダゾール-5-イル]-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ベンゼンスルホンアミド(2.70g、3.84mmol、1.00当量)、活性炭上パラジウム(3.84mmol、純度10%、1.00当量)の混合物を脱気し、窒素ガスで3回パージし、次いで、混合物を、水素ガス雰囲気下で、25で3時間撹拌した。混合物を、セライトパッドを通して濾過し、濾液を濃縮して生成物を得た。化合物N-[1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)ベンジイミダゾール-5-イル]-4-ヒドロキシ-N-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ベンゼンスルホンアミド(2.30g、3.75mmol、収率98%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 636.3[M+23]⁺。

20

【1672】

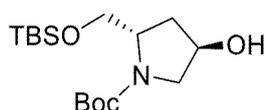
tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(S)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの例示的な合成

40

工程1: tert-ブチル(2S,4R)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1673】

【化527】



【1674】

tert-ブチル(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシレート(25g、115.07mmol、1当量)のジクロロメタン(400mL)溶液に、トリエチルアミン(23.29g、230.14mmol、32.03mL、2当量)およびN,N-ジメチルピロリジン-4-アミン(1.41g、11.51mmol、0.1当量)を添加し、次いでtert-ブチルジメチルシリルクロリド(18.21g、120.82mmol、1.05当量)を0で添加し、混合物を25で48時間攪拌した。ロータリーエバポレーターを使用して、減圧下、水槽上で溶液を蒸発させる。この粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA:PE=0:1~1:5)によって精製して、化合物tert-ブチル(2S, 4R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(40g)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) 4.45(s、1H)、4.00-3.91(m、1H)、3.56-3.53(m、2H)、3.40(s、2H)、2.23-2.15(m、2H)、2.00-1.90(m、1H)、1.45(s、9H)、0.89(s、9H)、0.01(s、6H)。

10

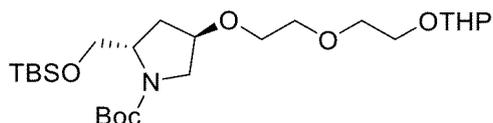
20

【1675】

工程2: tert-ブチル(2S, 4R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1676】

【化528】



30

【1677】

tert-ブチル(2S, 4R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(40g、120.66mmol、1当量)のテトラヒドロフラン溶液(500mL)に、水素化ナトリウム(7.24g、180.98mmol、鉱油中60%、1.5当量)を0で添加した。反応混合物を25で1時間攪拌した。次いで、2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート(45.71g、132.72mmol、1.1当量)を添加し、反応混合物を25でさらに12時間攪拌した。反応混合物を、塩化アンモニウム水溶液(200mL)によってクエンチし、次いで、酢酸エチル(100mL x 3)によって抽出した。有機層を合わせ、真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=1/0~2/1)を通して精製して、生成物を得た。tert-ブチル(2S, 4R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(40.8g、83.79mmol、収率68%)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 4.65-4.64(m、1H)、3.90-3.85(m、4H)、3.70-3.39(m、12H)、2.23-2.13(m、1H)、2.10-1.92(m、1H)、1.91-1.49(m、6H)、1.45(s、9H)、0.88(s、9H)、0.03(s、6H)。

40

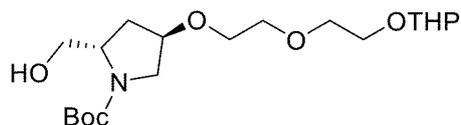
【1678】

50

工程3: *tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-2-(ヒドロキシメチル)-4-(2-(2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1679】

【化529】



【1680】

tert-ブチル(2*S*, 4*R*)-2-[[*tert*-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(10.8 g、21.44 mmol、1当量)のテトラヒドロフラン溶液(125 mL)に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1 M、23.6 mL、1.1当量)を25 で添加した。混合物を25 で12時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)を通して精製した。生成物 *tert*-ブチル(2*S*, 4*R*)-2-(ヒドロキシメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(6.35 g、16.30 mmol、収率76%)を淡黄色油状物として得た。

10

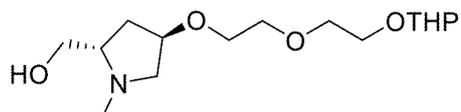
20

【1681】

工程4: ((2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-(2-(2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メタノールの調製

【1682】

【化530】



30

【1683】

tert-ブチル(2*S*, 4*R*)-2-(ヒドロキシメチル)-4-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(20 g、51.35 mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(350 mL)溶液に、水素化リチウムアルミニウム(4.87 g、128.38 mmol、2.5当量)を25 で添加した。混合物を60 で16時間攪拌した。反応混合物を水(10 mL)によってクエンチした後、セライト(20 g)を添加した。混合物を濾過し、濾液を集め、次いで真空下で蒸発させて、[(2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]ピロリジン-2-イル]メタノール(14 g)を淡黄色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.64-4.63(m、1H)、4.01-3.97(m、1H)、3.87-3.85(m、2H)、3.70-3.46(m、9H)、3.40-3.38(m、2H)、2.63-2.61(m、1H)、2.40-2.36(m、1H)、2.33(s、3H)、2.13-2.02(m、1H)、1.88-1.43(m、8H)。

40

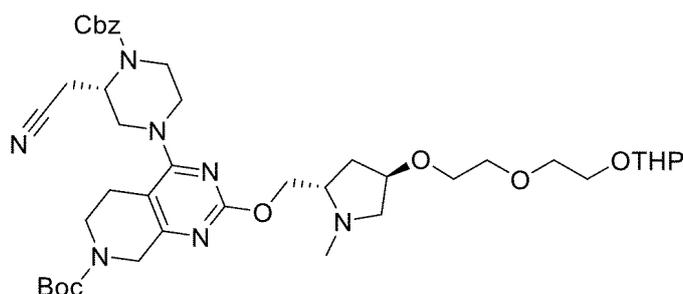
【1684】

工程5: *tert*-ブチル 4-((*S*)-4-(ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(((2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-(2-(2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,8-ジヒドロピリド[3,4-*d*]ピリミジン-7(6*H*)-カルボキシレートの調製

50

【 1 6 8 5 】

【 化 5 3 1 】



10

【 1 6 8 6 】

〔 (2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メタノール (6 . 2 2 g 、 2 0 . 4 9 m m o l 、 1 . 2 当量) および tert - ブチル 4 - [(3 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - クロロ - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (9 g 、 1 7 . 0 8 m m o l 、 1 当量) のジオキサン (1 8 0 m L) 溶液に、メタンスルホナート (2 - ジシクロヘキシル - ホスフィノ - 2 , 6 ' - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル) (2 ' - アミノ - 1 , 1 ' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (I I) (1 . 4 3 g 、 1 . 7 1 m m o l 、 0 . 1 当量) および炭酸セシウム (1 6 . 6 9 g 、 5 1 . 2 3 m m o l 、 3 当量) を窒素下で添加した。反応混合物を窒素下で 9 0 ° で 6 時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) によって精製して、生成物を得た。生成物 tert - ブチル 4 - [(3 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [[(2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (7 . 4 g 、 6 . 6 3 m m o l 、 収率 3 9 % 、 純度 7 1 %) を茶色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 7 9 4 . 5 [M + 1] ⁺。

20

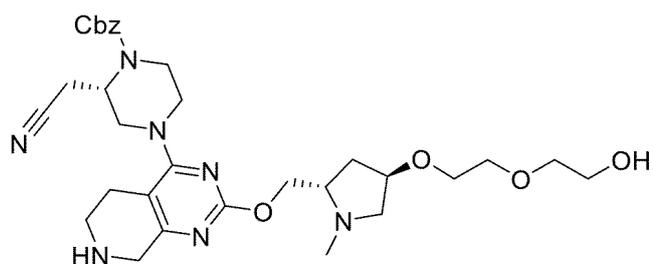
【 1 6 8 7 】

30

工程 6 : ベンジル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 6 8 8 】

【 化 5 3 2 】



40

【 1 6 8 9 】

tert - ブチル 4 - [(3 S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [[(2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (7 g 、 8 . 8 2 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (1 0 0 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 5 . 1 3 g 、 2 2 0 . 4 2 m m o l 、 1 6 . 3 m L 、 2 5 当量) を添

50

加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (100 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (30 mL x 3) によって抽出した。合わせた有機層を真空下で蒸発させて、溶媒を除去して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC で精製した。生成物ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2.76 g, 4.13 mmol, 収率 47%, 純度 91%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 610.4 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.40 - 7.37 (m, 5H), 5.19 (s, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 11.2 Hz, J = 4.4 Hz, 1H), 4.18 - 2.58 (m, 26H), 2.46 (s, 3H), 2.38 (dd, J = 9.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 3H)。

10

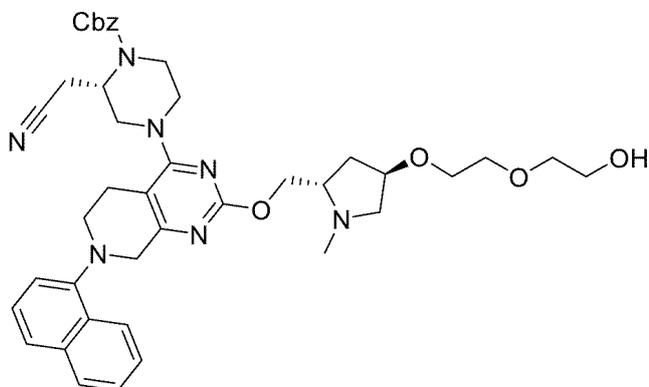
【1690】

工程 7: ベンジル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【1691】

【化 533】



30

【1692】

ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2.2 g, 3.61 mmol, 1 当量) および 1 - ブロモナフタレン (1.34 g, 6.49 mmol, 0.9 mL, 1.8 当量) のジオキサン (50 mL) 溶液に、メタンスルホナト (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 6' - ジ - i - プロポキシ - 1, 1' - ビフェニル) (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (301.8 mg, 0.36 mmol, 0.1 当量) および炭酸セシウム (3.53 g, 10.82 mmol, 3 当量) を窒素中に添加した。混合物を窒素中で、90 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) によってクエンチし、酢酸エチルによって抽出した (40 mL x 3)。有機層を合わせ、真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) を通して精製して、生成物を得た。生成物ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.15 g, 1.39 mmol, 収率 38%, 純度 89%)

40

50

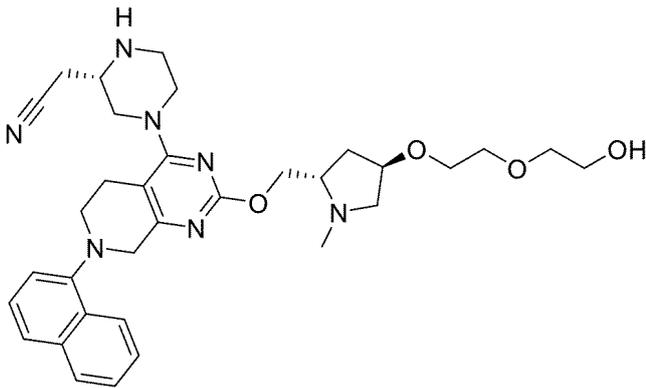
を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) $m/z : 736.3 [M+1]^+$; $^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3)$ 8.22 - 8.20 (m, 1H)、7.87 - 7.85 (m, 1H)、7.62 (d, $J = 8.0 Hz$, 1H)、7.51 - 7.36 (m, 8H)、7.15 (d, $J = 6.8 Hz$, 1H)、5.21 (s, 2H)、4.70 (s, 1H)、4.38 - 4.10 (m, 8H)、3.76 - 3.31 (m, 14H)、3.10 - 2.72 (m, 6H)、2.47 (s, 3H)、2.39 - 2.35 (m, 1H)、2.14 - 2.08 (m, 1H)、2.03 - 1.96 (m, 1H)。

【1693】

工程8: 2-((S)-4-(2-(((2S, 4R)-4-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリルの調製

【1694】

【化534】



【1695】

メタノール(60 mL)およびテトラヒドロフラン(3 mL)中のベンジル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S, 4R)-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1.38 g, 1.88 mmol, 1当量)および水酸化アンモニウム(1.82 g, 12.98 mmol, 2 mL, 純度25%, 6.92当量)の溶液に、活性炭上パラジウム触媒(200 mg, 純度10%)を添加した。混合物を脱気し、水素と共に充填し、次いで、水素(15 psi)で25℃で12時間撹拌した。反応混合物をテトラヒドロフラン(40 mL)に添加し、濾過した。有機溶媒を真空下で除去し、2-[(2S)-4-[2-[[(2S, 4R)-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-メチルピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(1.1 g)を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) $m/z : 602.3 [M+1]^+$; $^1H-NMR (400 MHz, CDCl_3)$ 8.23 - 8.21 (m, 1H)、7.87 - 7.85 (m, 1H)、7.62 (d, $J = 8.4 Hz$, 1H)、7.51 - 7.49 (m, 2H)、7.43 (t, $J = 8.4 Hz$, 1H)、7.15 - 7.13 (m, 1H)、4.41 - 4.39 (m, 1H)、4.26 (s, 2H)、4.22 (dd, $J = 11.2 Hz$, $J = 6.4 Hz$, 1H)、4.03 (d, $J = 12.0 Hz$, 1H)、3.88 (d, $J = 12.0 Hz$, 1H)、3.76 - 3.72 (m, 3H)、3.67 - 3.54 (m, 6H)、3.45 - 2.85 (m, 12H)、2.57 - 2.55 (m, 2H)、2.47 (s, 3H)、2.39 (dd, $J = 9.6 Hz$, $J = 6.0 Hz$, 1H)、2.11 - 1.84 (m, 2H)。

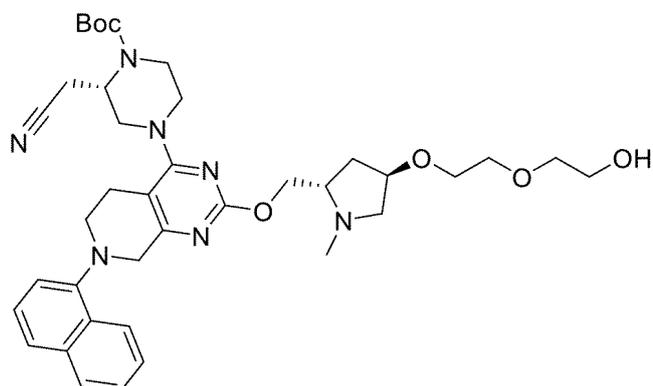
【1696】

工程9: tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S, 4

R) - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 6 9 7 】

【 化 5 3 5 】



10

【 1 6 9 8 】

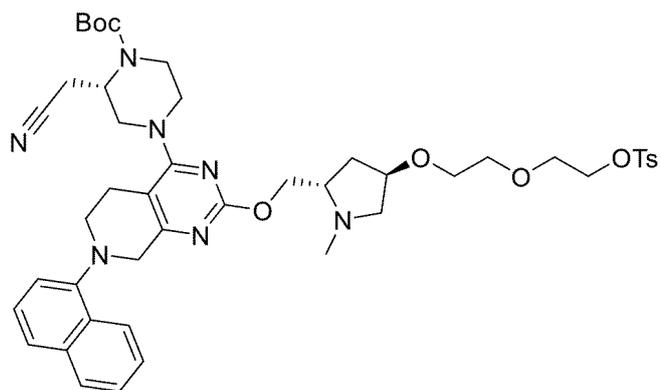
テトラヒドロフラン (3 0 m L) および水 (3 0 m L) 中の 2 - [(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (8 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l 、 1 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (2 3 . 4 m g 、 2 . 6 m m o l 、 0 . 1 m L 、 2 当量) およびジ - tert - ブチル ジカーボネート (1 . 4 5 g 、 6 5 m m o l 、 1 . 5 m L 、 5 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 6 時間 20 攪拌した。反応混合物を、水 (2 0 m L) を添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル (3 0 m L x 3) によって抽出した。有機相をブライン (3 0 m L x 2) で洗 30 浄し、真空下で蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール = 1 0 / 1) を通して精製した。生成物 tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノ - メチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (6 7 0 m g 、 0 . 9 5 m m o l 、 収率 7 2 %) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 7 0 2 . 4 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 2 3 - 8 . 2 0 (m 、 1 H) 、 7 . 8 7 - 7 . 8 5 (m 、 1 H) 、 7 . 6 2 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 5 1 - 7 . 4 9 (m 、 2 H) 、 7 . 4 3 (t 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 1 4 (m 、 1 H) 、 4 . 6 3 (s 、 1 H) 、 4 . 4 1 - 4 . 3 9 (m 、 1 H) 、 4 . 2 6 - 4 . 2 2 (m 、 3 H) 、 4 . 1 2 (d 、 J = 1 2 . 0 H z 、 1 H) 、 3 . 7 5 - 3 . 3 1 (m 、 1 4 H) 、 3 . 1 0 - 2 . 7 6 (m 、 6 H) 、 2 . 4 8 (s 、 3 H) 、 2 . 4 0 (d d 、 J = 9 . 6 H z 、 J = 6 . 0 H z 、 1 H) 、 2 . 3 7 - 2 . 0 5 (m 、 2 H) 、 1 . 5 2 (s 、 9 H) 。 40

【 1 6 9 9 】

工程 1 0 : tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1 7 0 0 】

【化536】



10

【1701】

tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S, 4R)-4-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(300 mg、0.43 mmol、1当量)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、トリエチルアミン(129.8 mg、1.28 mmol、0.2 mL、3当量)、p-トルエンスルホニルクロリド(163 mg、0.85 mmol、2当量)およびジメチルアミノピロリジン(10.4 mg、0.09 mmol、0.2当量)を添加した。混合物を25 で12時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、残渣を得た。残渣を分取TLC(二酸化ケイ素、ジクロロメタン/メタノール=10/1)によって精製した。生成物tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S, 4R)-1-メチル-4-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(233 mg、0.27 mmol、収率64%)を淡黄色固体として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.22-8.20(m、1H)、7.87-7.85(m、1H)、7.81-7.75(m、2H)、7.62(d、J=8.0 Hz、1H)、7.51-7.49(m、2H)、7.43(t、J=8.0 Hz、1H)、7.35(d、J=8.0 Hz、2H)、7.15-7.12(m、1H)、4.63(s、1H)、4.43-4.39(m、1H)、4.27-3.93(m、8H)、3.72-3.27(m、12H)、3.07-2.75(m、6H)、2.49(s、3H)、2.45(s、3H)、2.41-2.36(m、1H)、2.09-1.98(m、2H)、1.52(s、9H)。

20

30

【1702】

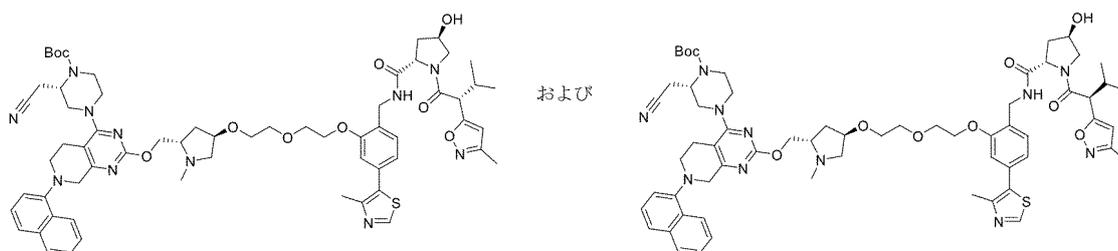
工程11: tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S, 4R)-4-(2-(2-(2-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートおよびtert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S, 4R)-4-(2-(2-(2-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【1703】

50

【化537】



【1704】

tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - (p - トリル - スルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (250 mg、0.29 mmol、1 当量) および (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (152.9 mg、0.31 mmol、1.05 eq) のアセトニトリル (8 mL) 溶液に、炭酸セシウム (190.3 mg、0.58 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 80 で 14 時間攪拌した。混合物を、水 (30 mL) を添加した後、酢酸エチル (30 mL x 3) によって抽出した。合わせた有機相を真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 TLC (二酸化ケイ素、ジクロロメタン/メタノール = 10/1) によって精製した。2つの異性体を含む生成物 (255 mg) を黄色固体として得た。次いで、生成物を SFC を通してさらに精製した。生成物 tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.06 mmol、収率 21%、純度 92%) を黄色油状物として得た。生成物 tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (120 mg、0.096 mmol、収率 33%、純度 95%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1182.7 [M + 1]⁺。

10

20

30

40

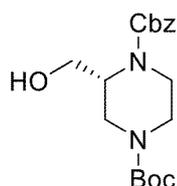
【1705】

tert - ブチル (S) - 4 - (4 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (6H) - カルボキシレートの例示的な合成

工程 1 : 1 - ベンジル 4 - (tert - ブチル) (R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレートの調製

【1706】

【化538】



【1707】

酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) 中の *tert*-ブチル (3R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (5.00 g、23.12 mmol、1.00 当量) の溶液に、重炭酸ナトリウム (5.83 g、69.00 mmol、3

10

0.00 当量) を一度に添加し、次いでクロロギ酸ベンジル (5.94 g、35.00 mmol、1.51 当量) を 0 で攪拌しながら、30分かけて溶液にゆっくりと添加した。得られた溶液を 10 で5時間攪拌した。有機層を反応溶液から分離させ、水 (10 mL) で洗浄した。水相を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を集め、合わせ、水 (30 mL x 3)、ブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体を得た。黄色液体を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、化合物 O1 - ベンジル - O

4 - *tert*-ブチル (2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (8.00 g、22.83 mmol、収率 99%) を無色液体として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.33 - 7.24 (m、5H)、5.08 (s、2H)、4.18 (br s、1H)、3.87 (br s、2H)、3.57 (br s、2H)、3.12 - 2.78 (m、2H)、1.97 (s、2H)、1.60 - 1.57 (m、1H)、1.40 (s、9H)。

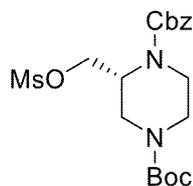
20

【1708】

工程 2 : 1 - ベンジル 4 - (*tert*-ブチル) (R) - 2 - ((メチルスルホニル)オキシ)メチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレートの調製

【1709】

【化539】



30

【1710】

O1 - ベンジル - O4 - *tert*-ブチル (2R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (6.31 g、18.01 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、トリエチルアミン (5.47 g、54.00 mmol、3.00 当量) を一度に添加した。次いで、メチルスルホニルクロリド (3.09 g、27.00 mmol、1.50 当量) をこの溶液に添加した。得られた溶液を 25 で2時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、化合物 O1 - ベンジル O4 - *tert*-ブチル (2R) - 2 - (メチルスルホニルオキシメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (6.66 g) を黄色液体として得た。

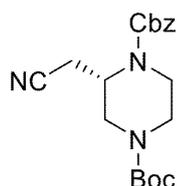
40

【1711】

工程 3 : 1 - ベンジル 4 - (*tert*-ブチル) (S) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレートの調製

【1712】

【化540】



【1713】

01 - ベンジル - 04 - tert - ブチル (2R) - 2 - (メチルスルホニルオキシメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (2.45 g、5.72 mmol、1.00 当量) の N, N - ジメチルアセトアミド (10 mL) 溶液に、シアノナトリウム (560 mg、11.00 mmol、2.00 当量) を一度に添加した。溶液を 55 で 24 時間攪拌した。溶液を酢酸エチル (200 mL) に注ぎ、溶液を水 (50 mL × 2) で洗浄した。有機層を分離し、集め、ブライン (50 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮して、黄色液体を得た。黄色液体をカラムクロマトグラフィー (二酸化ケイ素、石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 4 / 1) によって精製して、化合物 01 - ベンジル - 04 - tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (1.00 g、2.00 mmol、収率 40%) を無色液体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 304.1 [M - 55]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.39 (s, 5H)、5.19 (s, 2H)、4.58 (br s, 1H)、4.15 - 3.86 (m, 3H)、3.24 - 2.48 (m, 5H)、1.51 (s, 9H)。

10

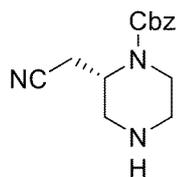
20

【1714】

工程 4 : ベンジル (S) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1715】

【化541】



30

【1716】

01 - ベンジル - 04 - tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1, 4 - ジカルボキシレート (900 mg、2.50 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g、27.00 mmol、10.79 当量) をゆっくりと添加した。溶液を 10 で 2 時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (911 mg、2.44 mmol、収率 97%、トリフルオロ酢酸塩) を黄色液体として得た。

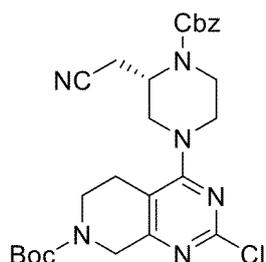
40

【1717】

工程 5 : tert - ブチル (S) - 4 - (4 - ((ベンジロキシ)カルボニル) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - クロロ - 5, 8 - ジヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 (6H) - カルボキシレートの調製

【1718】

【化542】



【1719】

ベンジル(2S)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(646 mg、2.49 mmol、1.00当量、トリフルオロ酢酸塩)およびジイソプロピルエチルアミン(1.29 g、9.96 mmol、4.00当量)のジメチルスルホキシド(20 mL)溶液に、tert-ブチル 2,4-ジクロロ-5,6-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(8H)-カルボキシレート(758 mg、2.49 mmol、1.00当量)を一度に添加した。得られた溶液を50 で9時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチル(200 mL)および水(100 mL)で希釈した。有機層を分離し、集めし、水(50 mL x 2)およびブライン(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、黄色液体を得た。黄色液体をカラムクロマトグラフィー(二酸化ケイ素、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~1/1)によって精製し、tert-ブチル 4-[(3S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-クロロ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(1.10 g、2.09 mmol、収率84%)を黄色液体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 527.1 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 7.46-7.32(m、5H)、5.26-5.14(m、2H)、4.67(d、J=17.6 Hz、2H)、4.51-4.42(m、1H)、4.21-4.05(m、2H)、3.93-3.75(m、2H)、3.40(d、J=10.8 Hz、2H)、3.12(dt、J=3.2、12.4 Hz、1H)、2.97-2.51(m、3H)、1.61(s、2H)、1.50(s、9H)。

10

20

【1720】

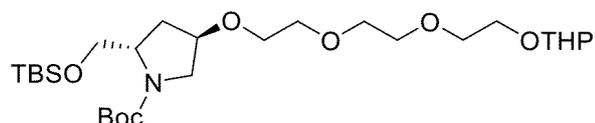
tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-1-メチル-4-(2-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの例示的な合成

30

工程1: tert-ブチル(2S,4R)-2-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-4-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-1-カルボキシレートの調製

【1721】

【化543】



40

【1722】

テトラヒドロフラン(30 mL)中のtert-ブチル(2S,4R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボキシレート(15 g、45.25 mmol、1.1当量)の混合物に、水素化ナトリウム(3.29 g、82.37 mmol、純度60%、2当量)を25 で1時間攪拌し、次いで2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]

50

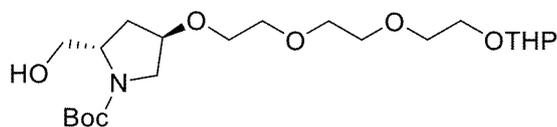
エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (15 . 98 g、41 . 13 mmol、1当量) を添加し、混合物を 25 で 12 時間攪拌した。残渣を氷水 (100 mL) に注ぎ入れ、0 . 5 分間攪拌した。水相を酢酸エチル (70 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 2 : 1) によって精製した。化合物 *tert* - ブチル (2*S*, 4*R*) - 2 - [[*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 4 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (18 . 2 g、33 . 22 mmol、収率 81%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 4 . 63 (t、J = 3 . 4 Hz、1H)、4 . 51 - 4 . 14 (m、1H)、4 . 03 - 3 . 78 (m、4H)、3 . 69 - 3 . 66 (m、6H)、3 . 65 - 3 . 55 (m、6H)、3 . 54 - 3 . 47 (m、2H)、3 . 44 - 3 . 38 (m、1H)、2 . 27 - 2 . 13 (m、1H)、2 . 00 - 1 . 78 (m、2H)、1 . 77 - 1 . 65 (m、2H)、1 . 60 (br d、J = 8 . 2 Hz、2H)、1 . 45 (br s、9H)、1 . 22 - 1 . 17 (m、1H)、0 . 87 (s、9H)、0 . 02 (br s、6H)。

【 1723 】

工程 2 : *tert* - ブチル (2*S*, 4*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - (テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1724 】

【 化 544 】



【 1725 】

テトラヒドロフラン (80 mL) 中の *tert* - ブチル (2*S*, 4*R*) - 2 - [[*tert* - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 4 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (18 . 2 g、33 . 22 mmol、1当量) の混合物に、テトラブチルアンモニウム (1*M*、33 . 22 mL、1当量) を 20 で添加した。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、*tert* - ブチル (2*S*, 4*R*) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (9 g、20 . 76 mmol、収率 62%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 4 . 66 - 4 . 62 (m、1H)、4 . 39 (br s、1H)、4 . 03 (br s、1H)、3 . 92 - 3 . 82 (m、2H)、3 . 75 - 3 . 70 (m、1H)、3 . 70 - 3 . 68 (m、2H)、3 . 67 (d、J = 2 . 0 Hz、4H)、3 . 64 - 3 . 61 (m、2H)、3 . 60 - 3 . 54 (m、4H)、3 . 54 - 3 . 44 (m、2H)、3 . 44 - 3 . 37 (m、1H)、2 . 20 - 2 . 10 (m、1H)、1 . 89 - 1 . 79 (m、1H)、1 . 78 - 1 . 66 (m、2H)、1 . 64 - 1 . 57 (m、2H)、1 . 53 (br d、J = 6 . 6 Hz、2H)、1 . 47 (s、1H)。

【 1726 】

工程 3 : (2*S*, 4*R*) - 1 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (テトラヒドロ - 2*H* - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 2 - イル) メタノールの調製

【 1727 】

10

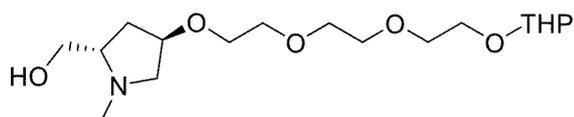
20

30

40

50

【化545】



【1728】

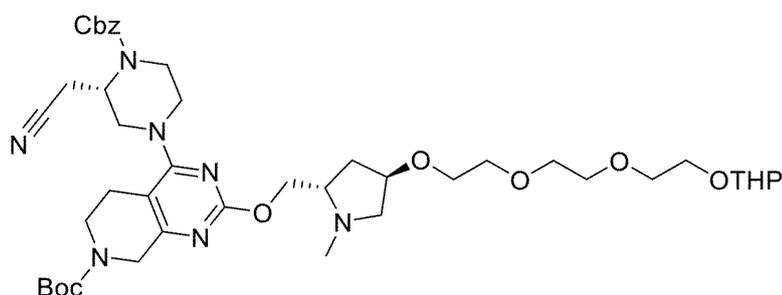
テトラヒドロフラン (150 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*, 4*R*)-2-(ヒドロキシメチル)-4-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート (9 g、20.76 mmol、1当量) の混合物に、水素化アルミニウムリチウム (3.94 g、103.80 mmol、5当量) を添加し、次いで反応混合物を 70 °C で 12 時間 10 攪拌した。混合物を 25 °C まで冷却した。テトラヒドロフラン (200 mL) を添加し、水 (5 mL) をゆっくりと添加し、次いで、混合物を濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 3:1~0:1)、次いで 0.1% 水酸化アンモニウムを含む (テトラヒドロフラン:メタノール = 10:1) によって精製し、[(2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メタノール (5.2 g、14.97 mmol、収率 72%) を無色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.67-4.60 (m、1H)、4.42-4.34 (m、1H)、4.04-3.96 (m、1H)、3.91-3.74 (m、2H)、3.72-3.64 (m、7H)、3.64-3.54 (m、4H)、3.54-3.47 (m、1H)、3.43-3.36 (m、2H)、2.77-2.61 (m、1H)、2.42-2.36 (m、2H)、2.35-2.32 (m、3H)、2.29-2.05 (m、2H)、1.94-1.67 (m、4H)、1.65-1.55 (m、2H)。

【1729】

工程 4: *tert*-ブチル 4-((*S*)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-((2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-5, 8-ジヒドロピリド [3, 4-*d*]ピリミジン-7(6*H*)-カルボキシレートの調製 30

【1730】

【化546】



40

【1731】

tert-ブチル 4-[(3*S*)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-クロロ-6, 8-ジヒドロ-5*H*-ピリド [3, 4-*d*]ピリミジン-7-カルボキシレート (1.7 g、3.23 mmol、1当量) および [(2*S*, 4*R*)-1-メチル-4-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メタノール (1.40 g、4.03 mmol、1.25 当量) のジオキサン (20 mL) 溶液に、メタンスルホナト (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 6-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1-ピフェニル) (2-アミノ-1, 1-ピフェニル-2-イル) パラジウム (*ii*) (270 mg、0.32 mmol、0.1 当量) および炭酸セシウム (3.15 g、9.68 mmol 50

、3当量)を添加し、混合物を窒素下で90で2時間攪拌した。水(100mL)を添加した。水相を酢酸エチル(150mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=4:1~0:1)によって精製し、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製して、生成物を得た。化合物tert-ブチル4-[(3S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-[[[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(2.3g)を褐色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:838.6[M+1]⁺。

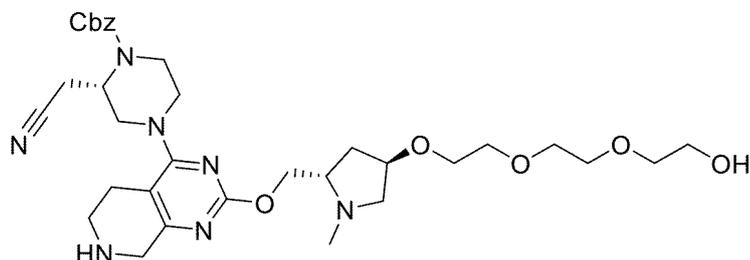
10

【1732】

工程5:ベンジル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1733】

【化547】



20

【1734】

ジクロロメタン(20mL)中のtert-ブチル4-[(3S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-[[[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(2.5g、2.98mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロ酢酸(3.08g、27.01mmol、2mL、9.05当量)を添加し、次いで反応混合物を20で5時間攪拌した。残渣を飽和炭酸カリウム溶液に注ぎ入れ、0.5分間攪拌した。次いで、リチウム水和物を添加してpHを12に調整し、20分間攪拌し、次いで、水相をジクロロメタンおよびメタノール(10:1、50mL×3)で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、半分取逆相HPLCによって精製して、化合物ベンジル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1.3g、1.99mmol、収率67%)を褐色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:676.3[M+23]⁺。

30

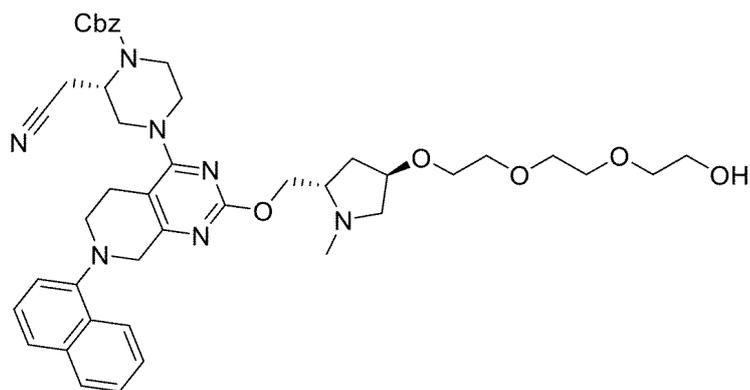
40

【1735】

工程6:ベンジル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1736】

【化548】



10

【1737】

ジオキササン(10 mL)中のベンジル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S, 4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1 g、1.53 mmol、1当量)および1-プロモナフタレン(633 mg、3.06 mmol、0.4 mL、2当量)の溶液に、メタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2, 6-ジ-*i*-プロポキシ-1, 1-ビフェニル)(2-アミノ-1, 1-ビフェニル-2-イル)パラジウム(*ii*)(128 mg、0.15 mmol、0.1当量)および炭酸セシウム(1.50 g、4.59 mmol、3当量)を添加し、混合物を窒素下で、90 で8時間攪拌した。水(10 mL)を添加した。水相を酢酸エチル(15 mL × 3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=50:1~10:1)によって精製し、ベンジル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S, 4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(310 mg、0.40 mmol、26%収率)を褐色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 780.5 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 8.24-8.15(m, 1H)、7.90-7.82(m, 1H)、7.61(d, J=8.1 Hz, 1H)、7.54-7.46(m, 2H)、7.46-7.33(m, 6H)、7.14(d, J=7.4 Hz, 1H)、5.21(s, 2H)、4.70(br s, 1H)、4.39(br s, 1H)、4.34-4.24(m, 2H)、4.23-4.15(m, 2H)、4.06(br s, 1H)、3.95(br d, J=11.5 Hz, 1H)、3.76-3.72(m, 2H)、3.70-3.54(m, 10H)、3.51-3.41(m, 2H)、3.32(br d, J=11.9 Hz, 3H)、3.10-3.01(m, 1H)、3.00-2.79(m, 4H)、2.79-2.72(m, 1H)、2.48(br s, 3H)、2.39(br s, 1H)、2.09(br dd, J=4.3, 7.5 Hz, 1H)、2.02-1.97(m, 1H)、1.86(td, J=3.3, 6.6 Hz, 2H)、0.92-0.75(m, 1H)。

20

30

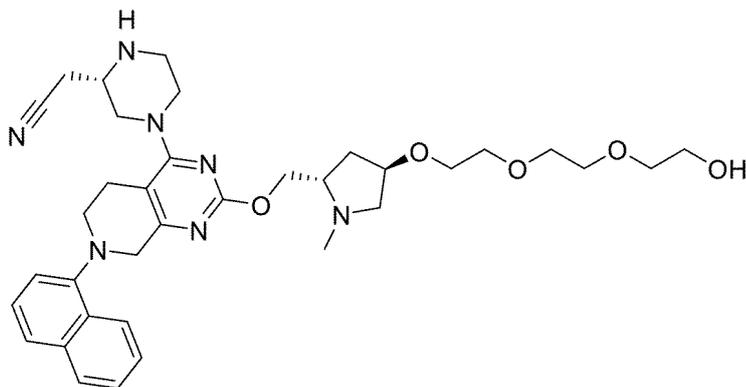
40

【1738】

工程7: 2-((S) - 4 - (2 - (((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 2 - イル)アセトニトリルの調製

【1739】

【化549】



10

【1740】

ベンジル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(310mg、0.40mmol、1当量)のメタノール(10mL)溶液に、パラジウム/炭素(30mg、純度10%)および水酸化アンモニウム(273mg、2.34mmol、0.3mL、純度30%、5.88当量)を窒素下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で数回パーズした。混合物を、水素(15psi)下、20℃で5時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。化合物2-[[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(180mg、0.26mmol、収率67%、純度95%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI)m/z:646.4[M+1]⁺。

20

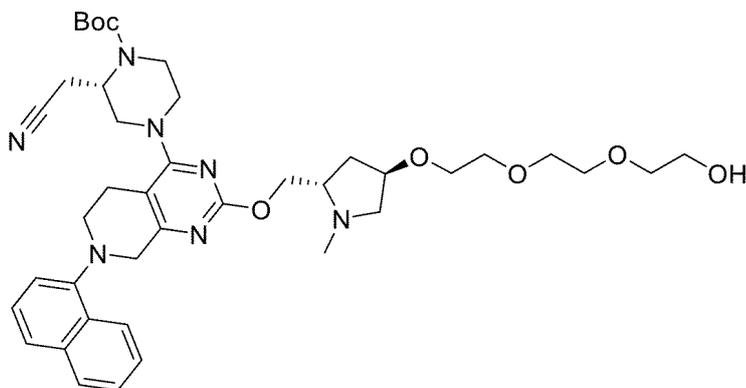
【1741】

工程8:tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

30

【1742】

【化550】



40

【1743】

2-[[[(2S,4R)-4-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-

50

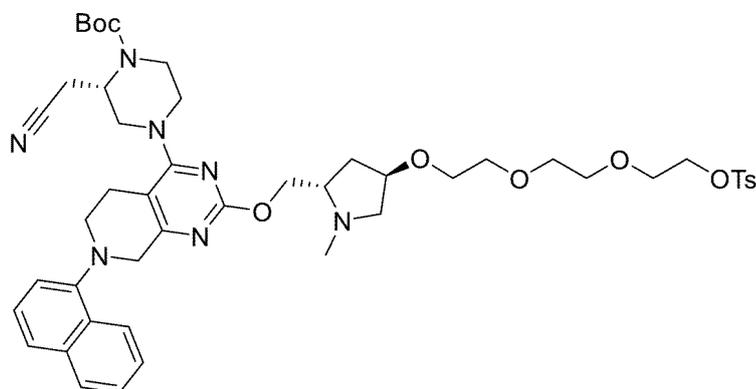
イル]ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(150mg、0.23mmol、1当量)のジクロロメタン(3mL)溶液に、ジ-tert-ブチルジカーボネート(507mg、2.32mmol、0.5mL、10当量)およびトリエチルアミン(71mg、0.70mmol、0.1mL、3当量)を添加し、反応混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。反応混合物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製した。化合物tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(130mg、収率0.16mmol、純度95%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:746.3[M+1]⁺。

【1744】

工程9:tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-1-メチル-4-(2-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1745】

【化551】



【1746】

tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(130mg、0.17mmol、1当量)のジクロロメタン溶液(2mL)に、トリエチルアミン(53mg、0.52mmol、3当量)およびパラトルエンスルホニルクロリド(66mg、0.35mmol、2当量)およびジメチルアミノピリジン(4mg、0.034mmol、0.2当量)を加え、反応混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。反応混合物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製した。化合物tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-[2-(p-トルルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(100mg、0.11mmol、収率61%、純度95%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:900.4[M+1]⁺。

【1747】

(2S,4R)-1-((S)-18-(tert-ブチル)-16-オキソ-5,8,11,14-テトラオキサ-2,17-ジアザノナデカン-19-オイル)-4-ヒド

10

20

30

40

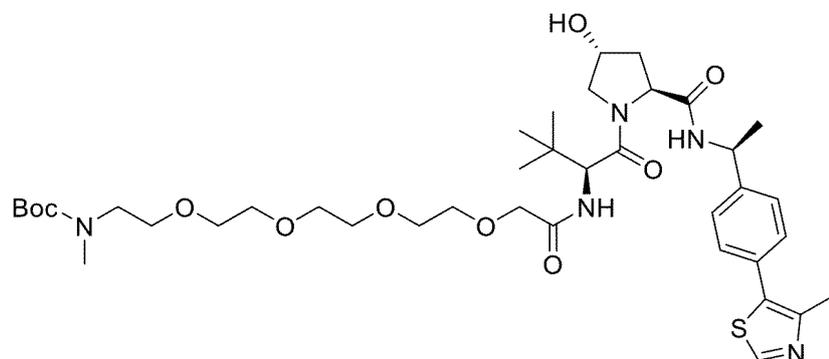
50

ロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル ((S) - 16 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 17 , 17 - ジメチル - 14 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサ - 15 - アザオクタデシル) (メチル) カルバメートの調製

【 1748 】

【 化 552 】



10

【 1749 】

ジクロロメタン (10 mL) 中の 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (450 mg 、 1.23 mmol 、 1.00 当量) 、 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (592 mg 、 1.23 mmol 、 1.00 当量 、 塩酸塩) 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール (199 mg 、 1.48 mmol 、 1.20 当量) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (283 mg 、 1.48 mmol 、 1.20 当量) とジイソプロピルエチルアミン (318 mg 、 2.46 mmol 、 430 L 、 2.00 当量) の混合物を脱気し、窒素で 3 回バージし、次いで窒素雰囲気下、混合物を 20

で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、塩酸 (1 M) で pH = 2 に

調整し、次いで、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL x 1) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール中の 100 ~ 90 % 酢酸エチル) によって精製して、化合物 tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチルカルバメート (650 mg 、 0.82 mmol 、 収率 67 %) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 792.5 [M + 1]⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz 、 CDCl₃) 8.68 (s 、 1 H) 、 7.53 - 7.29 (m 、 6 H) 、 5.17 - 4.99 (m 、 1 H) 、 4.77 (t 、 J = 8.0 Hz 、 1 H) 、 4.58 - 4.47 (m 、 2 H) 、 4.25 - 3.96 (m 、 3 H) 、 3.79 - 3.50 (m 、 16 H) 、 3.44 - 3.32 (m 、 2 H) 、 2.91 (s 、 3 H) 、 2.65 - 2.50 (m 、 4 H) 、 2.14 - 2.01 (m 、 1 H) 、 1.52 - 1.42 (m 、 12 H) 、 1.08 (s 、 9 H) 。

20

30

40

【 1750 】

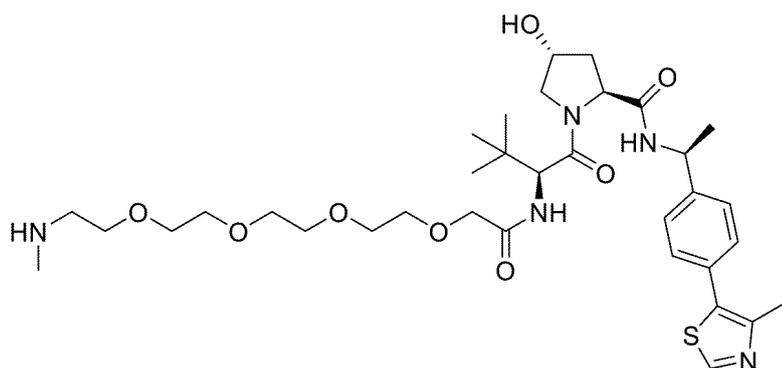
工程 2 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 18 - (tert - ブチル) - 16 - オキソ - 5 , 8 , 11 , 14 - テトラオキサ - 2 , 17 - ジアザノナデカン - 19 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル)

50

ル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 1 7 5 1 】

【 化 5 5 3 】



10

【 1 7 5 2 】

tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (6 5 0 m g 、 0 . 8 2 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (4 m L) 溶液に、ジオキサン中の塩酸 (4 M 、 3 m L) を添加した。混合物を 20 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 0 0 m g 、 塩酸塩) を緑色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 6 9 2 . 2 [M + 1] ⁺。

20

【 1 7 5 3 】

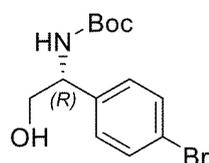
tert - ブチル (R) - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメートの例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル (R) - (1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル) カルバメートの調製

30

【 1 7 5 4 】

【 化 5 5 4 】



【 1 7 5 5 】

(2 R) - 2 - アミノ - 2 - (4 - プロモフェニル) エタノール (5 g 、 1 9 . 8 0 m m o l 、 1 当量、塩酸塩) およびトリエチルアミン (6 . 0 1 g 、 5 9 . 4 0 m m o l 、 8 . 2 7 m L 、 3 当量) のジクロロメタン (8 0 m L) 溶液に、ジ - tert - ブチルジカーボネート (4 . 6 6 g 、 2 1 . 3 5 m m o l 、 4 . 9 1 m L 、 1 . 0 8 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 1 6 時間攪拌した。反応溶液を水 (1 0 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、tert - ブチル N - [(1 R) - 1 - (4 - プロモフェニル) - 2 - ヒドロキシ - エチル] カルバメート (6 . 0 7 g 、 1 8 . 8 5 m m o l 、 収率 9 5 % 、 純度 9 8 %) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 3 3 8 . 1 [M + 2 3] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 5 0 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 2 4 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 2 H) 、 4 . 7 9 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 1 H) 、 4 . 4 8 (b r s 、 1 H) 、 3 .

40

50

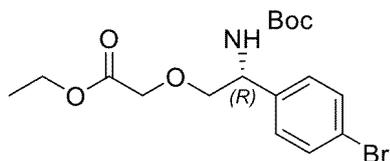
4.7 (br dd, $J = 6.0, 10.4$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H)。

【1756】

工程2：エチル (R)-2-(2-(4-ブロモフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)アセテートの調製

【1757】

【化555】



10

【1758】

tert-ブチル N-[(1R)-1-(4-ブロモフェニル)-2-ヒドロキシ-エチル]カルバメート (4 g, 12.65 mmol, 1当量) およびジアセトキシロジウム (279 mg, 1.27 mmol, 0.1当量) のジクロロメタン (150 mL) 溶液に、2-ジアゾ酢酸エチル (5.41 g, 37.95 mmol, 4.97 mL, 3当量) を 0 で滴下した。反応混合物を 20 で 16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~10% 酢酸エチル) によって精製して、エチル 2-[(2R)-2-(4-ブロモフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]アセテート (5.1 g) を白色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.48-7.43 (m, 2H), 7.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.79 (br s, 1H), 4.87-4.62 (m, 1H), 4.25-4.24 (m, 2H), 4.06 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 3.80-3.73 (m, 1H), 3.69 (br d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.50-1.36 (m, 9H), 1.30-1.26 (m, 3H)。

20

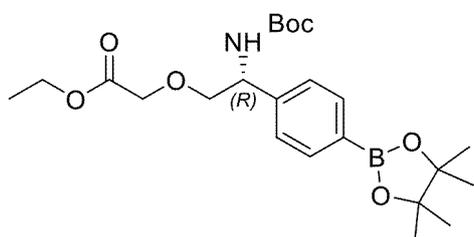
【1759】

工程3：エチル (R)-2-(2-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エトキシ)アセテートの調製

30

【1760】

【化556】



【1761】

エチル 2-[(2R)-2-(4-ブロモフェニル)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)エトキシ]アセテート (3 g, 7.46 mmol, 1当量) および 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) (2.27 g, 8.95 mmol, 1.2当量) のジオキサソル (45 mL) 溶液に、ジオキサソル (45 mL) [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) (436 mg, 0.60 mmol, 0.08当量) および酢酸カリウム (1.46 g, 14.92 mmol, 2当量) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を 90 で 16時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 0~30% 酢酸エチル) によって精製して、エチル 2-[(2R)-2-(tert-

40

50

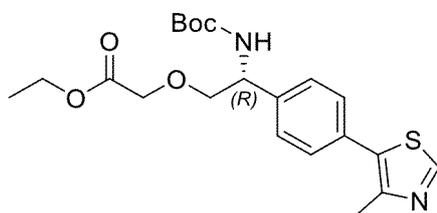
t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] エトキシ] アセテート (3 . 3 5 g) を黄色油状物として得た。

【 1 7 6 2 】

工程 4 : エチル (R) - 2 - (2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エトキシ) アセテートの調製

【 1 7 6 3 】

【 化 5 5 7 】



10

【 1 7 6 4 】

エチル 2 - [(2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - [4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル] エトキシ] アセテート (3 . 3 5 g 、 7 . 4 6 m m o l 、 1 当量) および 5 - プロモ - 4 - メチル - チアゾール (2 . 6 5 g 、 1 4 . 9 1 m m o l 、 2 当量) のジオキサン (6 0 m L) 溶液に、 [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) (5 4 5 m g 、 0 . 7 5 m m o l 、 0 . 1 当量) 、 炭酸カリウム (2 . 0 6 g 、 1 4 . 9 1 m m o l 、 2 当量) および水 (1 2 m L) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで混合物を 8 5 で 6 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、大部分の溶媒を除去した。その後、水 (4 0 m L) を添加し、混合物を酢酸エチル (4 0 m L x 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) によって精製して、エチル 2 - [(2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] アセテート (1 . 6 g 、 3 . 8 0 m m o l 、 収率 5 1 %) を淡黄色ガム状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 7 0 (s 、 1 H) 、 7 . 4 2 (s 、 4 H) 、 5 . 8 6 (b r s 、 1 H) 、 4 . 8 6 (b r s 、 1 H) 、 4 . 2 5 (q 、 J = 7 . 2 H z 、 2 H) 、 4 . 1 0 (s 、 2 H) 、 3 . 8 8 - 3 . 7 1 (m 、 2 H) 、 2 . 5 5 (s 、 3 H) 、 1 . 4 5 (b r s 、 9 H) 、 1 . 3 1 (t 、 J = 7 . 2 H z 、 3 H) 。

20

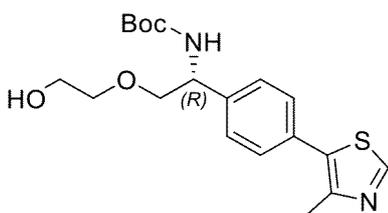
30

【 1 7 6 5 】

工程 5 : tert - ブチル (R) - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバメートの調製

【 1 7 6 6 】

【 化 5 5 8 】



40

【 1 7 6 7 】

水素化アルミニウムリチウム (1 3 1 m g 、 3 . 4 5 m m o l 、 1 当量) のテトラヒドロフラン (2 0 m L) 中の懸濁物に、エチル 2 - [(2 R) - 2 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] アセテート (1 . 4 5 g 、 3 . 4 5 m m o l 、 1 当量) のテトラヒドロフラン (2

50

0 mL) 溶液を -5 で添加した。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、水素化アルミニウムリチウム (131 mg、3.45 mmol、1 当量) を添加し、反応混合物を 0 でさらに 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 200 %、酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル N-[(1R)-2-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバメート (780 mg、2.06 mmol、収率 59%) を無色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.68 (s、1H)、7.48 - 7.35 (m、4H)、5.33 (br d、J = 7.6 Hz、1H)、4.90 (br s、1H)、3.81 - 3.76 (m、1H)、3.76 - 3.68 (m、3H)、3.67 - 3.61 (m、1H)、3.60 - 3.53 (m、1H)、2.54 (s、3H)、2.16 - 1.93 (m、1H)、1.44 (br s、9H)。

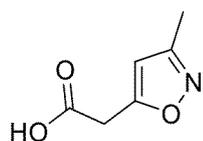
【1768】

(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸の例示的な合成

工程 1: 2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)酢酸の調製

【1769】

【化559】



【1770】

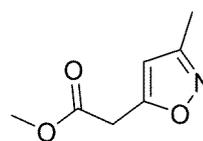
3,5-ジメチルイソキサゾール (15 g、154.46 mmol、15 mL、1 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、n-ブチルリチウム (2.5 M、77 mL、1.25 当量) を窒素下、-78 で滴下し、混合物を -55 で 30 分間攪拌し、次いで二酸化炭素を混合物中に 30 分間バブリングし、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (50 mL) によってクエンチし、混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。水相を、塩酸水溶液 (2 M) を用い、pH = 2 になるまで調整し、混合物を酢酸エチル (50 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)酢酸 (10 g、70.86 mmol、46% 収率) を褐色固体として得た。¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 12.74 (br s、1H)、6.24 (s、1H)、3.83 (s、2H)、2.20 (s、3H)。

【1771】

工程 2: メチル 2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)アセテートの調製

【1772】

【化560】



【1773】

2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)酢酸 (10 g、70.86 mmol、1 当量) のメタノール (100 mL) 溶液に、塩化チオニル (12.65 g、106.29 mmol、7.71 mL、1.5 当量) を 0 で添加し、混合物を 50 で 4 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、酢酸エチル (200 mL) で希釈し、水 (200 mL) によって洗浄し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)、次いで、ブライン (50 mL) で洗浄し、有機相を無水物によって乾燥させ、濾

10

20

30

40

50

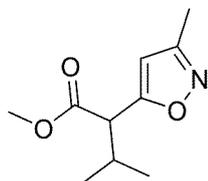
過し、濾液を濃縮し、メチル 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) アセテート (10 g、64.45 mmol、91% 収率) を、褐色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 6.11 (s、1H)、3.80 (s、2H)、3.76 (s、3H)、2.30 (s、3H)。

【 1774 】

工程 3：メチル 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノエートの調製

【 1775 】

【 化 561 】



10

【 1776 】

メチル 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) アセテート (10 g、64.45 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (100 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (3.87 g、96.68 mmol、純度 60%、1.5 当量) を 0 で添加し、次いで 2 - ヨードプロパン (13.15 g、77.34 mmol、7.74 mL、1.2 当量) を 0 で添加し、混合物を 25 で 2 時間撹拌した。さらなる 2 - ヨードプロパン (2.55 g、15.00 mmol、1.5 mL) を添加し、混合物を 25 で 10 時間撹拌した。混合物を塩酸水溶液 (1 M、300 mL) によってクエンチし、混合物を酢酸エチル (200 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、メチル 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノエート (13 g) を褐色油状物として得た。

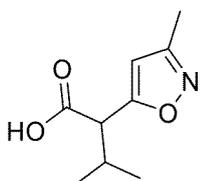
20

【 1777 】

工程 4：3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタン酸の調製

【 1778 】

【 化 562 】



30

【 1779 】

メタノール (90 mL) および水 (60 mL) 中のメチル 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノエート (12.7 g、64.39 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (12.88 g、321.96 mmol、5 当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間撹拌した。混合物を濃縮してメタノールを除去し、次いで、残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出し、水相を、塩酸水溶液 (2 M) によって pH = 3 になるまで調整し、次いで、混合物をジクロロメタン (200 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を褐色油状物として得て、この物質をフラッシュ分取 HPLC によって精製し、アセトニトリルの画分を除去し、残渣をジクロロメタン (300 mL x 5) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、生成物 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタン酸 (7.5 g、40.94 mmol、63% 収率) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.26 (s、1H)、3.58 (d、J = 8.7 Hz、1H)、2.33 - 2.23 (m、1H)、2.21 (s、3H)、0.95 (d、J = 6.7 Hz、3H)、0.82 (d、J = 6.8 Hz、3H)。

40

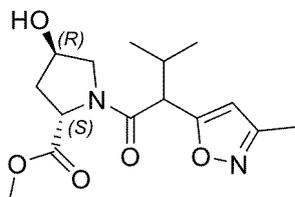
50

【1780】

工程5：メチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキシレートの調製

【1781】

【化563】



10

【1782】

メチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(1.19 g、6.55 mmol、1当量、塩酸塩)、3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸(1.2 g、6.55 mmol、1当量)およびトリエチルアミン(1.99 g、19.65 mmol、2.74 mL、3当量)の*N,N*-ジメチルホルムアミド(20 mL)溶液に、*o*-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-*n,n,n'*,*n'*-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(2.74 g、7.21 mmol、1.1当量)を添加した。反応混合物を25℃で40時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(50 mL)に溶解させ、次いでブライン(50 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣(3 g)を得た。残渣を分取HPLCによって精製して、メチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキシレート(1.64 g、5.28 mmol、収率80%)を淡褐色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z : 311.1 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-*d*₆) 6.20-6.04(m、1H)、4.68-4.50(m、2H)、3.89(dd、*J*=4.3、10.8 Hz、1H)、3.78-3.69(m、3H)、3.69-3.57(m、2H)、2.47-2.34(m、1H)、2.28(d、*J*=9.1 Hz、4H)、2.12-2.09(m、1H)、1.12-0.95(m、3H)、0.89(d、*J*=6.8 Hz、3H)。

20

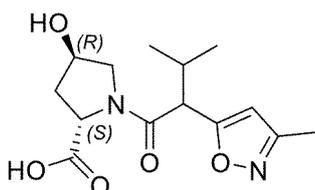
30

【1783】

工程6：(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボン酸の調製

【1784】

【化564】



40

【1785】

メチル(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキシレート(1.2 g、3.87 mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(12 mL)溶液に、水(12 mL)および水酸化リチウム-水和物(487 mg、11.60 mmol、3当量)を添加した。反応混合物を25℃で2時間攪拌した。混合物のpHを、1*N*塩酸で2に調整した。混合物を酢酸エチル(40 mL×2)で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-

50

メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (1 . 0 2 g、 3 . 4 4 m m o l、 収率 8 9 . 0 2 %) を無色ガム状物として得た。 L C / M S (E S I) m / z : 2 9 7 . 1 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - N M R (4 0 0 M H z、 C D ₃ O D) 6 . 2 3 - 6 . 1 4 (m、 1 H)、 4 . 5 7 - 4 . 3 9 (m、 2 H)、 3 . 9 0 - 3 . 6 7 (m、 2 H)、 3 . 6 6 - 3 . 5 7 (m、 1 H)、 2 . 5 0 - 2 . 3 2 (m、 1 H)、 2 . 3 1 - 2 . 2 1 (m、 4 H)、 2 . 1 3 - 2 . 0 2 (m、 1 H)、 1 . 1 2 - 0 . 9 6 (m、 3 H)、 0 . 9 1 - 0 . 7 8 (m、 3 H)。

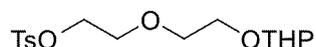
【 1 7 8 6 】

t e r t - ブチル ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オキソ - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) (メチル) カルバメート および t e r t - ブチル ((3 R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オキソ - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) (メチル) カルバメートの例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【 1 7 8 7 】

【 化 5 6 5 】



【 1 7 8 8 】

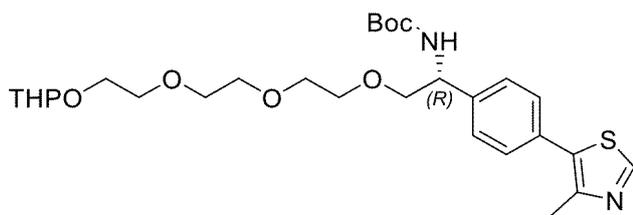
2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 g、 3 . 8 4 m m o l、 1 当量) のジクロロメタン (1 0 m L) 溶液に、 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (4 9 6 m g、 5 . 7 6 m m o l、 1 . 5 当量) および p - トルエンスルホン酸 (3 3 m g、 0 . 1 9 m m o l、 0 . 0 5 当量) を添加した。反応溶液を 2 0 °C で 2 時間攪拌した。トリエチルアミン (0 . 1 m L) を添加し、反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (石油エーテル中 0 ~ 2 5 % 酢酸エチル) によって精製して、生成物を得た。2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 1 5 g、 3 . 3 4 m m o l、 収率 8 6 . 9 1 %) を無色油状物として得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z、 D M S O - d ₆) 7 . 8 1 (d、 J = 8 . 3 H z、 2 H)、 7 . 3 5 (d、 J = 8 . 1 H z、 2 H)、 4 . 6 2 - 4 . 5 8 (m、 1 H)、 4 . 2 0 - 4 . 1 6 (m、 2 H)、 3 . 9 0 - 3 . 7 7 (m、 2 H)、 3 . 7 4 - 3 . 6 9 (m、 2 H)、 3 . 6 4 - 3 . 5 9 (m、 2 H)、 3 . 5 7 - 3 . 4 6 (m、 2 H)、 2 . 4 6 (s、 3 H)、 1 . 8 8 - 1 . 7 7 (m、 1 H)、 1 . 7 5 - 1 . 6 7 (m、 1 H)、 1 . 5 7 - 1 . 4 8 (m、 4 H)。

【 1 7 8 9 】

工程 2 : t e r t - ブチル ((1 R) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバメートの調製

【 1 7 9 0 】

【化566】



【1791】

tert - ブチル N - [(1 R) - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバメート (430 mg、1 . 14 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、水素ナトリウム (91 mg、2 . 28 mmol、60 % 純度、2 当量) を 0 で添加した。反応混合物を 20 で 0 . 5 時間撹拌した。次いで、2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (393 mg、1 . 14 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 55 で 12 時間撹拌した。混合物を水 (30 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (30 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製して生成物を得て、tert - ブチル N - [(1 R) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エチル] カルバメート (85 mg、0 . 12 mmol、収率 10 . 8 %、純度 79 . 4 %) を褐色油状物として得た。

10

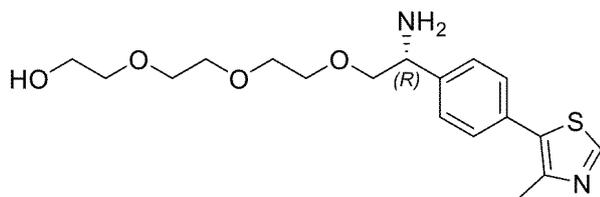
20

【1792】

工程 3 : (R) - 2 - (2 - (2 - (2 - アミノ - 2 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【1793】

【化567】



30

【1794】

tert - ブチル N - [(1 R) - 1 - [4 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] - 2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エチル] カルバミン酸 (84 mg、0 . 15 mmol、1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、塩酸 / メタノール (4 M、0 . 5 mL、13 . 1 1 当量) を 20 で添加した。反応混合物を 20 で 3 時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。化合物 2 - [2 - [2 - [(2 R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エタノール (61 mg、0 . 15 mmol、収率 99 . 3 %、塩酸塩) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 367 . 2 [M + 1] ⁺。

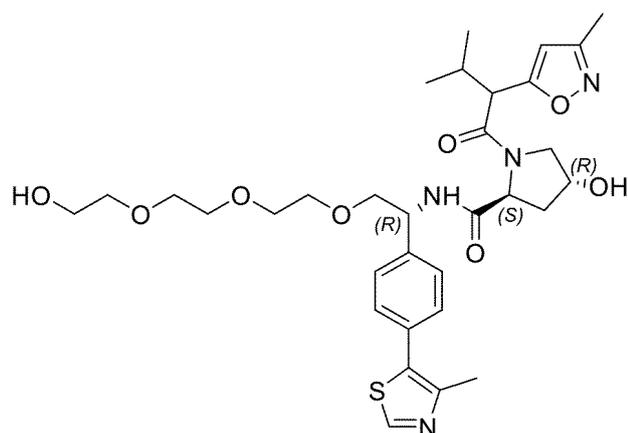
40

【1795】

工程 4 : (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((R) - 2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) プタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【1796】

【化568】



10

【1797】

2 - [2 - [2 - [(2 R) - 2 - アミノ - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エタノール (98 mg、0.24 mmol、1 当量、塩酸塩)、(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボン酸 (76 mg、0.26 mmol、1.05 eq)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (43 mg、0.32 mmol、1.3 当量) 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 (61 mg、0.32 mmol、1.3 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 溶液に、ジソプロピルエチルアミン (94 mg、0.73 mmol、3 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 15 時間攪拌した。混合物を水 (30 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL、2 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製して、生成物を得た。(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 R) - 2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドを、合計 180 mg で、淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 645 . 1 [M + 1] ⁺。

20

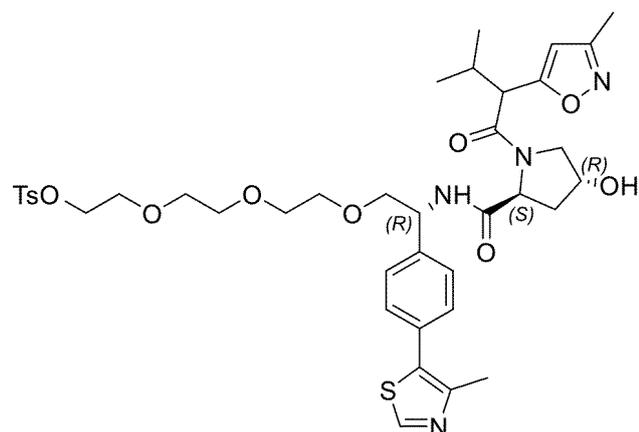
30

【1798】

工程 5 : (3 R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オキソ - 5 , 8 , 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 13 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【1799】

【化569】



40

50

【1800】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、0.11 mmol、1 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリエチルアミン (22 mg、0.21 mmol、2 当量)、ジメチルアミノピリジン (1.31 mg、10.70 μ mol、0.1 当量)、次いで 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (41 mg、0.21 mmol、2 当量) を添加し、混合物を 20 で 10 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製して、生成物を得た。化合物 2 - [2 - [2 - [(2R) - 2 - [[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (40 mg、0.04 mmol、収率 40.2%、純度 85.9%) を褐色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 799.0 [M + 1]⁺。

10

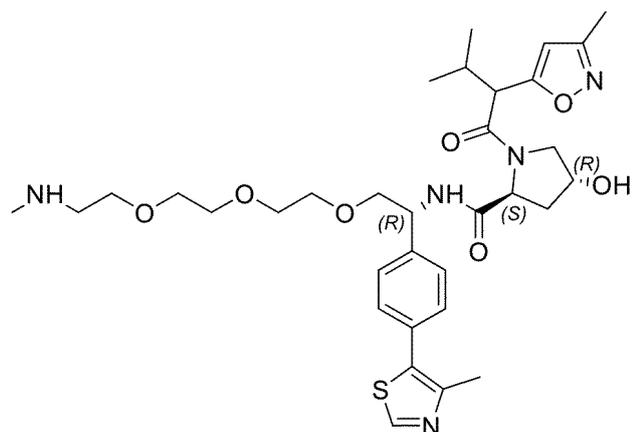
【1801】

工程 6 : (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((R) - 13 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 13 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

20

【1802】

【化570】



30

【1803】

2 - [2 - [2 - [(2R) - 2 - [[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (100 mg、0.13 mmol、1 当量) のメチルアミン / エタノール (4 mL、30% 純度) 溶液に、混合物を 50 で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮して、生成物 (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 658.2 [M + 1]⁺。

40

【1804】

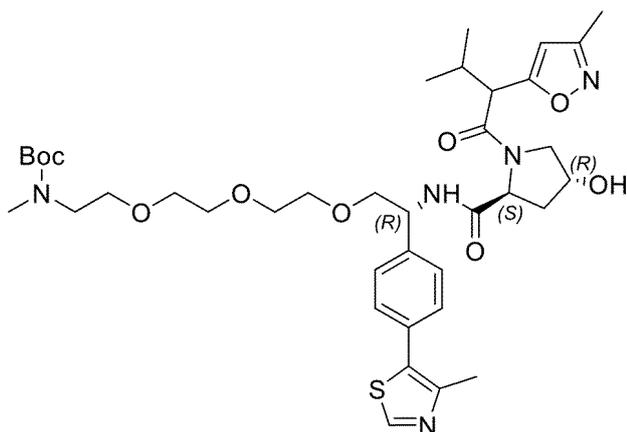
工程 7 : tert - ブチル ((3R) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン

50

- 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オキソ
- 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) (メチル) カルバメ
ートの調製

【 1 8 0 5 】

【 化 5 7 1 】



10

【 1 8 0 6 】

(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチル
アミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (8 2 m g , 0 . 1 2 m m o l , 1 当
量) のジクロロメタン (3 m L) 溶液に、トリエチルアミン (3 8 m g , 0 . 3 7 m m o l , 3 当量) を添加し、ジ - tert - ブチル ジカーボネート (5 4 m g , 0 . 2 5 m
m o l , 5 7 u L , 2 当量) を添加し、混合物を 2 0 で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮
して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 T L C (ジクロロメタン : メタノール = 1 0
: 1) によって精製して、tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [(2 R) - 2 -
[[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾ
ール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - [4 - (4
- メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] -
N - メチル - カルバメート (7 5 m g , 9 8 . 9 5 u m o l , 収率 7 9 . 4 %) を淡黄色
油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 7 8 0 . 1 [M + 2 3] ⁺。

20

30

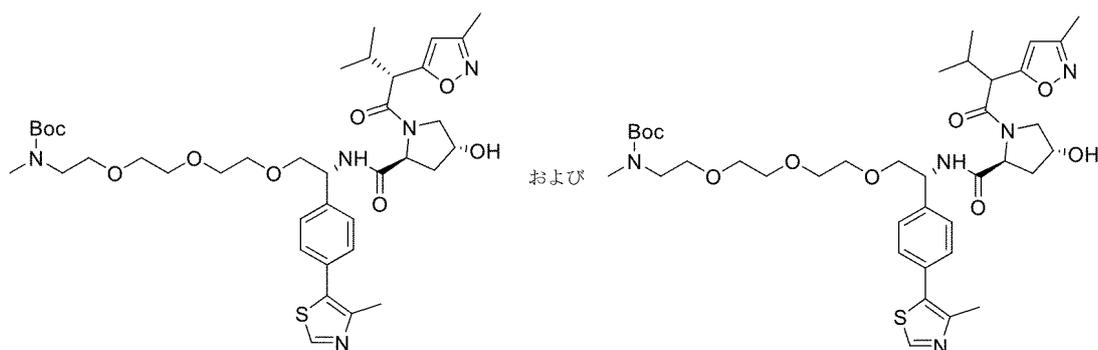
【 1 8 0 7 】

工程 8 : tert - ブチル ((R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オキソ - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) (メチル) カルバメートおよび tert - ブチル ((3 R) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 - オ
キソ - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) (メチル) カルバ
メートの調製

40

【 1 8 0 8 】

【化572】



10

【1809】

SFCにより、tert-ブチル N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-2-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート (75 mg、0.10 mmol、1当量) を精製した。化合物 tert-ブチル N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-2-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート (30 mg、35.50 μmol、収率35.9%、純度89.7%) および tert-ブチル N-[2-[2-[2-[(2R)-2-[[(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-2-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート (28 mg、34.36 μmol、収率34.7%、純度93%) を無色油状物として得た。

20

【1810】

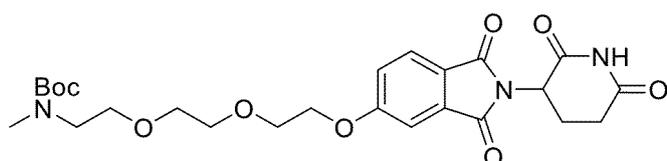
3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド (例示的な化合物13) の例示的な合成

30

工程1: tert-ブチル(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメートの調製

【1811】

【化573】



40

【1812】

2,2,5-トリメチル-4-オキソ-3,8,11-トリオキサ-5-アザトリデカン-13-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (370 mg、0.73 mmol)、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン (200 mg、0.73 mmol) および炭酸カリウム (200 mg、1.5 mmol) の攪拌した N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に。得られた混合

50

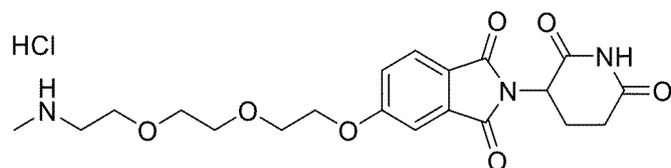
物を、60 で一晩撹拌した。反応混合物を水(20 mL)と酢酸エチル(15 mL)との間に分配した。有機層を集め、水(20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これを分取TLC(ジクロロメタン中8%のメタノールで溶出)によって精製して、tert-ブチル(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート(180 mg、47%)を得た。LC/MS(ESI) m/z: 520.5 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, CDCl₃) 1.45 (s, 9H)、2.13-2.17 (m, 1H)、2.73-2.93 (m, 6H)、3.40 (s, 2H)、3.60-3.65 (m, 4H)、3.71-3.73 (m, 2H)、3.91 (t, J=4.4 Hz, 2H)、4.25 (t, J=3.6 Hz, 3H)、4.96 (dd, J=5.2 Hz, J=12.0 Hz, 1H)、7.23 (dd, J=2.0 Hz, J=8.0 Hz, 1H)、7.36 (d, J=2.0 Hz, 1H)、7.78 (d, J=8.4 Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)。

【1813】

工程2: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(2-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩の調製

【1814】

【化574】



【1815】

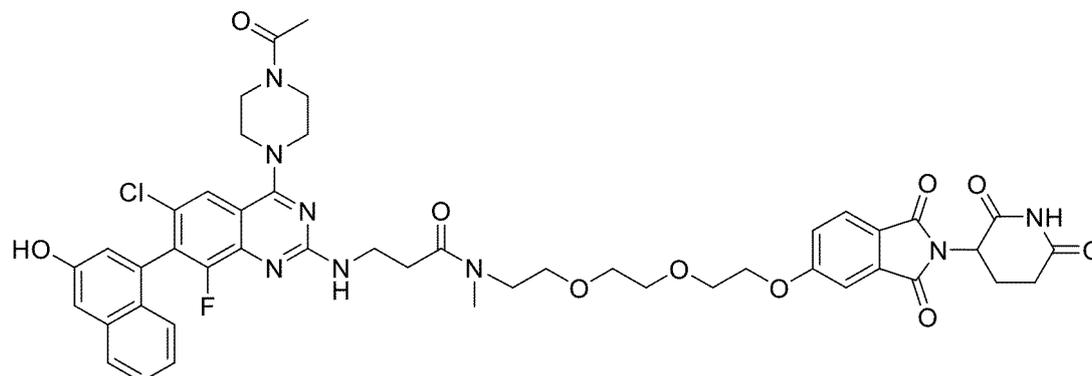
tert-ブチル(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)カルバメート(90 mg、0.17 mmol)のジオキサン中4 M塩化水素(3 mL)溶液を室温で1時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去して、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(2-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩をHCl塩として得た。

【1816】

工程3: 3-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミドの調製

【1817】

【化575】



10

20

30

40

50

【1818】

2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソインドリン - 1, 3 - ジオン塩酸塩 (0.17 mmol)、3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ)プロパン酸 (50 mg、0.09 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液を攪拌し、これに、N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (36 mg、0.28 mmol) および (2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルルロニウムヘキサフルオロホスフェート) (71 mg、0.19 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (20 mL) と水 (20 mL) との間で分配した。有機層を集め、水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これを分取 TLC によって精製して、3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) - N - メチルプロパンアミド (50 mg、57%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 941.0 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 2.01 - 2.07 (m, 4H)、2.54 - 2.75 (m, 4H)、2.87 - 2.99 (m, 4H)、3.47 - 3.77 (m, 16H)、4.18 - 4.28 (m, 6H)、5.09 - 5.14 (m, 1H)、7.07 - 7.08 (m, 1H)、7.22 - 7.27 (m, 2H)、7.32 - 7.36 (m, 2H)、7.43 - 7.48 (m, 2H)、7.80 - 7.84 (m, 2H)、8.04 - 8.09 (m, 2H)、11.12 (s, 1H)。

10

20

【1819】

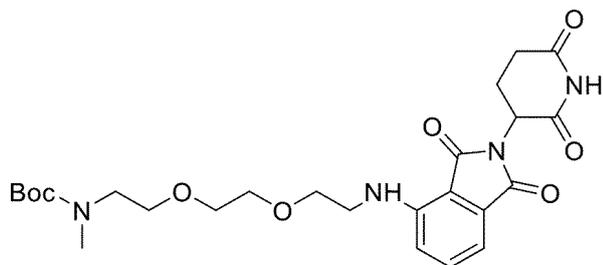
3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル) - N - メチルプロパンアミド (例示的な化合物 111) の例示的な合成

30

工程 1: tert - ブチル (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル) (メチル)カルバメートの調製

【1820】

【化576】



40

【1821】

2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 4 - フルオロ - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (151 mg、0.55 mmol、1.2 当量) および tert - ブチル N - [2 - [2 - (2 - アミノエトキシ)エトキシ]エチル] - N - メチル - カルバメート (120 mg、0.46 mmol、1 当量) のジメチルスルホキシド (5 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (77 mg、0.60 mmol、0.1 mL、1.3 当量) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈

50

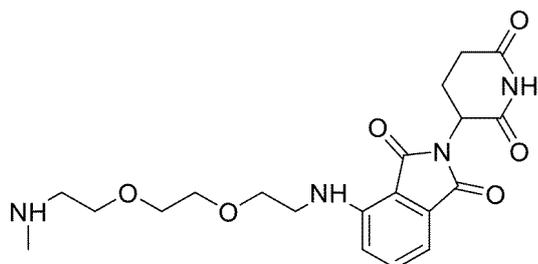
し、水相を酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。合わせた有機相をブライン（20 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、分取TLC（石油エーテル/酢酸エチル = 1/1）によって精製して、tert-ブチル N-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート（100 mg、0.19 mmol、収率40%、純度96%）を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 541.1 [M+23]⁺。

【1822】

工程2：2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンの調製

【1823】

【化577】



10

20

【1824】

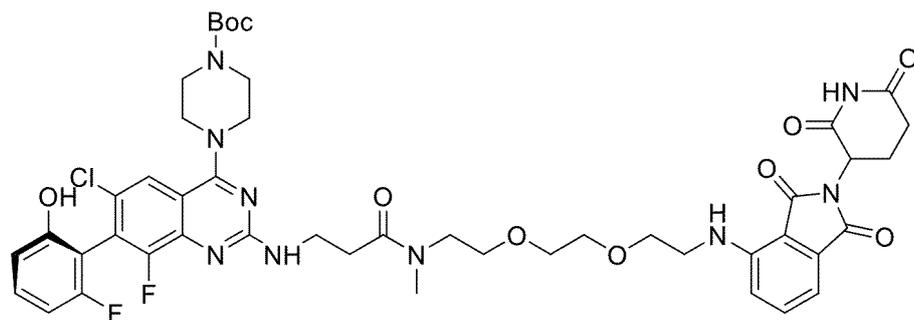
ジオキササン溶液中の塩酸塩（4 M、10 mL、207.42 当量）を、tert-ブチル N-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート（100 mg、0.19 mmol、1 当量）に添加し、混合物を20 で12時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン（110 mg、塩酸塩）を無色油状物として得た。

【1825】

工程3：tert-ブチル 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【1826】

【化578】



40

【1827】

N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン（120 mg、0.22 mmol、1 当量、トリフルオロ

50

酢酸塩)および3-[[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパン酸(127mg、0.22mmol、1当量)の混合物に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(60mg、0.45mmol、2当量)、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(86mg、0.45mmol、2当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(145mg、1.13mmol、0.20mL、5当量)を添加した。混合物を25で12時間撹拌した。混合物を水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(20mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×2)およびブライン(30mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=10:1)により精製して、tert-ブチル4-[6-クロロ-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]-3-オキソ-プロピル]アミノ]-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.15mmol、収率69%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 964.4[M+1]⁺。

10

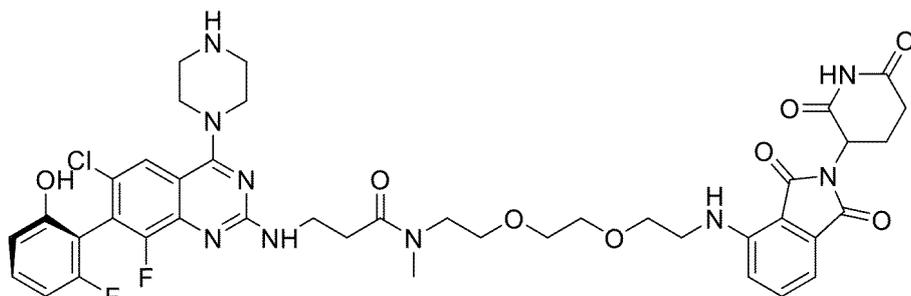
【1828】

工程4:3-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミドの調製

20

【1829】

【化579】



30

【1830】

ジクロロメタン(4mL)中のtert-ブチル4-[6-クロロ-2-[[3-[2-[2-[2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]-3-オキソ-プロピル]アミノ]-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.15mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を25で1時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-プロパンアミド(150mg、トリフルオロ酢酸塩)を緑色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 864.3[M+1]⁺。

40

【1831】

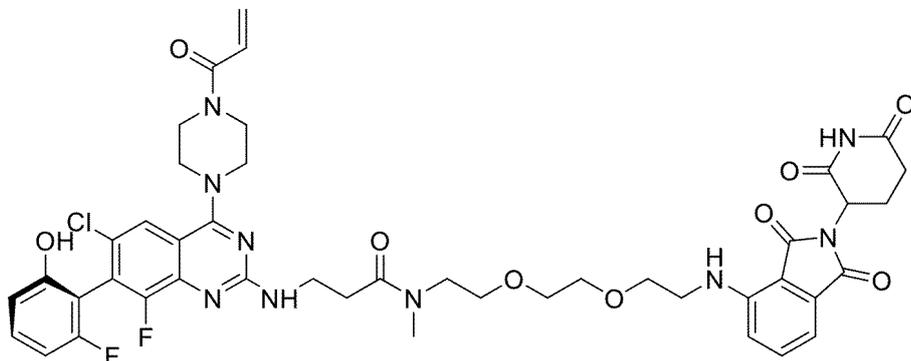
工程5:3-((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イ

50

ル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミドの調製

【1832】

【化580】



10

【1833】

ジクロロメタン(20 mL)中の3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-プロパンアミド(75 mg、0.08 mmol、1当量、トリフルオロ酢酸塩)および2,6-ルチジン(82 mg、0.77 mmol、0.09 mL、10当量)の混合物に、ジクロロメタン(5 mL)中のプロパ-2-エノイルクロリド(7 mg、0.08 mmol、0.006 mL、1当量)を-78で添加した。混合物を、窒素雰囲気下で、-78で30分間撹拌した。混合物を水(20 mL)でクエンチした。次いで、それをジクロロメタン(20 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL x 2)およびブライン(20 mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を半分取逆相HPLCによって精製した。3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル]アミノ]-N-[2-[2-[2-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-プロパンアミド(36.9 mg、0.04 mmol、収率51%、純度99%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 918.3 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 11.09(s、1H)、10.47(s、1H)、8.10-8.00(m、1H)、7.94-7.77(m、1H)、7.55-7.51(m、1H)、7.39-7.37(m、1H)、7.11-7.00(m、2H)、6.87-6.74(m、3H)、6.59-6.56(m、1H)、6.18(d、J=16.8 Hz、1H)、5.75(d、J=9.6 Hz、1H)、5.04(dd、J=4.8、13.2 Hz、1H)、4.25-4.13(m、3H)、3.85-3.68(m、17H)、2.95-2.84(m、4H)、2.70-2.59(m、6H)、2.02-1.99(m、1H)。

20

30

40

【1834】

3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド(例示的な化合物112)の例示的な合成

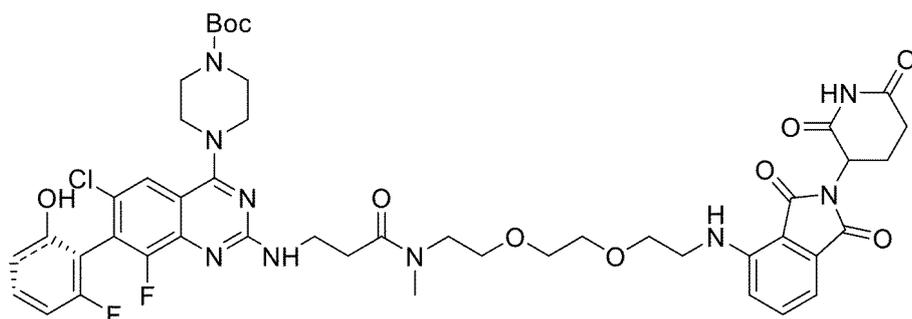
工程1: tert-ブチル 4-((7R)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソイ

50

ンドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) アミノ) - 3 -
オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニ
ル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1835】

【化581】



10

【1836】

N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エチルアミノ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (120 mg, 0.22 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (127 mg, 0.22 mmol, 1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (60 mg, 0.45 mmol, 2 当量)、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 (86 mg, 0.45 mmol, 2 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (145 mg, 1.13 mmol, 0.2 mL, 5 当量) を添加した。混合物を 25 で 4 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈した。次いで、これを酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL x 2) およびブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (160 mg, 0.16 mmol, 収率 73%) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 964.4 [M + 1]⁺。

20

30

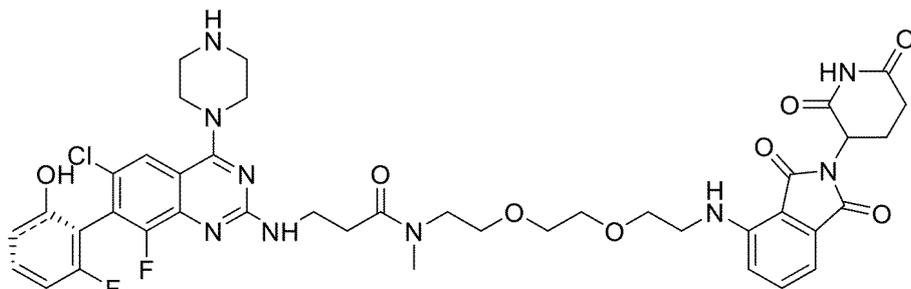
【1837】

工程 2 : 3 - ((R) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) - N - メチルプロパンアミドの調製

40

【1838】

【化582】



【1839】

ジクロロメタン (4 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (160 mg 、 0.16 mmol 、 1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] - N - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - プロパンアミド (160 mg 、 トリフルオロ酢酸塩) を緑色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 864 . 3 [M + 1] ⁺

10

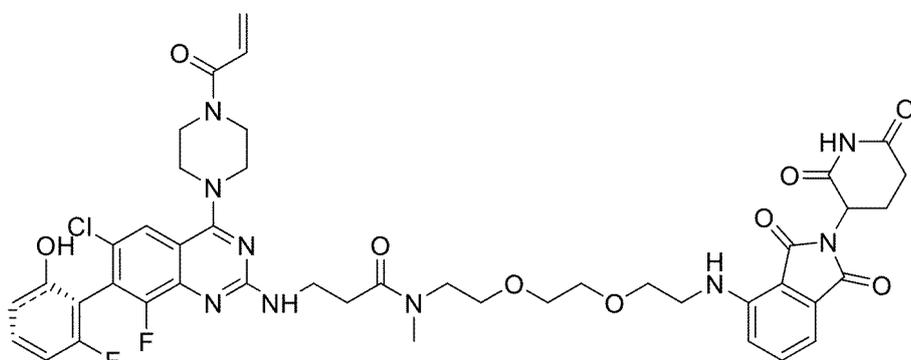
20

【1840】

工程 3 : 3 - ((R) - 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エチル) - N - メチルプロパンアミドの調製

【1841】

【化583】



【1842】

ジクロロメタン (20 mL) 中の 3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] - N - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - プロパンアミド (80 mg 、 0.08 mmol 、 1 当量 、 トリフルオロ酢酸塩) および 2 , 6 - ルチジン (87 mg 、 0.81 mmol 、 0.09 mL 、 10 当量) の混合物に、ジクロロメタン (5 mL) 中のプロパ - 2 - エノイルクロリド (7 mg 、 0.08 mmol 、 0.006 mL 、 1 当量) を -78 で添加した。混合物を窒素雰囲気

40

50

気下で - 78 で 30 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。次いで、それをジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL x 2) およびブライン (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] - N - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - プロパンアミド (45 . 3 mg 、 0 . 04 mmol 、 収率 59 % 、 純度 99 %) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 918 . 3 [M + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) 11 . 09 (s 、 1 H) 、 10 . 49 (s 、 1 H) 、 8 . 02 - 8 . 00 (m 、 1 H) 、 7 . 95 - 7 . 80 (m 、 1 H) 、 7 . 55 - 7 . 51 (m 、 1 H) 、 7 . 40 - 7 . 38 (m 、 1 H) 、 7 . 12 - 7 . 01 (m 、 2 H) 、 6 . 88 - 6 . 74 (m 、 3 H) 、 6 . 55 - 6 . 50 (m 、 1 H) 、 6 . 18 (d 、 J = 16 . 8 Hz 、 1 H) 、 5 . 75 (d 、 J = 9 . 6 Hz 、 1 H) 、 5 . 04 (dd 、 J = 4 . 8 、 13 . 6 Hz 、 1 H) 、 4 . 20 - 4 . 11 (m 、 3 H) 、 3 . 86 - 3 . 68 (m 、 17 H) 、 2 . 95 - 2 . 84 (m 、 4 H) 、 2 . 71 - 2 . 55 (m 、 6 H) 、 2 . 02 - 2 . 00 (m 、 1 H) 。

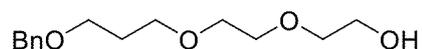
【 1843 】

(E) - 5 - (2 - (2 - ((5 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (例示的な化合物 169) の例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) エトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【 1844 】

【 化 584 】



【 1845 】

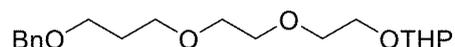
2 , 2 ' - オキシジエタノール (8 g 、 74 . 9 mmol) の乾燥 N , N - ジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (鉱油中 60 %) (1 . 5 g 、 37 . 4 mmol) を 0 で添加した。混合物を 50 で 1 時間攪拌した。その後、3 - (ベンジルオキシ) プロピル 4 - メチルベンゼンスルホネート (4 g 、 12 . 5 mmol) を 50 で添加し、混合物を 70 で 12 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (100 mL) と水 (200 mL) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 33 ~ 50 % 酢酸エチルからジクロロメタン中 2 % メタノールまでで溶出) によって精製して、2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) エタノール (1 . 94 g 、 61 %) を黄色油状物として得た。

【 1846 】

工程 2 : 2 - (2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) エトキシ) エトキシ) テトラヒドロ - 2 H - ピランの調製

【 1847 】

【 化 585 】



【 1848 】

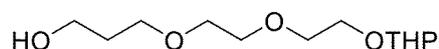
ジクロロメタン (20 ml) 中の 2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ)エトキシ)エタノール (1.94 g、7.63 mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.28 g、15.25 mmol)、ピリジン-1-イウム 4-メチルベンゼンスルホネート (960 mg、3.81 mmol) および N,N-ジメチルピリジン-4-アミン (93 mg、0.76 mmol) の混合物を還流状態で 5 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水 (30 ml) と酢酸エチル (20 ml) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (20 ml) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 18~25% 酢酸エチルで溶出) によって精製して、2 - (2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (2.4 g、88%) を無色油状物として得た。¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.48 - 1.64 (m、4H)、1.68 - 1.75 (m、1H)、1.79 - 1.85 (m、1H)、1.87 - 1.93 (m、2H)、3.47 - 3.53 (m、1H)、3.55 - 3.69 (m、1H)、3.84 - 3.90 (m、2H)、4.50 (s、2H)、4.63 (t、J = 3.6 Hz、1H)、7.27 - 7.36 (m、5H)。

【1849】

工程 3 : 3 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン-1-オールの調製

【1850】

【化586】



【1851】

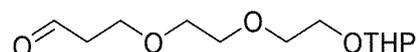
メタノール (30 ml) 中の 2 - (2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ)プロポキシ)エトキシ)エトキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン (2.4 g、7.09 mmol) および炭素上パラジウム (10%、240 mg) の混合物を、水素雰囲気下 (水素バルーン) で、室温で 1 時間攪拌した。炭素上パラジウムを濾過を通して除去し、メタノール (10 ml) で洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、3 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン-1-オール (1.53 g、92%) を灰色油状物として得た。

【1852】

工程 4 : 3 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパナールの調製

【1853】

【化587】



【1854】

ジクロロメタン (15 ml) 中の 3 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン-1-オール (1.53 g、6.16 mmol) およびデスマーチンヨージナン (5.2 g、12.32 mmol) の混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をヘキサン (10 ml) で洗浄した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、3 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパナール (1.3 g、85%) を無色油状物として得た。

【1855】

工程 5 : tert-ブチル(E)-5-(2-(2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエートの調製

【1856】

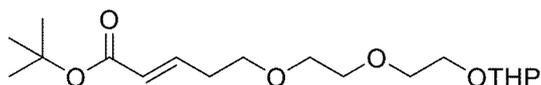
10

20

30

40

【化588】



【1857】

ジクロロメタン(6ml)中の3-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパナール(600mg、2.44mmol)およびtert-ブチル 2-(トリフェニルホスホラニルリデン)アセテート(918mg、2.44mmol)の混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中13~20%の酢酸エチルで溶出)によって精製して、(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(420mg、50%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃)

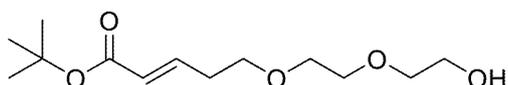
1.48(s、9H)、1.50-1.62(m、4H)、1.69-1.76(m、1H)、1.79-1.87(m、1H)、2.44-2.49(m、2H)、3.48-3.53(m、1H)、3.57-3.70(m、9H)、3.84-3.90(m、2H)、4.63(t、J=3.6Hz、1H)、5.78-5.82(m、1H)、6.81-6.88(m、1H)。

【1858】

工程6:tert-ブチル(E)-5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエートの調製

【1859】

【化589】



【1860】

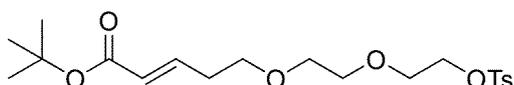
メタノール(5ml)中の(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(420mg、1.22mmol)およびピリジン-1-イウム 4-メチルベンゼンスルホネート(154mg、0.61mmol)の混合物を、50℃で6時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣を水(20ml)と酢酸エチル(10ml)との間で分配した。有機層を集め、ブライン(10ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(275mg、86%)を無色油状物として得た。

【1861】

工程7:tert-ブチル(E)-5-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエートの調製

【1862】

【化590】



【1863】

(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(275mg、1.05mmol)、トリエチルアミン(215mg、2.1mmol)およびN,N-ジメチルピリジン-4-アミン(13mg、0.1mmol)のジクロロメタン(3mL)溶液に、4-トルエンシルホニルクロリド(212mg、1.1mmol)を0℃で添加した。混合物を室温で3時間攪拌した。混合物をジクロロメタン(20ml)で希釈し、水(10ml)、ブライン(20ml)で洗浄し、無水

10

20

30

40

50

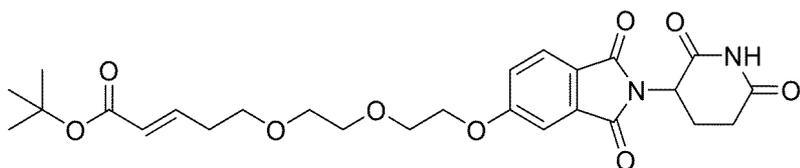
硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中の18～25%酢酸エチルで溶出）によって精製して、(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(240mg、55%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 1.47(s、9H)、2.41-2.47(m、5H)、3.52-3.59(m、6H)、3.68-3.70(m、2H)、4.15-4.18(m、2H)、5.77-5.81(m、1H)、6.81-6.84(m、1H)、7.34(d、J=8.0Hz、2H)、7.80(d、J=8.4Hz、2H)。

【1864】

工程8：tert-ブチル(E)-5-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエートの調製

【1865】

【化591】



10

20

【1866】

乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)中の(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(トシルオキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(240mg、0.58mmol)、2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-5-ヒドロキシイソインドリン-1,3-ジオン(159mg、0.58mmol)および炭酸カリウム(160mg、1.16mmol)の混合物を、50℃で16時間撹拌した。混合物を酢酸エチル(20ml)と水(30ml)との間に分配した。有機層を集め、ブライン(20ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中1～2%メタノールで溶出)によって精製して、(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(200mg、67%)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 517.40[M+1]⁺。

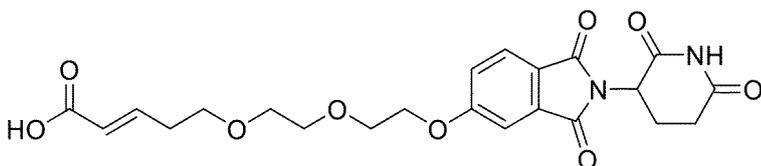
30

【1867】

工程9：(E)-5-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エン酸の調製

【1868】

【化592】



40

【1869】

(E)-tert-ブチル 5-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエート(100mg、0.19mmol)のジクロロメタン(2ml)溶液に、2,2,2-トリフルオロ酢酸(0.5ml)を室温で添加した。混合物を室温で30分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を分取TLC(ジクロロメタン中10%

50

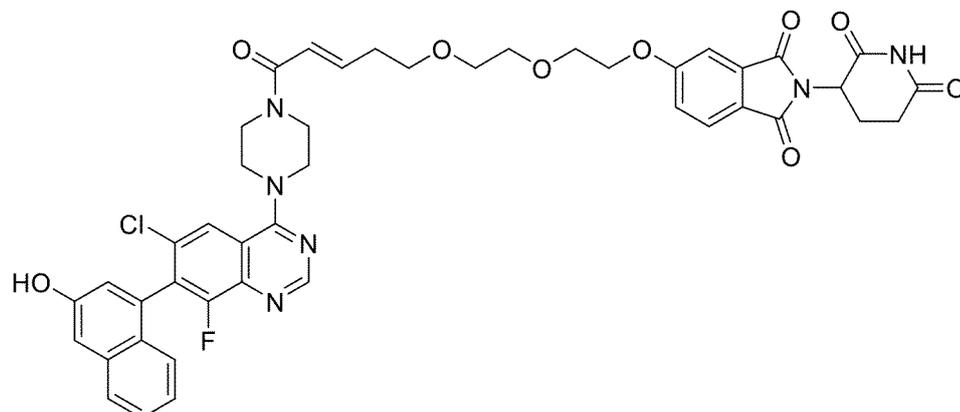
メタノール)によって精製して、(E)-5-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エン酸(64 mg、72%)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 461.10 [M+1]⁺。

【1870】

工程10: (E)-5-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エン酸(64 mg、72%)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 461.10 [M+1]⁺。

【1871】

【化593】



【1872】

(E)-5-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エン酸(42 mg、0.09 mmol)、4-(6-クロロ-8-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-7-イル)ナフタレン-2-オール(40 mg、0.1 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(47 mg、0.36 mmol)の乾燥N,N-ジメチルホルムアミド(1 ml)溶液に、HATU(2-(7-アザ-1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)(69 mg、0.18 mmol)を0 で添加し、得られた混合物を室温まで加温し、室温で15分間撹拌した。混合物を、酢酸エチル(10 ml)と水(10 ml)との間で分配した。有機層を集め、ブライン(20 ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをHPLCによって精製して、(E)-5-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エン酸(22 mg、28%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 851.20 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 2.37-2.48(m、3H)、2.54-2.65(m、2H)、2.83-2.93(m、1H)、3.54-3.94(m、16H)、4.25-4.40(m、2H)、5.09-5.13(m、1H)、6.53-6.58(m、1H)、6.70-6.77(m、1H)、7.11-7.46(m、7H)、7.82(d、J=8.0 Hz、2H)、8.08(s、1H)、8.71(s、1H)、10.06(s、1H)、11.10(s、1H)。

【1873】

4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-17-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,18,18-トリメチル-

10

20

30

40

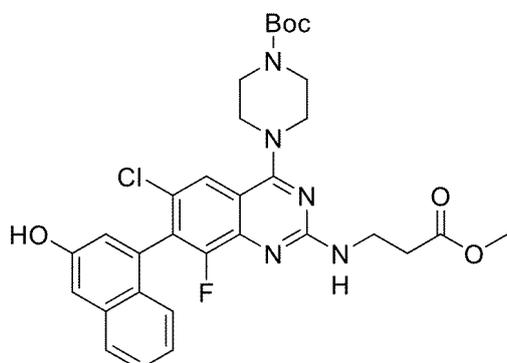
50

3, 15 - ジオキサ - 7, 10, 13 - トリオキサ - 4, 16 - ジアザノナデシル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (例示的な化合物 183) の例示的な合成

工程 1: tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソプロピル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1874】

【化594】



10

【1875】

テトラヒドロフラン (10 mL) 中の tert - ブチル 4 - [7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.00 g, 1.83 mmol, 1 当量)、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) ナフタレン - 2 - オール (593 mg, 2.19 mmol, 1.2 当量)、リン酸カリウム (1.5 M, 3.7 mL, 3 当量) および [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+); ジシクロヘキシル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスファン; メタンスルホネート (155 mg, 0.18 mmol, 0.1 当量) の混合物を脱気し、窒素ガスで 3 回パージし、次いで、窒素ガス雰囲気下、混合物を 65 で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、次いで、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL x 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - ((3 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (780 mg, 1.28 mmol, 収率 70%) を褐色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 - 7.28 (m, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 3.90 - 3.72 (m, 6H), 3.71 - 3.60 (m, 7H), 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)。

20

30

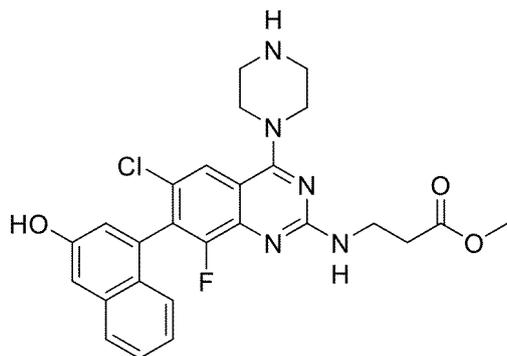
40

【1876】

工程 2: メチル 3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパノエートの調製

【1877】

【化595】



10

【1878】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-[(3-メトキシ-3-オキソ-プロピル)アミノ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(780 mg、1.28 mmol、1当量)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、ジオキサン中の塩酸(4 M、5 mL)を添加した。混合物を25 で15分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル 3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノエート(700 mg、塩酸塩)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 510.2 [M+1]⁺。

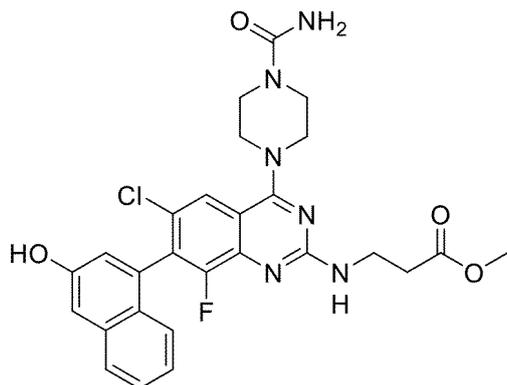
20

【1879】

工程3:メチル 3-(4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)プロパノエートの調製

【1880】

【化596】



30

【1881】

メチル 3-[[4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノエート(650 mg、1.19 mmol、1当量、塩酸塩)およびトリエチルアミン(361 mg、3.57 mmol、0.5 mL、3当量)のジクロロメタン(10 mL)溶液に、イソシアナト(トリメチル)シラン(178 mg、1.55 mmol、1.3当量)のジクロロメタン(1.5 mL)溶液を添加した。混合物を20 で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル 3-[[4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノエート(700 mg)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 553.2 [M+1]⁺。

40

【1882】

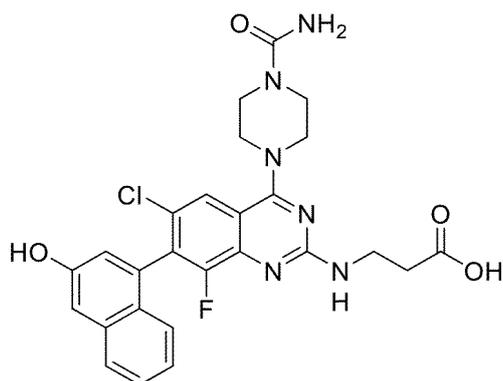
工程4: 3-(4-(4-カルバモイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-

50

フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸の調製

【 1 8 8 3 】

【 化 5 9 7 】



10

【 1 8 8 4 】

テトラヒドロフラン (1 0 m L) および水 (1 m L) 中のメチル 3 - [[4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノエート (7 0 0 m g 、 1 . 2 7 m m o l 、 1 当量) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (1 3 3 m g 、 3 . 1 6 m m o l 、 2 . 5 当量) を添加した。混合物を 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、テトラヒドロフランを除去した。残渣を、塩酸 (1 M) を用いて p H = 3 に酸性化し、塩酸の添加中に、いくつかの沈殿物を形成した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを乾燥するまで蒸発させて、化合物 3 - [[4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (6 4 0 m g 、 1 . 1 9 m m o l 、 収率 9 4 %) を茶色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 5 3 9 . 1 [M + 1] ⁺。

20

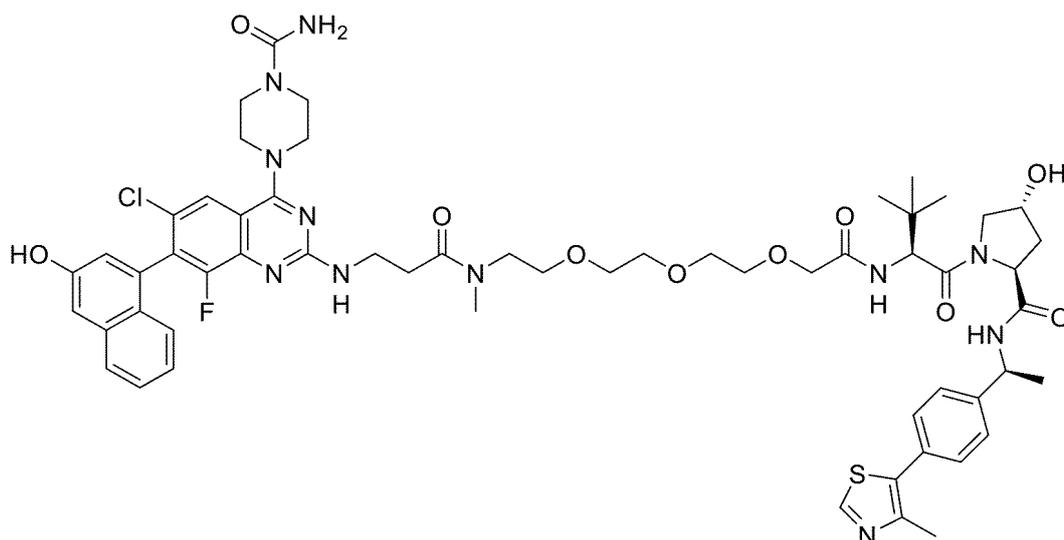
【 1 8 8 5 】

工程 5 : 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 1 7 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 1 8 , 1 8 - トリメチル - 3 , 1 5 - ジオキソ - 7 , 1 0 , 1 3 - トリオキサ - 4 , 1 6 - ジアザノナデシル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドの調製

30

【 1 8 8 6 】

【化 5 9 8】



10

【1887】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 15 - (tert - ブチル) - 13 - オキソ - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2, 14 - ジアザヘキサデカン - 16 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (70 mg, 0.93 mmol)、3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (40 mg, 0.074 mmol) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (48 mg, 0.37 mmol) の乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (1 ml) 溶液に、HATU (2 - (2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (72 mg, 0.18 mmol) を 0 で添加し、得られた混合物を室温まで加温し、室温で 10 分間攪拌した。混合物を、酢酸エチル (10 ml) と水 (10 ml) との間で分配した。有機層を集め、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを分取 TLC (ジクロロメタン中 10% メタノール) によって精製して、4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 17 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 18, 18 - トリメチル - 3, 15 - ジオキソ - 7, 10, 13 - トリオキサ - 4, 16 - ジアザノナデシル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (40 mg, 2 工程で 36%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1190.40 [M+23]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 0.92 (s, 9H)、1.17 - 1.26 (m, 3H)、1.31 - 1.39 (m, 3H)、1.74 - 1.81 (m, 1H)、1.99 - 2.07 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、2.57 - 2.70 (m, 2H)、2.74 - 2.92 (m, 2H)、3.01 (s, 1H)、3.39 - 3.62 (m, 20H)、3.86 - 3.98 (m, 2H)、4.22 - 4.34 (m, 1H)、4.42 - 4.58 (m, 2H)、4.84 - 4.94 (m, 2H)、5.12 (s, 1H)、6.08 (s, 2H)、7.04 - 7.43 (m, 11H)、7.73 - 7.86 (m, 2H)、8.42 (d, J = 7.6 Hz, 1H)、8.97 (s, 1H)、9.97 (s, 1H)。

20

30

40

【1888】

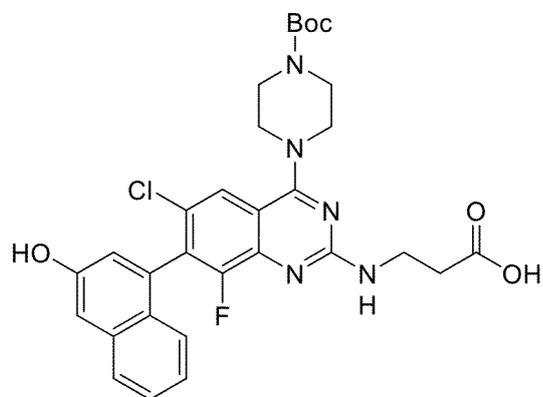
(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 21 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (tert - ブチル) - 18 - メチル - 4, 19 -

50

ジオキソ - 6 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 , 18 - ジアザヘンイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 194) の例示的な合成工程 1 : 3 - ((4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル)) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸の調製

【 1889 】

【 化 599 】



10

【 1890 】

テトラヒドロフラン (25 mL)、メタノール (25 mL) および水 (50 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(3 - メトキシ - 3 - オキソ - プロピル) アミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (7.02 g、11.51 mmol、1 当量) の溶液を、水酸化リチウム一水和物 (4.83 g、115.07 mmol、10 当量) を添加し、混合物を 15 で 2 時間攪拌した。混合物を水 (10 mL) に注ぎ入れ、pH を 1 M 塩酸で 3 に調整した。水相を酢酸エチル (150 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。化合物 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (6.96 g) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 596.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 12.19 (br s、1 H)、10.06 (s、1 H)、7.85 - 7.75 (m、2 H)、7.62 - 7.35 (m、2 H)、7.28 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.23 (d、J = 3.7 Hz、2 H)、7.07 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、3.80 - 3.47 (m、10 H)、2.56 (br s、2 H)、1.45 (s、9 H)。

20

30

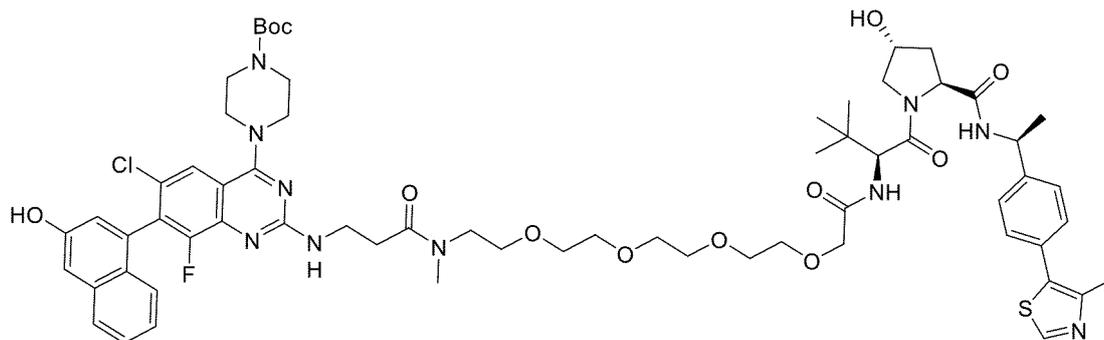
【 1891 】

工程 2 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (((S) - 20 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 21 , 21 - トリメチル - 3 , 18 - ジオキソ - 7 , 10 , 13 , 16 - テトラオキサ - 4 , 19 - ジアザドコシル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

【 1892 】

【化600】



10

【1893】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (130 mg, 0.18 mmol, 1 当量、塩酸塩)、3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (106 mg, 0.18 mmol, 1 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (69 mg, 0.54 mmol, 0.09 mL, 3 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (29 mg, 0.21 mmol, 1.2 当量) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (41 mg, 0.21 mmol, 1.2 当量) を 0 で連続して添加し、次いで、20 で2時間撹拌した。反応混合物を水 30 mL でクエンチし、次いで、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン/メタノール = 10/1) により精製した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチルプロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキサミド (123 mg, 0.09 mmol, 収率 50%、純度 92%) をオフホワイト色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 635.6 [M/2 + 1]⁺。

20

30

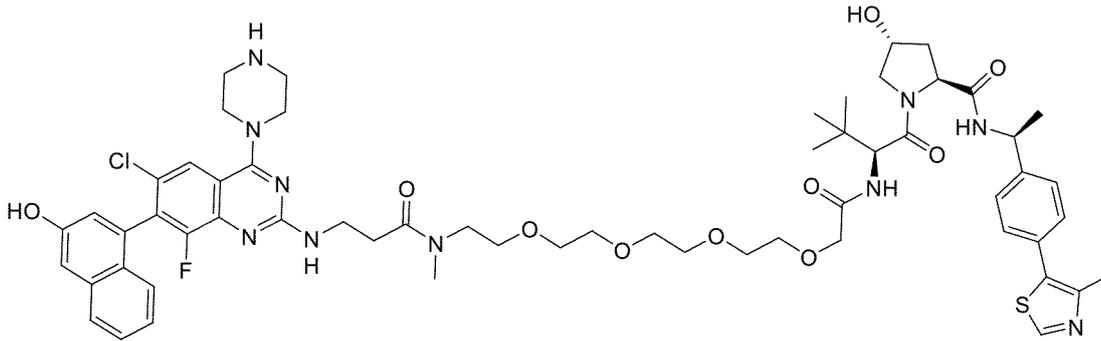
【1894】

工程 3 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 21 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 18 - メチル - 4, 19 - ジオキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3, 18 - ジアザヘンイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【1895】

【化601】



10

【1896】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパニル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (170 mg, 0.13 mmol, 98% 収率、トリフルオロ酢酸) を黄色固体として得た。

20

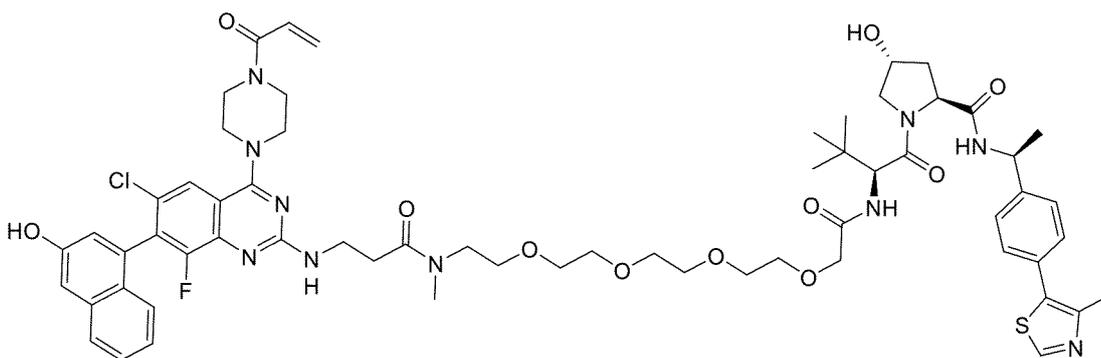
【1897】

工程4: (2S, 4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【1898】

【化602】



40

【1899】

(2S, 4R)-1-((2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノイル-メチル-アミノ]エトキシ]

50

エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(170mg、0.13mmol、1当量、トリフルオロ酢酸)および2,6-ジメチルピリジン(142mg、1.32mmol、0.15mL、10当量)のジクロロメタン(15mL)溶液に、プロバ-2-エノイル塩化物(12mg、0.13mmol、0.01mL、1当量)のジクロロメタン(10mL)溶液を-65で添加し、次いでこの温度で10分間攪拌した。反応混合物を水10mLでクエンチし、次いで、ジクロロメタン(10mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、残渣を得た。残留物を半分取逆相HPLCにより精製して、(2S, 4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[2-[3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロバ-2-エノイルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパニル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(38mg、0.03mmol、収率22%、純度98%、ギ酸塩)をオフホワイト色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 612.3[M/2+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) 10.02(br s、1H)、8.98(s、1H)、8.45(br d、J=7.7Hz、1H)、8.17(s、1H)、7.84-7.76(m、2H)、7.49-7.33(m、6H)、7.28-7.10(m、4H)、7.03(d、J=2.2Hz、1H)、6.85(dd、J=10.5、16.7Hz、1H)、6.26-6.11(m、1H)、5.81-5.67(m、1H)、5.14(br s、1H)、4.89(br t、J=7.2Hz、1H)、4.53(d、J=9.5Hz、1H)、4.43(t、J=8.0Hz、1H)、4.27(br s、1H)、3.99-3.88(m、2H)、3.86-3.65(m、7H)、3.62-3.60(m、1H)、3.61-3.40(m、21H)、3.03-2.77(m、1H)、3.03-2.77(m、1H)、3.03-2.77(m、1H)、2.61(br s、1H)、2.44(s、3H)、2.10-1.98(m、1H)、1.81-1.70(m、1H)、1.48-1.31(m、3H)、0.96-0.88(m、1H)、0.92(s、8H)。

10

20

30

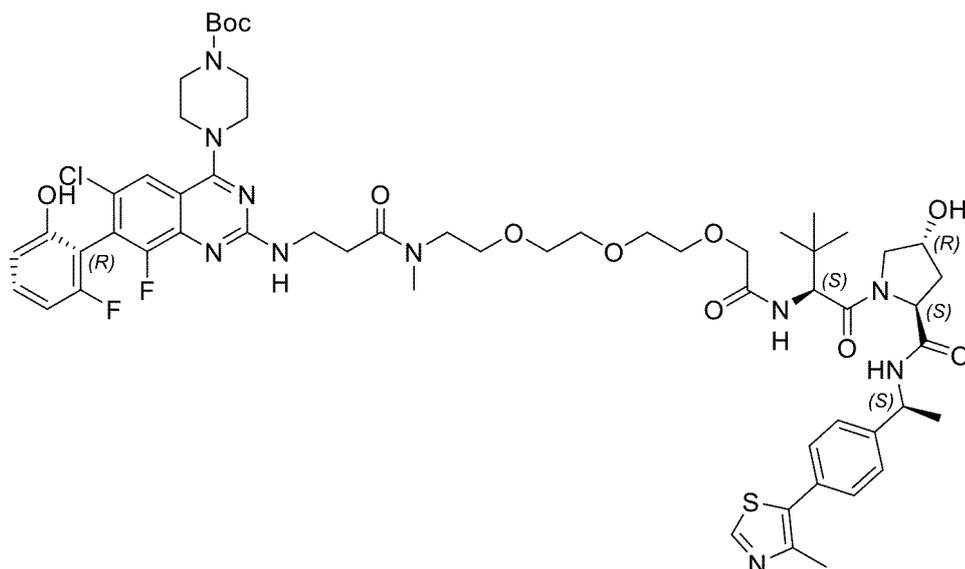
【1900】

(2S, 4R)-1-((S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物210)の例示的な合成
 工程1: tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((S)-17-((2S, 4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,18,18-トリメチル-3,15-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザノナデシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【1901】

【化603】



10

【1902】

N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (146 mg、0.21 mmol、1.2 当量、塩酸塩) および 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (100 mg、0.18 mmol、1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (36 mg、0.27 mmol、1.5 当量)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.27 mmol、1.5 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (69 mg、0.53 mmol、0.1 mL、3 当量) を添加した。混合物を 15 で 16 時間撹拌した。反応混合物を水 (20 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) により精製して、tert - ブチル - 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、0.13 mmol、収率 71%) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1193.2 [M + 1]⁺。

20

30

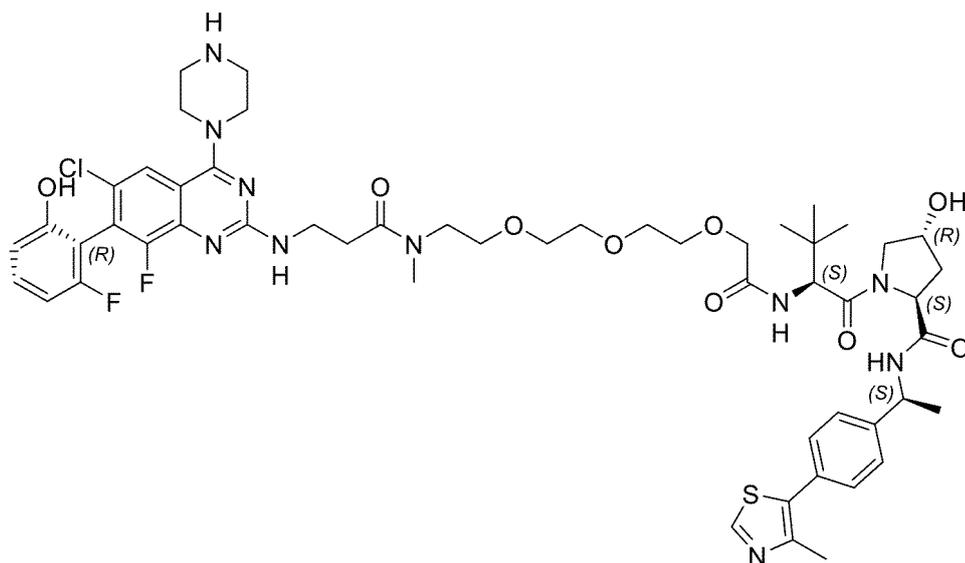
40

【1903】

工程 2 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 18 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((R) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 15 - メチル - 4 , 16 - ジオキソ - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 , 15 - ジアザオクタデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【1904】

【化604】



10

【1905】

tert-ブチル-4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-[[3-[2-[2-[2-[2-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]-3-オキソ-プロピル]アミノ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(150mg、0.13mmol、1当量)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.08g、26.97mmol、2.00mL、215当量)を添加した。混合物を15で20分間攪拌した。混合物を濃縮して、(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[2-[3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパニル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(150mg、0.12mmol、収率99%、トリフルオロ酢酸塩)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1093.1[M+1]⁺。

20

30

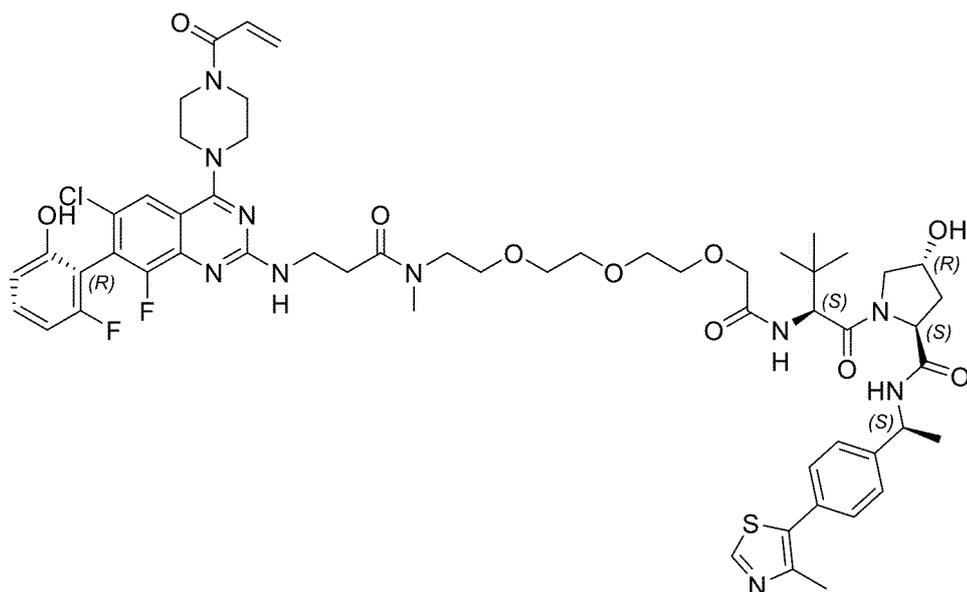
【1906】

工程3: (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【1907】

【化605】



10

【1908】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパニル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (76 mg, 0.06 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (67 mg, 0.63 mmol, 10 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (5 mg, 0.06 mmol, 0.9 当量) を - 70 で 10 分間かけて滴下した。反応混合物を水 (20 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC により精製して、(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (30 mg, 0.03 mmol, 収率 42%、純度 100%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1147.3 [M + 1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.22 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.45 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.55 - 6.99 (m, 7H), 6.92 - 6.68 (m, 3H), 6.17 (dd, J = 2.4, 16.7 Hz, 1H), 5.79 - 5.63 (m, 1H), 5.14 (br s, 1H), 4.89 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 4.44 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.99 - 3.90 (m, 2H), 3.80 - 3.49 (m, 24H), 3.06 - 2.82 (m, 3H), 2.75 - 2.58 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.04 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.81 - 1.72 (m, 1H), 1.48 - 1.32 (m, 3H), 0.93 (br d, J = 2.4 Hz, 9H)。

20

30

40

【1909】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 21 - (((S) - 4 - (4 - アクリロイルピペラジ

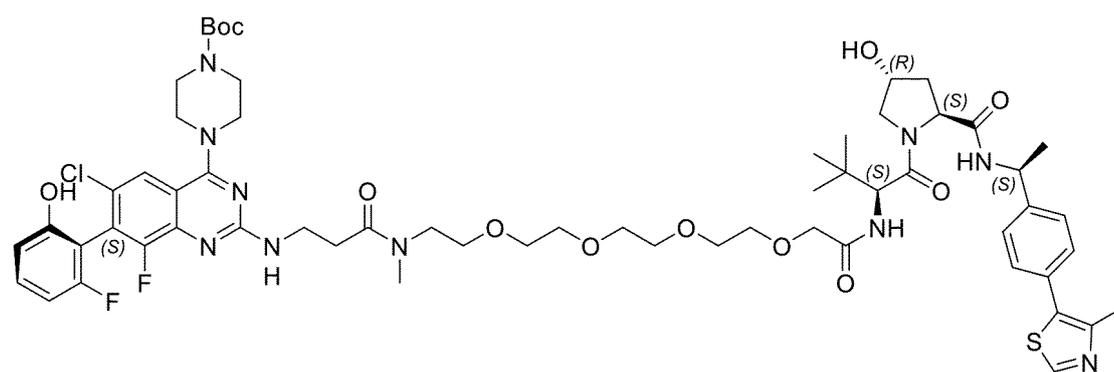
50

ン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - 2 - (tert - ブチル) - 18 - メチル - 4 , 19 - ジオキソ - 6 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 , 18 - ジアザヘンイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 211) の例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル 4 - ((S) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 2 - ((S) - 20 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 21 , 21 - トリメチル - 3 , 18 - ジオキソ - 7 , 10 , 13 , 16 - テトラオキサ - 4 , 19 - ジアザドコシル)アミノ)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1910】

【化606】



【1911】

N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、0.20 mmol、1 当量、塩酸塩) および 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル)キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパン酸 (129 mg、0.20 mmol、1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (41 mg、0.30 mmol、1.5 当量)、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 (59 mg、0.30 mmol、1.5 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.79 mmol、0.61 mL、0.10 mL、3 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) で希釈した。次いで、これを酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL x 2) およびブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル]アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル]アミノ]キナゾリン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、0.12 mmol、収率 58%) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1237.6 [M + 1]⁺。

【1912】

10

20

30

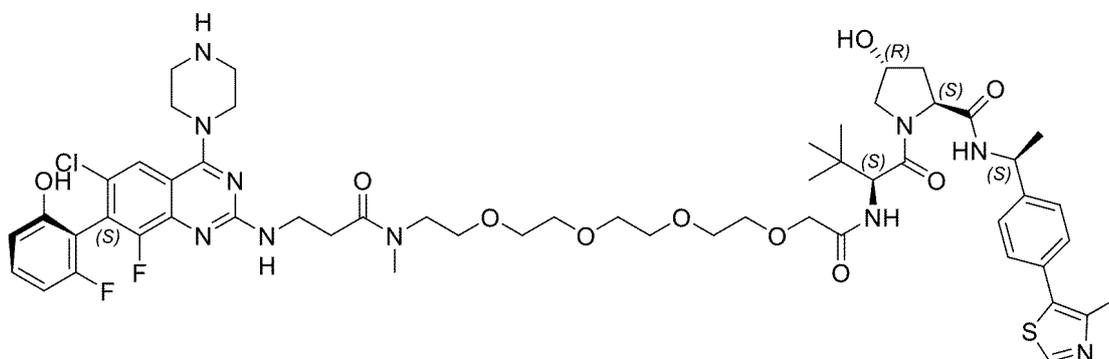
40

50

工程 2 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 2 1 - (((S) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 1 8 - メチル - 4 , 1 9 - ジオキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - テトラオキサ - 3 , 1 8 - ジアザヘンイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 1 9 1 3 】

【 化 6 0 7 】



10

【 1 9 1 4 】

ジクロロメタン (4 m L) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l 、 1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 m L) を添加した。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 5 0 m g 、 トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1 2 3 7 . 6 [M + 1] ⁺。

20

30

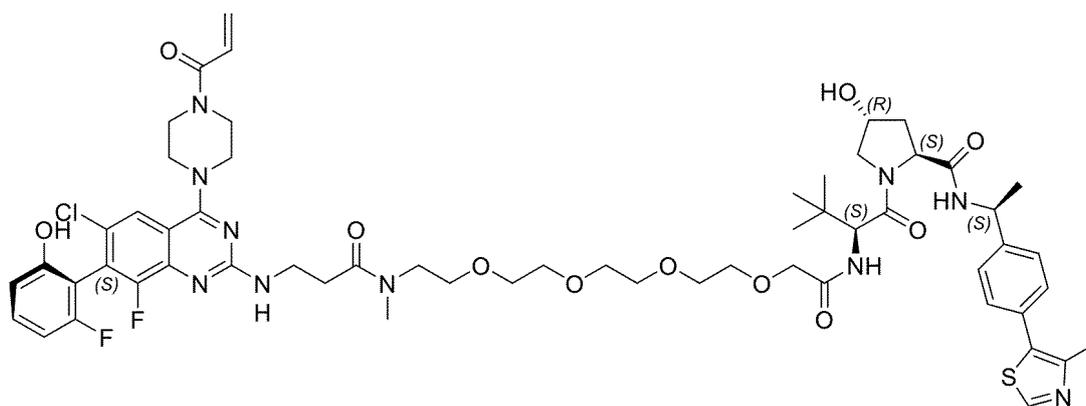
【 1 9 1 5 】

工程 3 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 1 - (((S) - 4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (tert - ブチル) - 1 8 - メチル - 4 , 1 9 - ジオキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - テトラオキサ - 3 , 1 8 - ジアザヘンイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 1 9 1 6 】

【化608】



10

【1917】

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパニル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg, 0.06 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (64 mg, 0.60 mmol, 0.07 mL, 10 当量) の混合物に、ジクロロメタン (5 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (5 mL, 0.06 mmol, 1 当量) を、窒素雰囲気下、 -75°C で滴下した。次いで、これを -75°C で 20 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。次いで、それをジクロロメタン (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL \times 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。 (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (29.8 mg, 0.02 mmol, 収率 39%、純度 98%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1213.3 [$M+23$]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.87 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 4H), 7.32 - 7.27 (m, 1H), 6.84 - 6.68 (m, 3H), 6.29 - 6.24 (m, 1H), 5.81 - 5.78 (m, 1H), 5.01 - 4.98 (m, 1H), 4.69 - 4.66 (m, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 7H), 3.75 - 3.72 (m, 4H), 3.66 - 3.51 (m, 17H), 3.15 (s, 1H), 2.96 - 2.94 (m, 2H), 2.86 - 2.83 (m, 1H), 2.78 - 2.74 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.23 - 2.17 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.56 - 1.48 (m, 3H), 1.03 - 1.02 (m, 9H)。

20

30

40

【1918】

(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 14 - ((1 - ((2R) - 2 - ((6 - クロロ - 4 - (4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 4 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 -

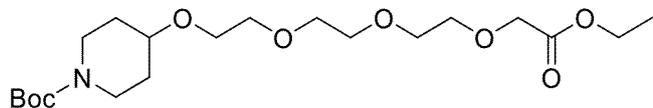
50

(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物246)の例示的な合成

工程1: tert-ブチル 4-((11-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【1919】

【化609】



【1920】

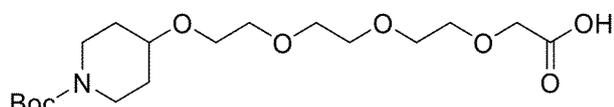
tert-ブチル 4-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.38g、4.14mmol、1.00当量)および四酢酸二ロジウム(II)(183mg、0.41mmol、0.10当量)のジクロロメタン(15mL)溶液を0℃まで冷却し、次いで2-ジアゾ酢酸エチル(2.83g、24.84mmol、6.00当量)を滴下した。次いで、混合物を20℃で8時間撹拌した。反応混合物を水(20mL)で希釈し、次いで、酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~1/1)によって精製し、所望な生成物を得た。化合物tert-ブチル 4-((11-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.36g、3.24mmol、収率78%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 320.0[M-99]⁺; ¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 4.21(q、J=7.2Hz、2H)、4.15(s、2H)、3.74-3.62(m、14H)、3.49-3.46(m、1H)、3.08-3.05(m、2H)、1.83(d、J=8.8Hz、2H)、1.53-1.49(m、2H)、1.45(s、9H)、1.29(t、J=7.2Hz、3H)。

【1921】

工程2: 2-(2-(2-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)酢酸の調製

【1922】

【化610】



【1923】

テトラヒドロフラン(5mL)および水(2mL)の混合物中のtert-ブチル 4-((11-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(600mg、1.43mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化リチウム水和物(150mg、3.58mmol、2.50当量)を添加した。混合物を20℃で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、塩酸(1M)を用いてpH=3に酸性化し、次いで酢酸エチル(20mL×2)で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物2-(2-(2-(2-((1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)酢酸(550mg)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 4.15(s、2H)、3.82-3.63(m、14H)、3.56-3.44(m、1H)、3.11-2.95(m、2H)、1.91-1.80(m、2H)、1.58-1.48(m、2H)、1.45(s、9H)。

【1924】

10

20

30

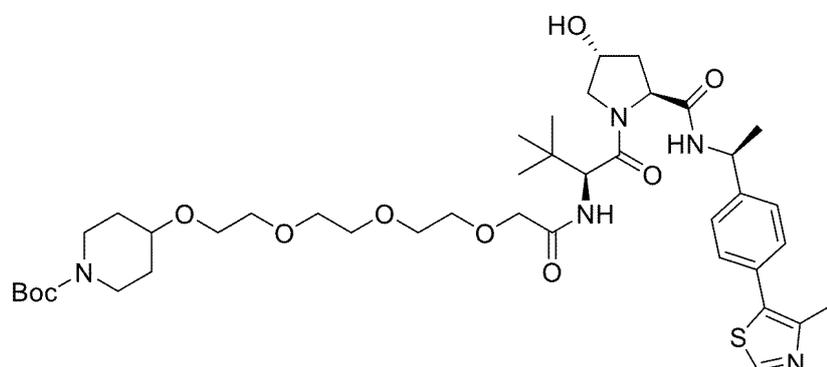
40

50

工程 3 : tert - ブチル 4 - (((S) - 13 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 14 , 14 - ジメチル - 11 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 1925 】

【 化 6 1 1 】



10

【 1926 】

2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) 酢酸 (250 mg 、 0 . 64 mmol 、 1 . 00 当量) および (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (369 mg 、 0 . 77 mmol 、 1 . 20 当量、塩酸塩) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (184 mg 、 0 . 96 mmol 、 1 . 50 当量) およびヒドロキシベンゾトリアゾール (129 mg 、 0 . 96 mmol 、 1 . 50 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (248 mg 、 1 . 92 mmol 、 3 . 00 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 10 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、塩酸 (1 M) で pH = 3 に酸性化し、次いで、ジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール = 1 / 0 ~ 10 / 1) によって精製して、所望の生成物を得た。化合物 tert - ブチル 4 - (((S) - 13 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 14 , 14 - ジメチル - 11 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (427 mg 、 0 . 52 mmol 、 収率 82 %) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 818 . 4 [M + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz 、 CDCl₃) 8 . 68 (s 、 1 H) 、 7 . 52 - 7 . 31 (m 、 6 H) 、 5 . 30 (s 、 1 H) 、 5 . 16 - 5 . 02 (m 、 1 H) 、 4 . 75 (t 、 J = 7 . 6 Hz 、 1 H) 、 4 . 59 - 4 . 46 (m 、 2 H) 、 4 . 15 - 4 . 09 (m 、 1 H) 、 3 . 87 - 3 . 55 (m 、 15 H) 、 3 . 52 - 3 . 43 (m 、 1 H) 、 3 . 28 (s 、 1 H) 、 3 . 12 - 2 . 98 (m 、 2 H) 、 2 . 61 - 2 . 49 (m 、 4 H) 、 2 . 11 - 2 . 05 (m 、 1 H) 、 1 . 89 - 1 . 78 (m 、 5 H) 、 1 . 51 - 1 . 42 (m 、 12 H) 、 1 . 07 (s 、 9 H) 。

20

30

40

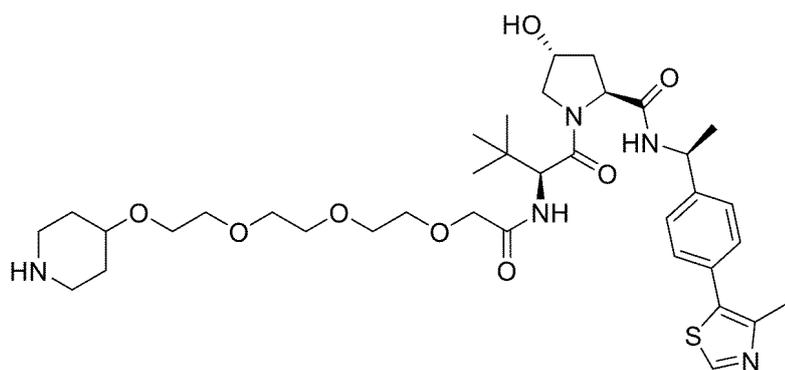
【 1927 】

工程 4 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 14 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

50

【 1 9 2 8 】

【 化 6 1 2 】



10

【 1 9 2 9 】

tert - ブチル 4 - ((S) - 1 3 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 4 , 1 4 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 2 - アザペンタデシル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (4 2 7 m g 、 0 . 5 2 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (2 m L) 溶液に、塩化水素 / ジオキサン (4 . 0 M 、 3 . 0 m L 、 2 2 . 9 9 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 1 4 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 9 , 1 2 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカン - 1 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (4 0 0 m g 、 塩酸塩) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 7 1 8 . 4 [M + 1] ⁺。

20

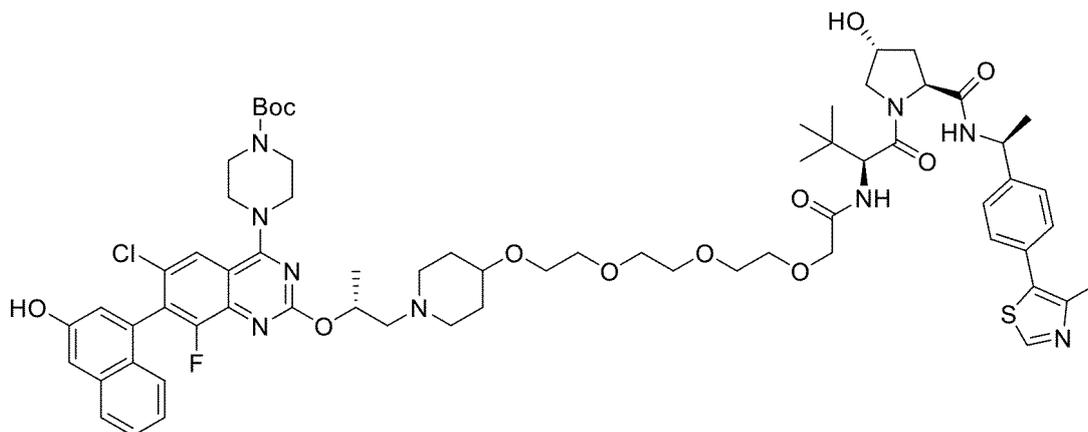
【 1 9 3 0 】

工程 5 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (4 - ((S) - 1 3 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 1 4 , 1 4 - ジメチル - 1 1 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 2 - アザペンタデシル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【 1 9 3 1 】

【 化 6 1 3 】



40

【 1 9 3 2 】

メタノール (2 m L) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ]

50

アセチル]アミノ]ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(78 mg、0.1 mmol、1.2当量、塩酸塩)の混合物に、硫酸ナトリウム(28 mg、0.34 mmol、4当量)を添加した。反応混合物を25℃で20分間撹拌した。tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-[(1R)-1-メチル-2-オキソ-エトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(50 mg、0.09 mmol、1当量)のジクロロメタン(2 mL)溶液を添加し、続いて酢酸(10 mg、0.17 mmol、2当量)を添加した。反応混合物を0℃まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(16 mg、0.26 mmol、3当量)を添加した。反応混合物を25℃で4時間撹拌した。メタノール(2 mL)を添加して、反応混合物を透明溶液として得た。この溶液を分取TLC(ジクロロメタン中10%メタノール)によって精製して、tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(45 mg、0.03 mmol、収率38%、純度94%)を無色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1281.6 [M+1]⁺。

10

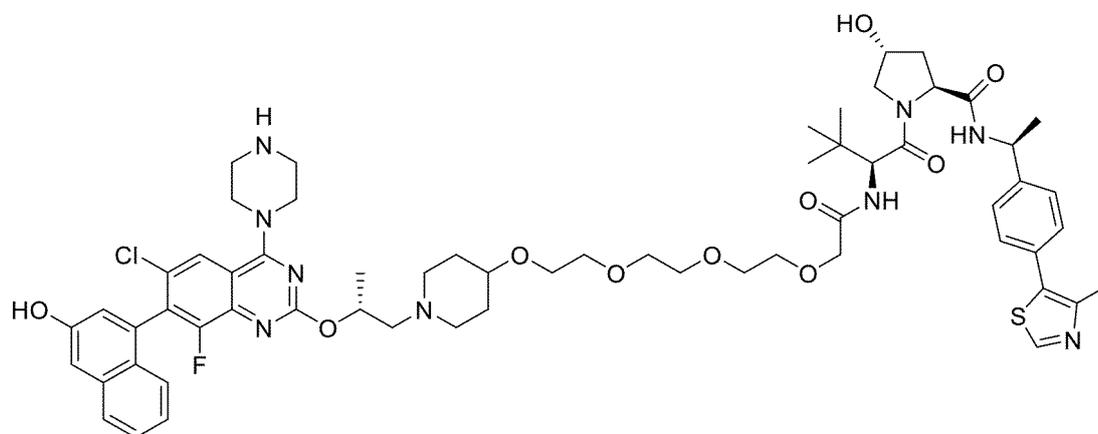
20

【1933】

工程6: (2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-14-((1-((2R)-2-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-4-オキソ-6,9,12-トリオキソ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【1934】

【化614】



30

40

【1935】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(45 mg、0.03 mmol、1当量)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(308 mg、2.70 mmol、0.2 mL、77.

50

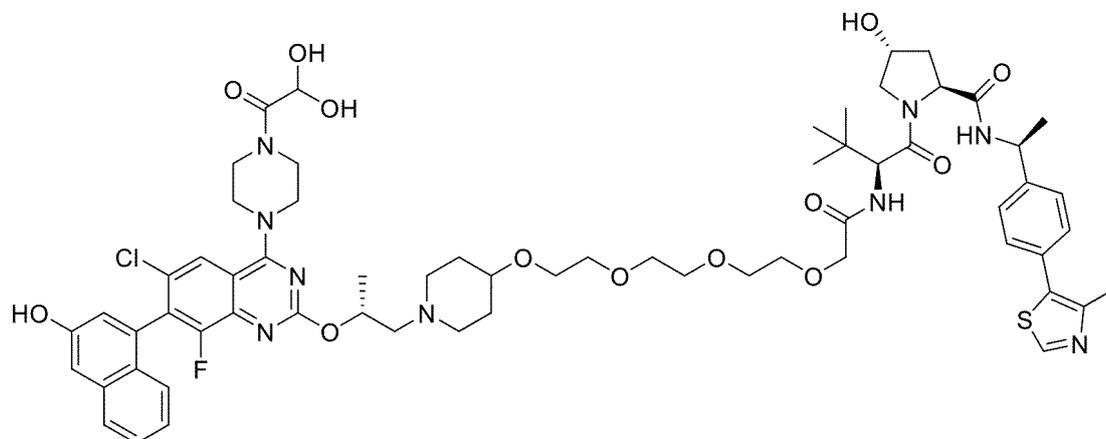
0.1当量)を添加した。反応混合物を25℃で1時間撹拌した。反応溶液を真空下で濃縮して、(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル]オキシプロピル] - 4 - ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(45 mg、0.03 mmol、収率98%、トリフルオロ酢酸塩)を無色ガム状物として得た。

【1936】

工程7: (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 14 - ((1 - ((2R) - 2 - ((6 - クロロ - 4 - (4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル)ピペラジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル)オキシ)プロピル)ピペリジン - 4 - イル)オキシ) - 4 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【1937】

【化615】



【1938】

N, N - ジメチルホルムアミド(3 mL)中の(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 4 - [4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル)ピペラジン - 1 - イル] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル]オキシプロピル] - 4 - ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(85 mg、0.07 mmol、1当量、塩酸塩)および2, 2 - ジヒドロキシ酢酸(65 mg、0.7 mmol、10当量)の混合物に、O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウム ヘキサフルオロホスフェート(exafluorophosphate)(80 mg、0.21 mmol、3当量)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(90 mg、0.7 mmol、0.1 mL、10当量)を添加した。混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を濾過した。濾液を分取HPLCで精製した。化合物(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 4 - [4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル)ピペラジン - 1 - イル] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル]オキシプロピル] - 4 - ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(17.5 mg、0.01 mmol、収率19%、純度

97.8%、ギ酸塩)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1256.4 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.04 (s, 1H)、8.97 (s, 1H)、8.43 - 8.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.18 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.81 - 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.58 - 7.26 (m, 7H)、7.24 - 7.14 (m, 2H)、7.09 - 7.01 (m, 1H)、6.43 - 6.30 (m, 1H)、5.52 - 5.03 (m, 2H)、4.95 - 4.80 (m, 1H)、4.71 - 4.34 (m, 2H)、4.27 (s, 1H)、4.00 - 3.78 (m, 8H)、3.75 - 3.66 (m, 2H)、3.63 - 3.49 (m, 12H)、3.23 - 3.18 (m, 3H)、2.90 - 2.74 (m, 2H)、2.44 (s, 4H)、2.18 - 1.98 (m, 5H)、1.81 - 1.66 (m, 3H)、1.40 - 1.18 (m, 8H)、0.92 (s, 9H)。

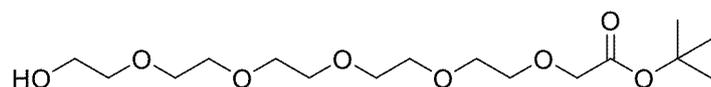
【1939】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - ((E) - 19 - (3 - (4 - (4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル)フェニル)グリシル)ピペラジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル)アゼチジン - 1 - イル) - 19 - オキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサノナデカ - 17 - エンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物251)の例示的な合成

工程1: tert - ブチル 17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカノエートの調製

【1940】

【化616】



【1941】

3, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 1, 14 - ジオール (3 当量) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド溶液を冷却して攪拌し、これに水素化ナトリウム (60%、1.2 当量) を窒素雰囲気下で、0 °C で少量ずつ添加した。反応混合物を室温まで加温し、室温で1時間攪拌し、その後、0 °C まで再冷却し、tert - ブチル 2 - プロモアセテート (1 当量) を少量ずつ添加し、得られた混合物を室温まで加温し、室温で2時間攪拌した。反応物を氷水で冷却しつつ、水で注意深くクエンチし、二塩化メチレンで抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で、乾燥するまで蒸発させた。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (二塩化メチレン中1 ~ 6%メタノールで溶出) によって精製して、所望の生成物 tert - ブチル 17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカン - 1 - オエートを淡黄色油状物として、収率29%で得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃)

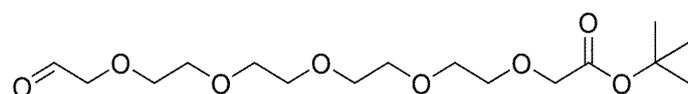
1.48 (s, 9H)、3.60 - 3.73 (m, 20H)、4.02 (s, 2H)。

【1942】

工程2: tert - ブチル 17 - オキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタデカノエートの調製

【1943】

【化617】



【1944】

tert - ブチル 17 - ヒドロキシ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサヘプタ

10

20

30

40

50

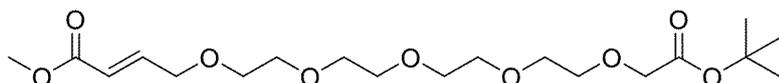
デカノエート (1 g、3.52 mmol) の CH_3CN (30 mL) 溶液に、IBX (1.4 g、4.87 mmol) を添加した。溶液を攪拌し、 N_2 下で5時間加熱して還流させた。反応混合物を室温まで冷却し、次いで、セライトを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5/1 から EA) によって精製して、表題化合物 (875 mg、2.5 mmol、収率71%) を得た。

【1945】

工程2: 1-(tert-ブチル)19-メチル(E)-3,6,9,12,15-ペントオキサノデカ-17-エンジオエートの調製

【1946】

【化618】



【1947】

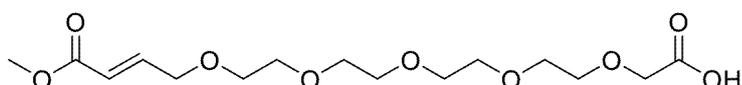
tert-ブチル 17-オキソ-3,6,9,12,15-ペントオキサヘプタデカノエート (875 mg、2.5 mmol) およびメチル 2-(ジメトキシホスホリル)アセテート (844 mg、4.64 mmol) の THF (10 mL) 溶液に、DBU (1.1 g、6.96 mmol) を添加した。溶液を、 N_2 下、室温で5時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチした。有機層をブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (30/1 ~ 1/1 の PE/EA) によって精製して、表題化合物 (224 mg、0.55 mmol、収率22%) を得た。

【1948】

工程3: (E)-3-オキソ-2,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサ-4-エン-21-酸の調製

【1949】

【化619】



【1950】

1-(tert-ブチル)19-メチル(E)-3,6,9,12,15-ペントオキサノデカ-17-エンジオエート (224 mg、0.55 mmol) の DCM (5 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮して、生成物 (E)-3-オキソ-2,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサ-4-エン-21-酸 (240 mg) を得た。

【1951】

工程4: メチル(S,E)-3-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-7,10,13,16,19-ペントオキサ-4-アザトリコサ-21-エン-23-オエートの調製

【1952】

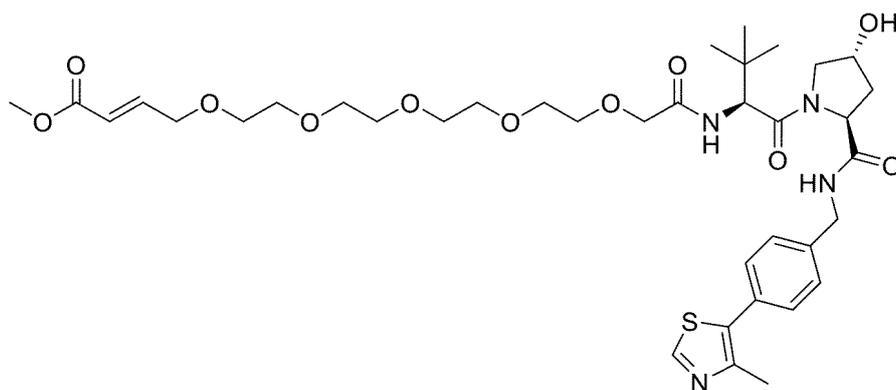
10

20

30

40

【化620】



10

【1953】

(E)-3-オキソ-2,7,10,13,16,19-ヘキサオキサヘンイコサ-4-エン-21-酸(240mg)のDCM溶液(10mL)に、(2S,4R)-1-((S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(257mg、0.55mmol)、TEA(154mg、1.52mmol)およびHATU(289mg、0.76mmol)を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、それをH₂O(10mL)でクエンチした。混合物をDCMで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=50/1~20/1)によって精製して、メチル(S,E)-3-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4-アザトリコサ-21-エン-23-オエート(206mg、0.27mmol)を得た。

20

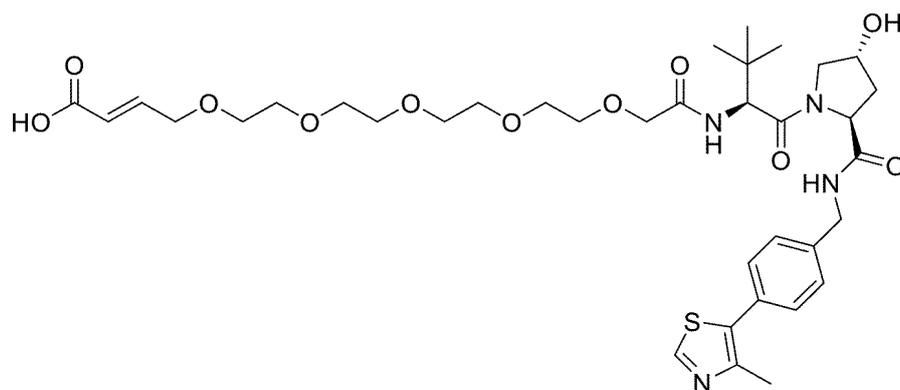
【1954】

工程5：メチル(S,E)-3-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4-アザトリコサ-21-エン-23-酸の調製

30

【1955】

【化621】



40

【1956】

メチル(S,E)-3-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5-オキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4-アザトリコサ-21-エン-23-オエート(206mg、0.27mmol)のTHF/水

50

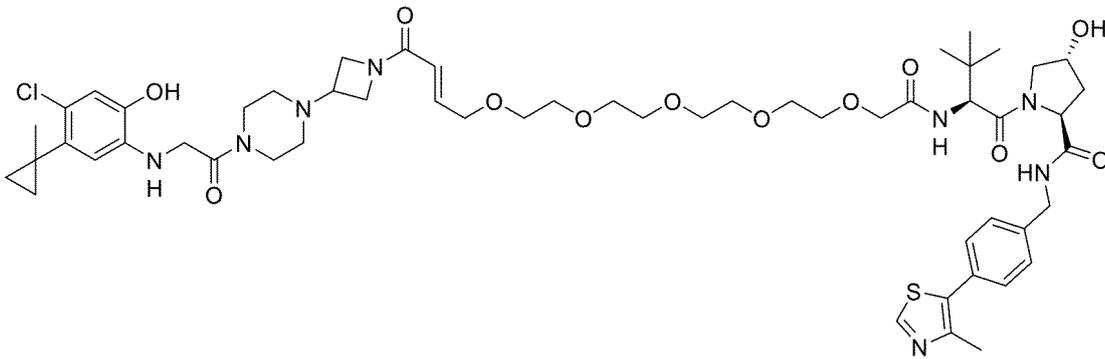
(5 mL / 5 mL) 溶液に、NaOH (33 mg、0.81 mmol) を添加した。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物のpHを、HCl水溶液 (1 M) を使い、9に調整した。混合物を減圧下で濃縮して、メチル (S, E) - 3 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 7, 10, 13, 16, 19 - ペンタオキサ - 4 - アザトリコサ - 21 - エン - 23 - 酸 (220 mg) を得た。

【1957】

工程6: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - ((E) - 19 - (3 - (4 - ((4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) グリシル) ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 19 - オキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサノデカ - 17 - エンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【1958】

【化622】



【1959】

メチル (S, E) - 3 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 7, 10, 13, 16, 19 - ペンタオキサ - 4 - アザトリコサ - 21 - エン - 23 - 酸 (220 mg) のDMF (5 mL) 溶液に、1 - (4 - (アゼチジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ((4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) アミノ) エタン - 1 - オン塩酸塩 (116 mg、0.28 mmol)、TEA (84 mg、0.84 mmol) およびHATU (160 mg、0.42 mmol) をその後添加した。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。それをH₂O (10 mL) でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - ((E) - 19 - (3 - (4 - ((4 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - 5 - (1 - メチルシクロプロピル) フェニル) グリシル) ピペラジン - 1 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 19 - オキソ - 3, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキサノデカ - 17 - エンアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (15.5 mg、0.014 mmol) を得た。¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.87 (s、1H)、8.25 - 8.26 (m、1H)、7.41 - 7.47 (m、4H)、6.78 - 6.84 (m、1H)、6.65 (s、1H)、6.36 (s、1H)、6.23 - 6.29 (m、1H)、5.36 - 5.41 (m、1H)、4.69 - 4.71 (m、1H)、4.50 - 4.59 (m、3H)、4.29 - 4.38 (m、2H)、4.18 - 4.20 (m、2H)、4.05 - 4.14 (m、4H)、3.96 (s、2H)、3.78 - 3.91 (m、3H)、3.60 - 3.70 (m、20H)、3.24 (br、1H)、2.48 (s、3H)、2.37 - 2.45 (m、4H)、2.20 - 2.25 (m、1H)、2.0

5 - 2 . 1 2 (m , 1 H) , 1 . 9 0 (s , 3 H) , 1 . 7 1 - 1 . 7 2 (m , 3 H) , 1 . 0 4 (s , 9 H) 。

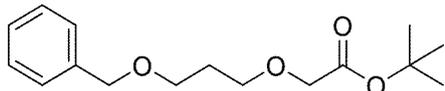
【 1 9 6 0 】

(2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (2 - ((5 - (4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンチル) オキシ) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 2 5 4) の例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル 1 7 - ヒドロキシ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデカノエートの調製

【 1 9 6 1 】

【 化 6 2 3 】



【 1 9 6 2 】

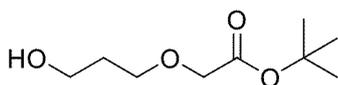
水酸化ナトリウム (1 0 . 6 7 g , 2 6 6 . 6 7 m m o l , 1 1 . 0 8 当量) を水 (1 6 m L) に溶解し、次いで、3 - ベンジルオキシプロパン - 1 - オール (4 g , 2 4 . 0 7 m m o l , 3 . 8 1 m L , 1 当量) 、テトラ - n - ブチルアンモニウムクロリド (7 . 0 2 g , 2 5 . 2 7 m m o l , 7 . 0 6 m L , 1 . 0 5 当量) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に添加した。次いで、tert - ブチル 2 - ブロモアセテート (1 8 . 7 8 g , 9 6 . 2 6 m m o l , 1 4 . 2 2 m L , 4 当量) を添加した。得られた混合物を 2 0 で 1 6 時間攪拌した。水 (8 0 m L) を添加し、有機相を分離した。水をジクロロメタン (2 0 0 m L x 2) でさらに抽出した。合わせた有機相をブライン (8 0 m L x 2) で洗浄し、乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 / 0 ~ 5 / 1) によって精製して、tert - ブチル 2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) アセテート (1 . 0 g , 3 . 2 1 m m o l , 収率 1 3 % , 純度 9 0 %) を無色油状物として、および tert - ブチル 2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) アセテート (6 g , 1 4 . 9 8 m m o l , 収率 6 2 % , 純度 7 0 %) を黄色油状物として得た。

【 1 9 6 3 】

工程 2 : tert - ブチル 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) アセテートの調製

【 1 9 6 4 】

【 化 6 2 4 】



【 1 9 6 5 】

tert - ブチル 2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) アセテート (6 g , 1 4 . 9 8 m m o l , 1 当量) のエタノール (1 0 m L) 溶液に、活性炭上パラジウム触媒 (0 . 5 g , 純度 1 0 %) を添加し、混合物を水素で脱気した。混合物を 1 5 P S I 下で、1 5 で 1 6 時間攪拌した。次いで、混合物を 5 0 P S I 下で 4 0 で 2 時間攪拌した。混合物を濾過した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1) によって精製して、tert - ブチル 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) アセテート (1 . 1 g , 5 . 7 8 m m o l , 収率 3 9 %) を無色液体として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 4 . 3 6 (t , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (s , 2 H) , 3 . 5 3 - 3 . 3 8 (m , 4 H) , 1 . 7 3 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

【 1 9 6 6 】

10

20

30

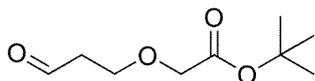
40

50

工程 3 : tert - ブチル 2 - (3 - オキソプロポキシ) アセテートの調製

【 1967 】

【 化 6 2 5 】



【 1968 】

ジクロロメタン (8 mL) 中の塩化オキサリル (1.20 g、9.45 mmol、0.83 mL、3 当量) の混合物に、ジクロロメタン (4 mL) 中のジメチルスルホキシド (984 mg、12.60 mmol、0.98 mL、4 当量) を - 70 で滴下し、 - 70 で 5 時間攪拌した。ジクロロメタン (4 mL) 中の tert - ブチル 2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) アセテート (600 mg、3.15 mmol、1 当量) を滴下し、 - 70 で 0.5 時間攪拌した。トリエチルアミン (2.55 g、25.20 mmol、3.51 mL、8 当量) を反応混合物に滴下した。次いで、反応混合物を - 70 で 1 時間、20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム (20 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、tert - ブチル 2 - (3 - オキソプロポキシ) アセテート (500 mg、2.66 mmol、収率 84.33%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.67 (t、J = 2.0 Hz、1 H)、8.75 (s、1 H)、4.05 - 3.91 (m、2 H)、3.78 (t、J = 6.0 Hz、2 H)、2.62 (dt、J = 2.0、6.0 Hz、2 H)、1.45 - 1.42 (s、9 H)。

10

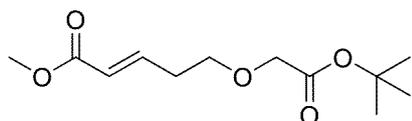
20

【 1969 】

工程 4 : メチル (E) - 5 - (2 - (tert - ブトキシ) - 2 - オキソエトキシ) ペンタ - 2 - エノエートの調製

【 1970 】

【 化 6 2 6 】



30

【 1971 】

tert - ブチル 2 - (3 - オキソプロポキシ) アセテート (500 mg、2.66 mmol、1 当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、メチル 2 - (トリフェニル - ホスファニリデン) アセテート (889 mg、2.66 mmol、1 当量) を添加した。混合物を 15 で 16 時間攪拌した。混合物を残渣として濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 3 / 1) によって精製して、メチル (E) - 5 - (2 - tert - ブトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) ペンタ - 2 - エノエート (350 mg、1.43 mmol、収率 54%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.91 (td、J = 6.8、15.6 Hz、1 H)、5.97 (td、J = 1.6、15.6 Hz、1 H)、4.06 - 3.89 (m、2 H)、3.65 (s、3 H)、3.60 - 3.50 (m、2 H)、2.45 (dq、J = 1.6、6.4 Hz、2 H)、1.43 (s、9 H)。

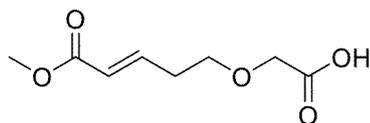
40

【 1972 】

工程 5 : (E) - 2 - ((5 - メトキシ - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) 酢酸の調製

【 1973 】

【化 6 2 7】



【1974】

メチル(E)-5-(2-tert-ブトキシ-2-オキソ-エトキシ)ペンタ-2-エノエート(300mg、1.23mmol、1当量)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.08g、27.01mmol、22当量)を添加した。混合物を15で1時間攪拌した。混合物を濃縮して、2-[(E)-5-メトキシ-5-オキソ-ペンタ-3-エノキシ]酢酸(370mg、1.22mmol、収率99%、トリフルオロ酢酸塩)を黄色油状物として得た。

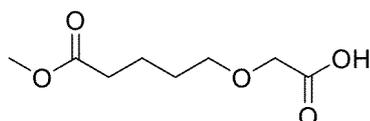
10

【1975】

工程6:2-((5-メトキシ-5-オキソペンチル)オキシ)酢酸の調製

【1976】

【化 6 2 8】



20

【1977】

2-[(E)-5-メトキシ-5-オキソ-ペンタ-3-エノキシ]酢酸(100mg、0.53mmol、1当量)のメタノール(5mL)溶液に、活性炭上パラジウム触媒(0.05g、純度10%)を添加し、混合物を水素で脱気した。全混合物を15psi下で、15で16時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を濃縮して、2-(5-メトキシ-5-オキソ-ペンチル)酢酸(140mg)を黄色油状物として得た。

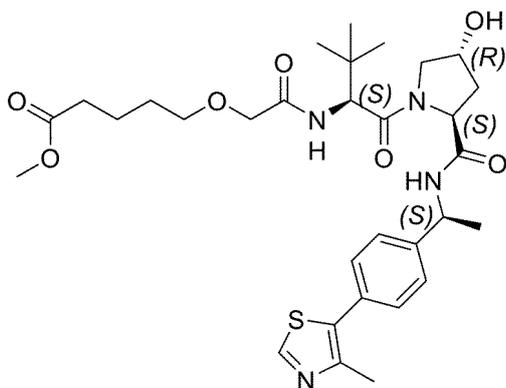
【1978】

工程7:メチル5-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)ペンタノエートの調製

30

【1979】

【化 6 2 9】



40

【1980】

N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の2-(5-メトキシ-5-オキソ-ペンチル)酢酸(140mg、0.74mmol、1当量)および(2S,4R)-1-[(2S)-2-アミノ-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-

50

2 - カルボキサミド (327 mg、0.74 mmol、1 当量) の混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (285 mg、2.21 mmol、0.38 mL、3 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (119 mg、0.88 mmol、1.2 当量)、および 3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N, N - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (169 mg、0.88 mmol、1.2 当量) を添加した。混合物を 15 で 2 時間撹拌した。混合物を水 (20 mL) によってクエンチし、水相を酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製して、メチル 5 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] ペンタノエート (120 mg、0.19 mmol、収率 26%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 617.5 [M + 1]⁺。

10

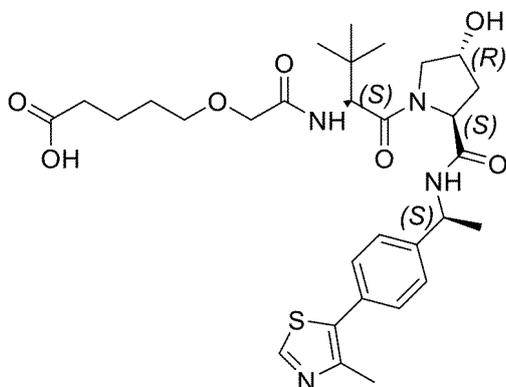
【1981】

工程 8 : 5 - (2 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) ペンタン酸の調製

【1982】

【化630】

20



30

【1983】

テトラヒドロフラン (3 mL)、メタノール (3 mL) および水 (3 mL) 中のメチル 5 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] ペンタノエート (120 mg、0.19 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化リチウム水和物 (251 mg、5.98 mmol、30.74 当量) を添加した。混合物を 0 で 3 時間撹拌した。混合物の pH を、塩酸 (1 M) で 5 に調整し、水相を酢酸エチル (150 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、5 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] ペンタン酸 (100 mg、0.16 mmol、収率 85%) を黄色油状物として得た。

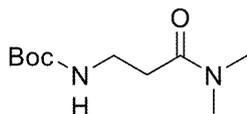
40

【1984】

工程 9 : tert - ブチル (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) カルバメートの調製

【1985】

【化631】



【1986】

2 - シアノ - N , N - ジメチル - アセトアミド (5 0 0 m g 、 4 . 4 6 m m o l 、 1 当量) のエチルアルコール (1 0 m L) 溶液に、Raney - Ni (1 0 0 m g 、 1 . 1 7 m m o l) を添加し、次いで水酸化アンモニウム (1 . 8 2 g 、 1 7 . 1 4 m m o l 、 2 m L 、 純度 3 3 % 、 3 . 8 4 当量) 、ジ - tert - ブチル ジカーボネート (1 . 4 6 g 、 6 . 6 9 m m o l 、 1 . 5 4 m L 、 1 . 5 当量) を添加し、混合物を水素 (1 5 p s i) 下で 2 5 ° で 1 0 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル) によって精製して、生成物 tert - ブチル N - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキシ - プロピル] カルバメート (8 5 0 m g 、 3 . 9 3 m m o l 、 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 5 . 4 3 - 5 . 2 7 (m 、 1 H) 、 3 . 4 1 (q 、 J = 5 . 6 H z 、 2 H) 、 2 . 9 8 (s 、 3 H) 、 2 . 9 5 (s 、 3 H) 、 2 . 5 0 (t 、 J = 5 . 6 H z 、 2 H) 、 1 . 4 2 (s 、 9 H) 。

10

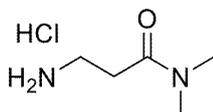
【1987】

工程 1 0 : 3 - アミノ - N , N - ジメチルプロパンアミド塩酸塩の調製

20

【1988】

【化632】



【1989】

tert - ブチル N - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキシ - プロピル] カルバメート (8 5 0 m g 、 3 . 9 3 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (8 m L) 溶液に、塩酸 / メタノール (4 M 、 8 m L 、 8 . 1 4 当量) を添加し、混合物を 2 5 ° で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、3 - アミノ - N , N - ジメチル - プロパンアミド (5 8 0 m g 、 3 . 8 0 m m o l 、 収率 9 6 . 7 % 、 塩酸) を無色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 8 . 0 2 (b r s 、 3 H) 、 2 . 9 8 - 2 . 9 0 (m 、 5 H) 、 2 . 8 3 (s 、 3 H) 、 2 . 6 8 (t 、 J = 6 . 7 H z 、 2 H) 。

30

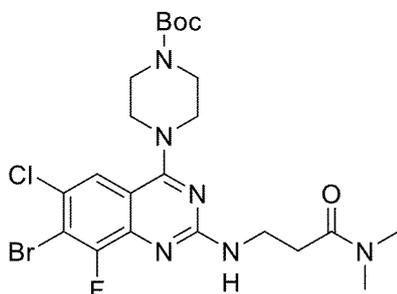
【1990】

工程 1 1 : tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキシプロピル) アミノ) - 8 - フルオロキナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【1991】

40

【化633】



【1992】

50

3 - アミノ - N , N - ジメチル - プロパンアミド (6 5 0 m g 、 4 . 2 6 m m o l 、 2 . 3 8 当量、塩酸塩) のイソプロパノール (1 0 m L) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (8 1 0 m g 、 6 . 2 7 m m o l 、 1 . 1 m L 、 3 . 5 当量) を添加し、次いで tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (8 6 0 m g 、 1 . 7 9 m m o l 、 1 当量) を添加し、混合物を 9 5 で 1 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して残渣を得て、この残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶解し、水 (1 0 0 m L) によって洗浄し、有機相を無水物で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル / 石油エーテル / ジクロロメタン = 5 / 1 / 1 、 3 / 1 / 1 、 2 / 1 / 1 、 1 / 1 / 1) によって精製して、 tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (7 5 0 m g 、 1 . 3 4 m m o l 、 収率 7 4 %) を茶色固体として得た。 ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 7 . 5 6 (d 、 J = 1 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 9 2 (b r t 、 J = 6 . 2 H z 、 1 H) 、 3 . 8 4 (q 、 J = 6 . 2 H z 、 2 H) 、 3 . 6 1 (b r s 、 8 H) 、 3 . 0 3 (s 、 3 H) 、 2 . 9 7 (s 、 3 H) 、 2 . 6 7 (b r s 、 2 H) 、 1 . 5 0 (s 、 9 H) 。

10

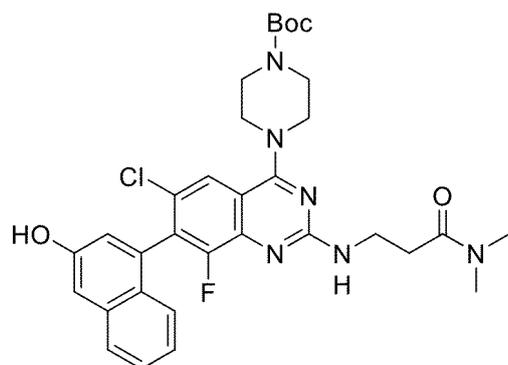
【 1 9 9 3 】

工程 1 2 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 1 9 9 4 】

【 化 6 3 4 】



30

【 1 9 9 5 】

ジオキサソ (8 m L) および水 (2 m L) 中の tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 3 2 m g 、 0 . 5 9 m m o l 、 1 当量) および 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナフタレン - 2 - オール (1 6 0 m g 、 0 . 5 9 m m o l 、 1 当量) の溶液に、炭酸ナトリウム (1 8 8 m g 、 1 . 7 8 m m o l 、 3 当量) 、 テトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (6 8 m g 、 0 . 0 6 m m o l 、 0 . 1 当量) を添加し、混合物を窒素下で、 9 0 で 5 時間攪拌した。反応混合物にテトラキス [トリフェニルホスフィン] パラジウム (0) (3 4 . 2 2 m g 、 0 . 0 2 9 m m o l 、 0 . 0 5 e q) を投入し、窒素下で 9 0 で 3 時間攪拌した。混合物を水 (5 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m L 、 2 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を分取 TLC (ジクロロメタン / 酢酸エチル = 1 / 1) によって精製して、 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 0 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 収率 2 6 . 6 % 、 純度 9 8 . 2 %) を褐色

40

50

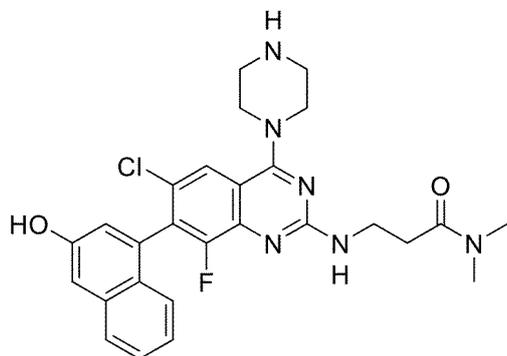
固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 623.1 [M+1]⁺。

【1996】

工程13: 3-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミドの調製

【1997】

【化635】



10

【1998】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-2-[[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル]アミノ]-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.16 mmol、1 当量) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、168.32 当量) を添加し、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL、3 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮し、3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]-N,N-ジメチル-プロパンアミド (95 mg) を褐色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 523.1 [M+1]⁺。

20

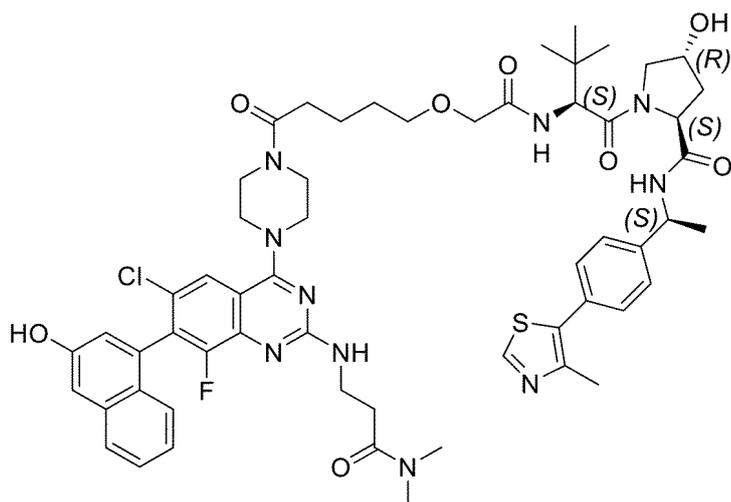
【1999】

工程14: (2S, 4R)-1-((2S)-2-(2-(5-(4-(6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【2000】

【化 6 3 6】



10

【2001】

N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の 5 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] ペンタン酸 (100 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 当量) および 3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] - N , N - ジメチル - プロパンアミド (106 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (64 mg 、 0 . 50 mmol 、 3 当量)、3 - (エチルイミノメチレンアミノ) - N, N - ジメチル - プロパン - 1 - アミン塩酸塩 (38 mg 、 0 . 20 mmol 、 1 . 2 当量) および 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (27 mg 、 0 . 20 mmol 、 1 . 20 当量) を添加した。混合物を 15 で 3 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC により精製して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [5 - [4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペントキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (9 mg 、 0 . 01 mmol 、 収率 4 . 6 % 、 純度 95 %) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 554 . 4 [M / 2 + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) 10 . 78 - 9 . 66 (s 、 1 H)、9 . 09 - 8 . 87 (s 、 1 H)、8 . 45 (d 、 J = 7 . 6 Hz 、 1 H)、8 . 38 (s 、 1 H)、7 . 80 (br d 、 J = 6 . 0 Hz 、 2 H)、7 . 43 (br d 、 J = 8 . 0 Hz 、 3 H)、7 . 38 - 7 . 31 (m 、 3 H)、7 . 27 (d 、 J = 2 . 0 Hz 、 1 H)、7 . 25 - 7 . 10 (m 、 3 H)、7 . 05 (d 、 J = 2 . 4 Hz 、 1 H)、5 . 15 (br s 、 1 H)、4 . 89 (br t 、 J = 7 . 2 Hz 、 1 H)、4 . 55 (d 、 J = 9 . 4 Hz 、 1 H)、4 . 46 (t 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H)、4 . 29 (br s 、 1 H)、3 . 97 - 3 . 89 (m 、 2 H)、3 . 71 (br s 、 5 H)、3 . 59 (br s 、 3 H)、3 . 52 (br s 、 5 H)、2 . 98 (s 、 3 H)、2 . 80 (br s 、 3 H)、2 . 61 (br t 、 J = 6 . 8 Hz 、 2 H)、2 . 47 - 2 . 40 (m 、 6 H)、2 . 12 - 2 . 01 (m 、 1 H)、1 . 81 - 1 . 72 (m 、 1 H)、1 . 62 (br s 、 4 H)、1 . 49 - 1 . 35 (m 、 3 H)、0 . 94 (s 、 9 H)。

20

30

40

50

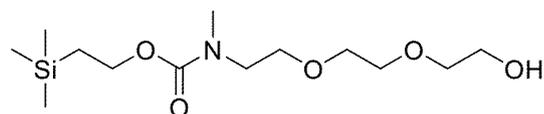
【2002】

3 - ((4 - (4 - (アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - カルボニル) フェノキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - N - メチルプロパンアミド (例示的な化合物 257) の例示的な合成

工程 1 : 2 - (トリメチルシリル) エチル (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメートの調製

【2003】

【化637】



10

【2004】

2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エタン - 1 - オール (1 . 8 g 、 0 . 005 mol) およびトリエチルアミン (1 . 01 g 、 0 . 01 mol) のジクロロメタン溶液 (30 mL) を攪拌し、これに、4 - ニトロフェニル (2 - (トリメチルシリル) エチル) カーボネート (3 . 1 g 、 0 . 02 mol) を 0 で添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL) で希釈し、水およびブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 30 % 酢酸エチルで溶出) によって精製して、2 - (トリメチルシリル) エチル (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (560 mg 、 42 %) を無色油状物として得た。

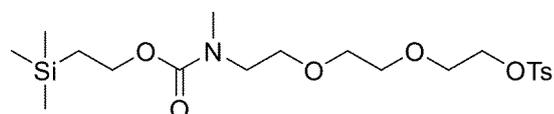
20

【2005】

工程 2 : 2 , 2 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 5 , 10 , 13 - トリオキサ - 7 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 15 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【2006】

【化638】



30

【2007】

2 - (トリメチルシリル) エチル (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) カルバメート (560 mg 、 1 . 43 mmol) 、 トリエチルアミン (436 mg 、 4 . 3 mmol) および N , N - ジメチルピリジン - 4 - アミン (17 mg 、 0 . 14 mmol) のジクロロメタン (10 mL) 溶液を攪拌し、これに、4 - トルエンシルホニルクロリド (820 mg 、 4 . 3 mmol) を 0 で添加した。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 20 ~ 40 % 酢酸エチルで溶出) によって精製して、2 , 2 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 5 , 10 , 13 - トリオキサ - 7 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 15 - イル 4 - メチルベンゼンスルホネート (300 mg 、 45 %) を白色固体として得た。

40

【2008】

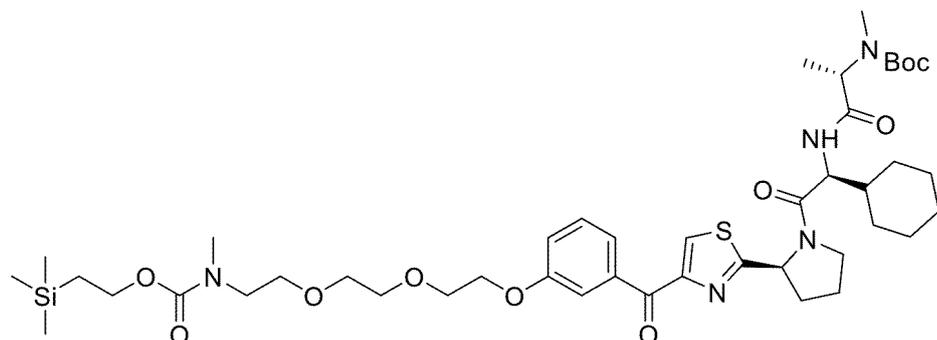
工程 3 : tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - ((S) - 2 - (4 - (3 - ((2 , 2 , 7 - トリメチル - 6 - オキソ - 5 , 10 , 13 - トリオキサ - 7 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 15 - イル) オキシ) ベンゾ

50

イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【2009】

【化639】



10

【2010】

2,2,7-トリメチル-6-オキソ-5,10,13-トリオキサ-7-アザ-2-シラペンタデカン-15-イル 4-メチルベンゼンスルホネート(115mg、0.24mmol)および炭酸カリウム(103mg、0.74mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)溶液を攪拌し、これに、tert-ブチル((S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(3-ヒドロキシベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(100mg、0.16mmol)を添加した。得られた混合物を50で一晚攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル(20mL)と水(10mL)との間で分配した。有機層を集め、水層を酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(ジクロロメタン中3~5%メタノールで溶出)によって精製して、tert-ブチル((S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-((S)-2-(4-(3-(2,2,7-トリメチル-6-オキソ-5,10,13-トリオキサ-7-アザ-2-シラペンタデカン-15-イル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメート(120mg、49%)を白色固体として得た。

20

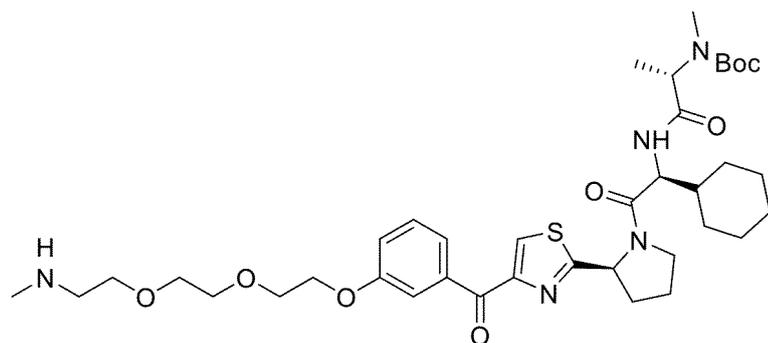
30

【2011】

工程4: tert-ブチル((S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-((S)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【2012】

【化640】



40

【2013】

tert-ブチル((S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-((S)-2-(4-(3-(2,2,7-トリメチル-6-オキソ-5,10,13-トリオキサ-7-アザ-2-シラペンタデカン-15-イル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

50

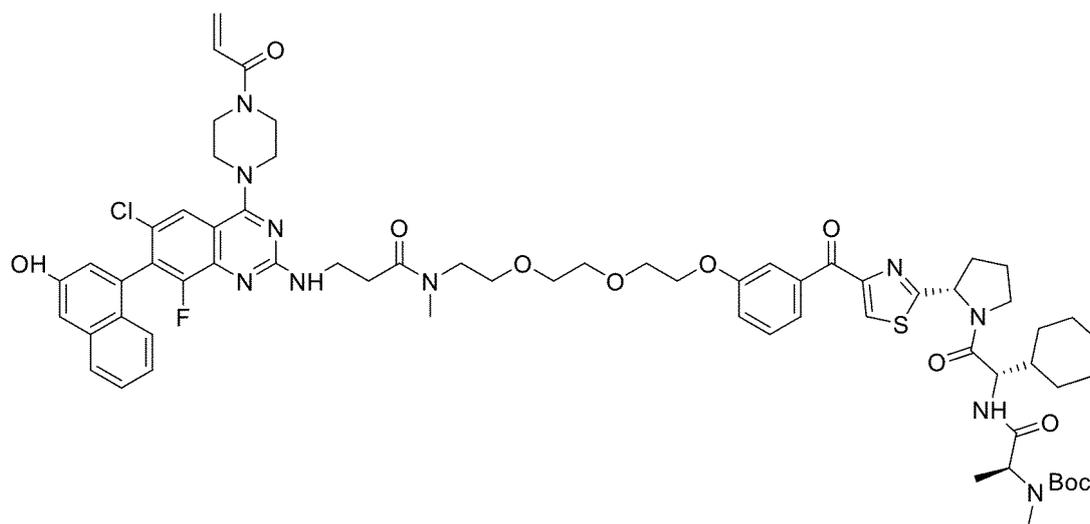
- トリオキサ - 7 - アザ - 2 - シラペンタデカン - 15 - イル) オキシ) ベンゾイル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (120 mg、0.13 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を攪拌し、これにテトラブチルアンモニウムフルオリド (80 mg、0.30 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (20 mL) と水 (10 mL) との間で分配した。有機層を集め、水層を酢酸エチル (15 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得て、これをシリカゲルフラッシュクロマトグラフィ (ジクロロメタン中3~5%メタノールで溶出) によって精製して、tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (3 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ベンゾイル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (130 mg、80%) を白色固体として得た。

【2014】

工程5: tert - ブチル ((2S) - 1 - (((1S) - 2 - ((2S) - 2 - (4 - (3 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ベンゾイル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

【2015】

【化641】



【2016】

tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (3 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ベンゾイル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (130 mg、0.14 mmol) の攪拌した溶液に、N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の (2 - (7 - アザ - 1H - ベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート) (96 mg、0.23 mmol) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (49 mg、0.37 mmol) を添加し、3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (70 mg、0.12 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合

物を、酢酸エチル（20 mL）と水（10 mL）との間で分配した。有機層を集め、水層を酢酸エチル（15 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブライン（10 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得て、これを分取TLC（ジクロロメタン中10%メタノールで溶出）によって精製して、tert-ブチル（（S）-1-（（（S）-2-（（S）-2-（4-（3-（2-（2-（2-（3-（（4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-7-（（E）-3-ヒドロキシ-1-（o-トリル）プロパ-1-エン-1-イル）キナゾリン-2-イル）アミノ）-N-メチルプロパンアミド）エトキシ）エトキシ）エトキシ）ベンゾイル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（80 mg、49%）を白色固体として得た。

10

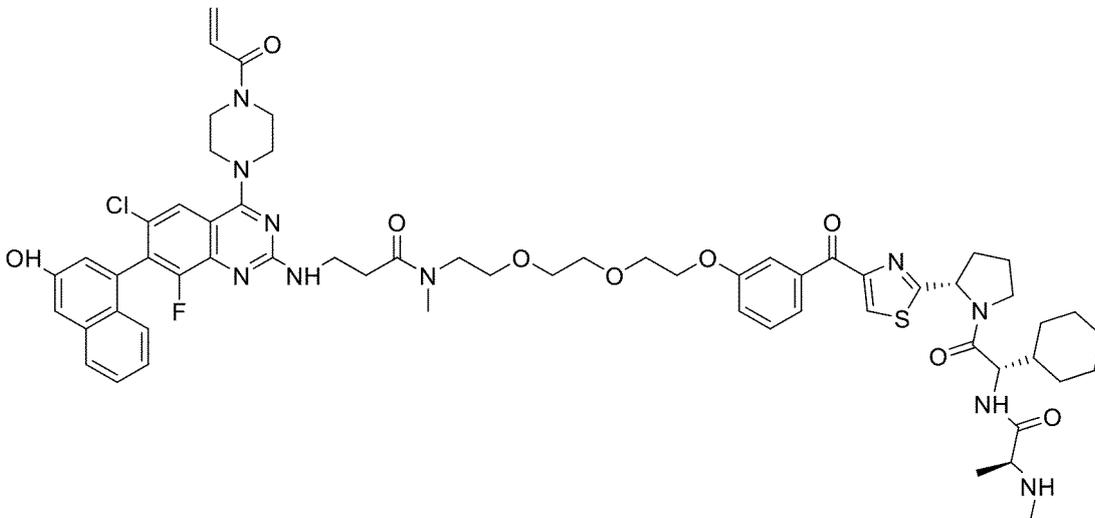
【2017】

工程6：3-（（4-（4-（アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-7-（3-ヒドロキシナフタレン-1-イル）キナゾリン-2-イル）アミノ）-N-（2-（2-（2-（3-（2-（（S）-1-（（S）-2-シクロヘキシル-2-（（S）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド）アセチル）ピロリジン-2-イル）チアゾール-4-カルボニル）フェノキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）-N-メチルプロパンアミドの調製

【2018】

【化642】

20



30

【2019】

tert-ブチル（（S）-1-（（（S）-2-（（S）-2-（4-（3-（2-（2-（2-（3-（（4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-7-（（E）-3-ヒドロキシ-1-（o-トリル）プロパ-1-エン-1-イル）キナゾリン-2-イル）アミノ）-N-メチルプロパンアミド）エトキシ）エトキシ）エトキシ）ベンゾイル）チアゾール-2-イル）ピロリジン-1-イル）-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル）アミノ）-1-オキソプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（80 mg、0.062 mmol）のジオキサン中の4 M塩化水素（2 mL）溶液を室温で20分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させて、残渣を得て、これを重炭酸ナトリウム水溶液（1 N、10 mL）に採取し、ジクロロメタン（20 mL）で抽出した。合わせた有機層を集め、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して粗残渣を得て、これを分取TLC（クロロメタン中10%メタノールで溶出）によって精製して、3-（（4-（4-アクリロイルピペラジン-1-イル）-6-クロロ-8-フルオロ-7-（3-（ヒドロキシナフタレン-1-イル）キナゾリン-2-イル）アミノ）-N-（2-（2-（2-（3-（2-（（S）-1-（（S）-2-シクロヘキシル-2-（（S）-2-（メチルアミノ）プロパンアミド）アセチル）ピロリジン-2-イ

40

50

ル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)
)-N-メチルプロパンアミド(60mg、82%)を白色固体として得た。LC/MS
 (ESI) m/z: 1175.5 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz、DMSO-d₆) 0.86(s、1H)、1.06(s、6H)、1.16-1.28(m、5H)、1.62(d、J=1.2Hz、6H)、2.01(s、2H)、2.19(s、1H)、2.32(s、3H)、2.63(d、J=25.4Hz、2H)、2.80(s、1H)、2.99(s、1H)、3.38-3.60(m、11H)、3.61-3.91(m、12H)、4.12(dd、J=1.4、0.8Hz、2H)、4.47(s、1H)、5.32-5.43(m、1H)、5.73(d、J=10.4Hz、1H)、6.16(d、J=16.8Hz、1H)、6.76-6.89(m、1H)、7.05(d、J=1.9Hz、1H)、7.18-7.29(m、4H)、7.42(s、2H)、7.58-7.66(m、2H)、7.78(s、2H)、8.38-8.26(m、1H)、8.47(s、1H)、10.01(s、1H)。

10

20

30

40

50

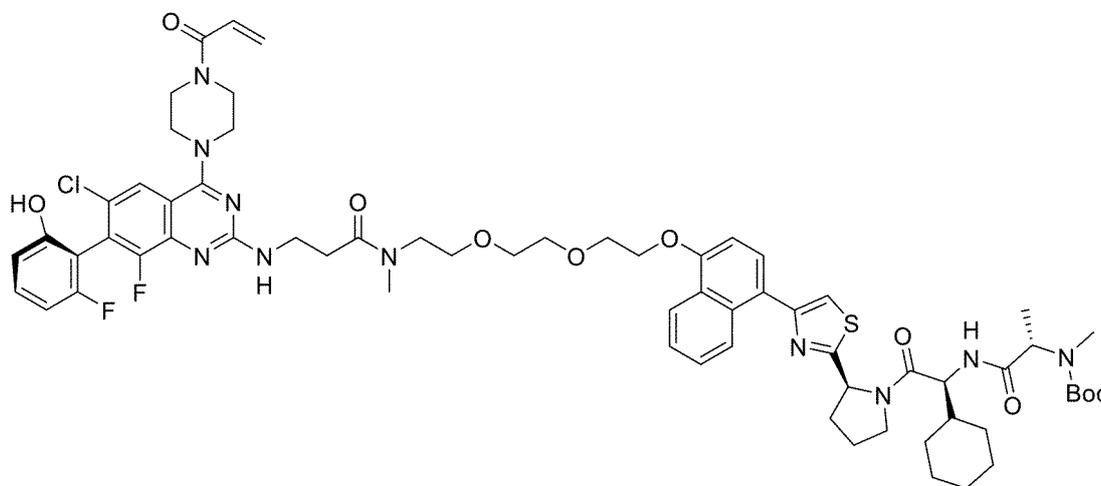
【2020】

3-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(4-(2-(S)-1-(S)-2-シクロヘキシル-2-(S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド(例示的な化合物277)の例示的な合成

工程1: tert-ブチル(S)-1-((S)-2-((S)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【2021】

【化643】



【2022】

ジメチルホルムアミド(5mL)中の3-[[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパン酸(50mg、96.54μmol、1当量)およびtert-ブチルN-[(1S)-2-[[[(1S)-1-シクロヘキシル-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]-N-メチル

- カルバメート (78.39 mg、102.34 μmol 、1.06 当量) の混合物に、ジソプロピルエチルアミン (49.91 mg、386.17 μmol 、67.26 μL 、4 当量)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (26.09 mg、193.08 μmol 、2 当量)、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 (37.01 mg、193.08 μmol 、当量) を一度に添加した。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。反応混合物を水 (50 mL) で洗浄し、酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出し、次いで、有機相を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 *tert* - ブチル *N* - [(1*S*) - 2 - [[(1*S*) - 2 - [(2*S*) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル] - *N* - メチル - カルバメート (60 mg、47.40 μmol 、収率 49%) を白色固体として得た。
LC/MS (ESI) *m/z*: 633.3 [*M* / 2 + 1] ⁺。

10

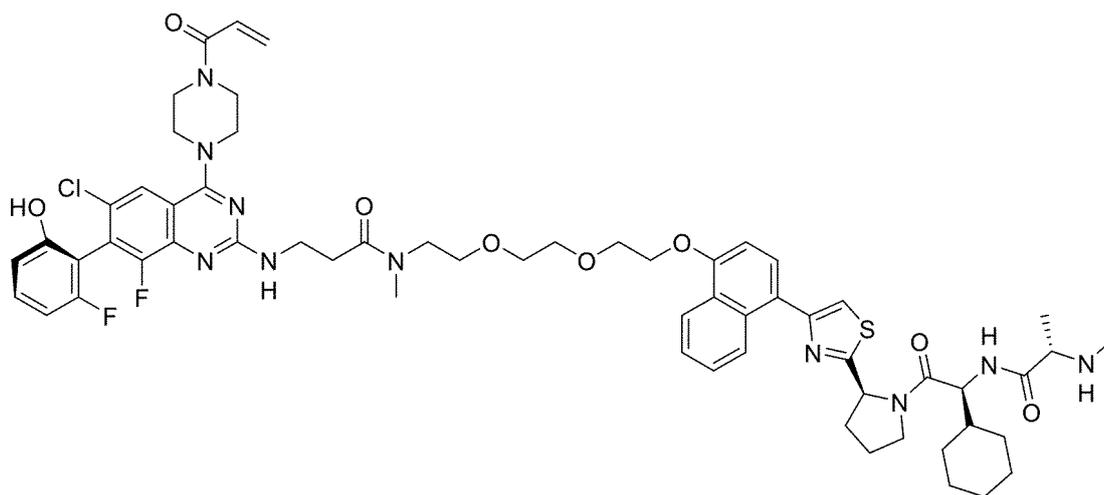
【2023】

工程 2: 3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((5) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - *N* - (2 - (2 - (2 - ((4 - (2 - ((5) - 1 - ((5) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((5) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) - *N* - メチルプロパンアミドの調製

20

【2024】

【化644】



30

【2025】

ジクロロメタン (5 mL) 中の *tert* - ブチル *N* - [(1*S*) - 2 - [[(1*S*) - 2 - [(2*S*) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル] - *N* - メチル - カルバメート (60 mg、47.40 μmol 、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (770.00 mg、6.75 mmol、0.5 mL、142.48 当量) を一度に添加した。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を分取 HPLC により精製して、化合物 (2*S*) - *N* - [(1*S*) - 2 - [(2*S*) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フ

40

50

エニル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (23.4 mg、18.10 μmol、収率38%、純度99%、トリフルオロ酢酸) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 583.3 [M/2 + 1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.25 (br d、J = 7.3 Hz、1H)、8.14 - 8.01 (m、1H)、7.85 - 7.63 (m、1H)、7.52 - 7.32 (m、5H)、6.91 - 6.66 (m、4H)、6.30 (br d、J = 16.4 Hz、1H)、5.83 (br d、J = 10.3 Hz、1H)、5.51 (br d、J = 7.2 Hz、1H)、4.67 - 4.58 (m、1H)、4.28 (br s、2H)、4.16 - 3.51 (m、26H)、3.16 - 3.03 (m、1H)、2.97 (s、2H)、2.86 (br s、1H)、2.75 - 2.65 (m、3H)、2.46 - 2.07 (m、4H)、1.95 - 1.61 (m、6H)、1.51 (d、J = 7.0 Hz、3H)、1.31 - 1.06 (m、5H)。

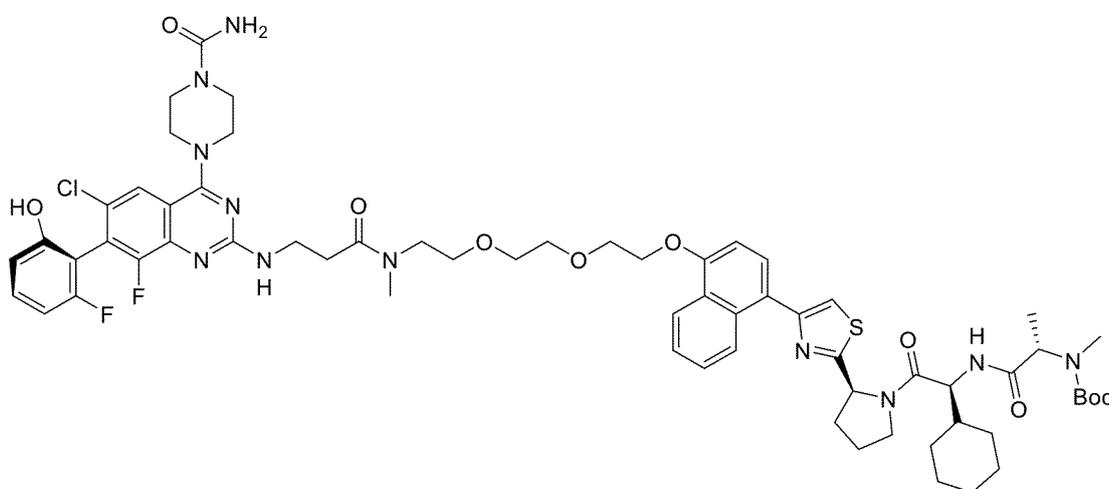
【2026】

4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - ((2 - (2 - (2 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミド (例示的な化合物287) の例示的な合成

工程1: tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

【2027】

【化645】



【2028】

ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (60.45 mg、78.91 μmol、1当量)、(

S) - 3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) プロパン酸 (40 mg、78.91 μmol 、1 当量) および N - エチル - N - イソプロピルプロパン - 2 - アミン (40.80 mg、315.65 μmol 、54.98 μL 、4 当量) の混合物に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (211.33 mg、157.83 μmol 、2.0 eq) 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 (30.26 mg、157.83 μmol 、2 当量) を一度に添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で洗浄し、酢酸エチル (30 mL \times 3) で抽出し、次いで、有機相を真空中で濃縮した。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (二酸化ケイ素、酢酸エチル : メタノール = 40 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (60 mg、40.16 μmol 、収率 51%、純度 84%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1254.8 [M+1]⁺。

10

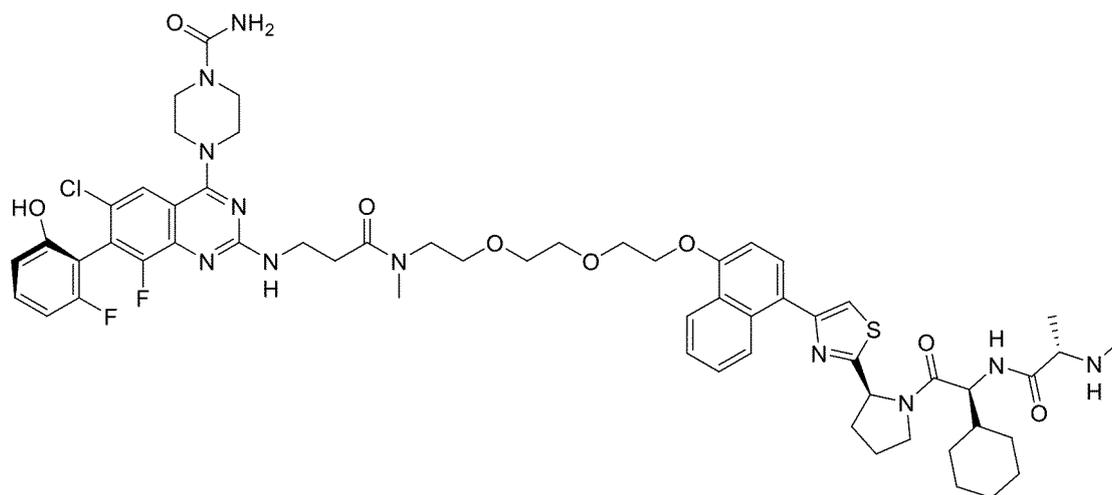
【2029】

工程 2 : 4 - (6 - クロロ - 2 - ((3 - ((2 - (2 - (2 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - ((S) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド) アセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) (メチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキサミドの調製

20

【2030】

【化646】



30

40

【2031】

tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - カルバモイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (50 mg、39.84 μmol 、1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g、13.51 mmol、1000 μL 、338.97 当量) を添加した。混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取 H

50

PLCで精製した。化合物4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(4-(2-(S)-1-(S)-2-シクロヘキシル-2-(S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド(8.7mg、6.58 μ mol、収率16%、純度96%、トリフルオロ酢酸)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1176.5 [M+23]⁺; ¹H-NMR(400MHz、CD₃OD) 8.27(br d、J=8.0Hz、1H)、8.09(d、J=8.4Hz、1H)、7.81-7.67(m、1H)、7.50-7.37(m、5H)、6.88-6.76(m、3H)、5.55(br d、J=8.0Hz、1H)、4.65(d、J=6.8Hz、1H)、4.31(br s、2H)、4.06-3.58(m、25H)、2.99(s、2H)、2.89(br s、1H)、2.70(s、3H)、2.47(br s、1H)、2.29(br d、J=6.4Hz、2H)、2.17(br s、1H)、1.96-1.62(m、7H)、1.53(d、J=6.8Hz、3H)、1.37-1.10(m、6H)。

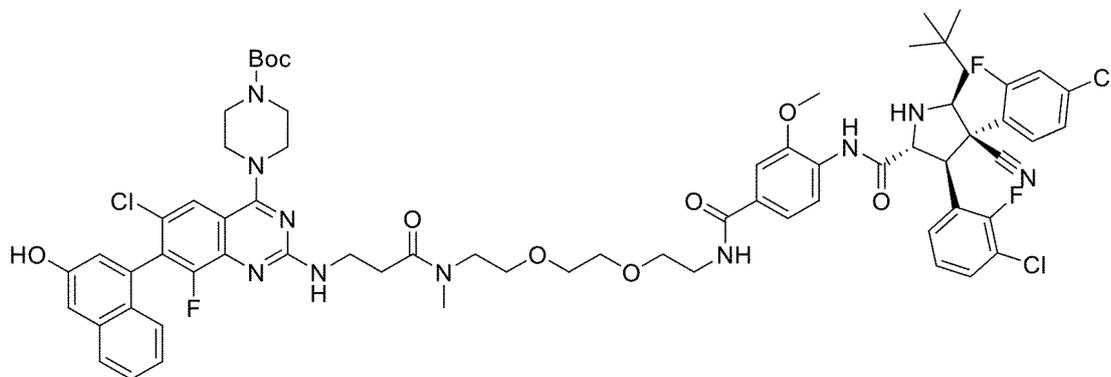
【2032】

(2R, 3S, 4R, 5S)-N-(4-(2-(2-(2-(3-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物302)の例示的な合成

工程1: tert-ブチル 4-(6-クロロ-2-((1-(4-(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-11-メチル-1, 12-ジオキソ-5, 8-ジオキサ-2, 11-ジアザテトラデカン-14-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2033】

【化647】



【2034】

N,N-ジメチルホルムアミド(8mL)中の(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)-N-[2-メトキシ-4-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エチルカルバモイル]フェニル]ピロリジン-2-カルボキサミド(140mg、0.16mmol、1当量、トリフルオロ酢酸塩)および3-[[4-(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)-

10

20

30

40

50

6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (95 mg、0.16 mmol、1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (32 mg、0.24 mmol、1.5 当量)、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 (46 mg、0.24 mmol、1.5 当量)、および N - ジイソプロピルエチルアミン (103 mg、0.80 mmol、0.14 mL、5 当量) を添加した。混合物を 20 で 15 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) で希釈し、酢酸エチル (25 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL × 2) およびブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) により精製した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、0.11 mmol、収率 70%) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1339.4 [M + 1]⁺。

10

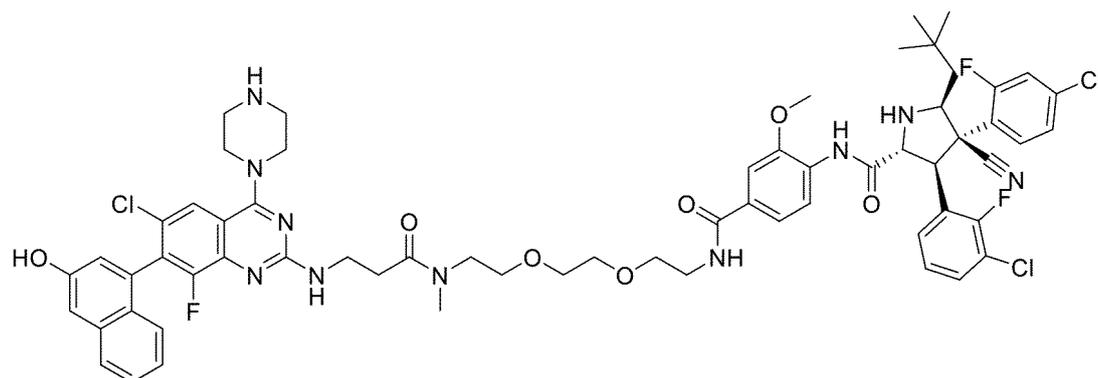
【 2035 】

工程 2 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

20

【 2036 】

【 化 6 4 8 】



30

【 2037 】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg、0.11 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フ

40

50

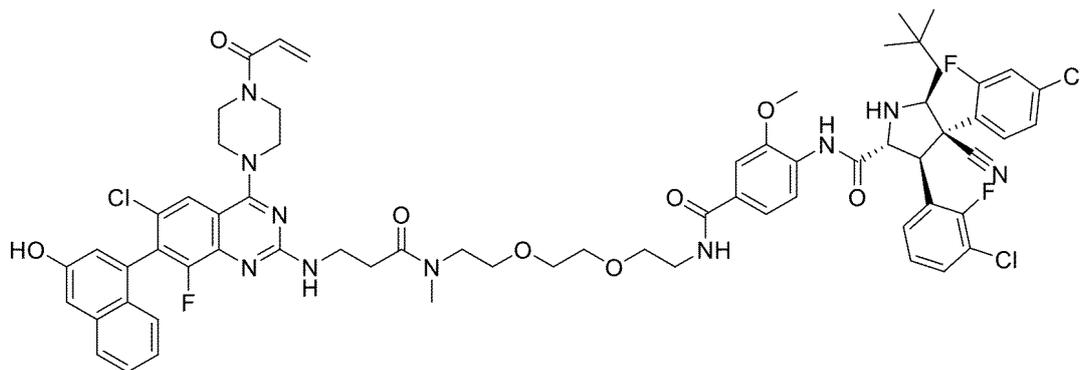
エニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1239.4 [M+1]⁺。

【2038】

工程3 : (2R, 3S, 4R, 5S) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパノアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2039】

【化649】



【2040】

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、0.11 mmol、1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (118 mg、1.11 mmol、0.13 mL、10 当量) の混合物に、ジクロロメタン (2 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (10 mg、0.11 mmol、0.009 mL、1 当量) を窒素雰囲気下、-78 で添加した。混合物を -78 で 0.5 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。それをジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。(2R, 3S, 4R, 5S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (40.1 mg、0.03 mmol、収率 27%、純度 97%) をオフホワイト色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1293.3 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.39 (s、1H)、9.99 (s、1H)、8.45 - 8.42 (m、1H)、8.30 - 8.29 (m、2H)、7.79 - 7.77 (m、2H)、7.74 - 7.71 (m、1H)、7.58 - 7.48 (m、5H)、7.41 - 7.34 (m、4H)、7.26 (s、1H)、7.25 - 7.21 (m、2H)、7.04 (s、1H)、6.86 - 6.80 (m、1H)、6.18 - 6.14 (m

、1 H)、5.73 - 5.71 (m, 1 H)、4.59 (s, 2 H)、4.27 - 4.41 (m, 1 H)、3.97 - 3.90 (m, 4 H)、3.80 - 3.71 (m, 10 H)、3.52 - 3.45 (m, 12 H)、2.98 - 2.79 (m, 3 H)、2.62 - 2.60 (m, 1 H)、1.66 - 1.60 (m, 1 H)、1.28 - 1.24 (m, 1 H)、0.96 (s, 9 H)。

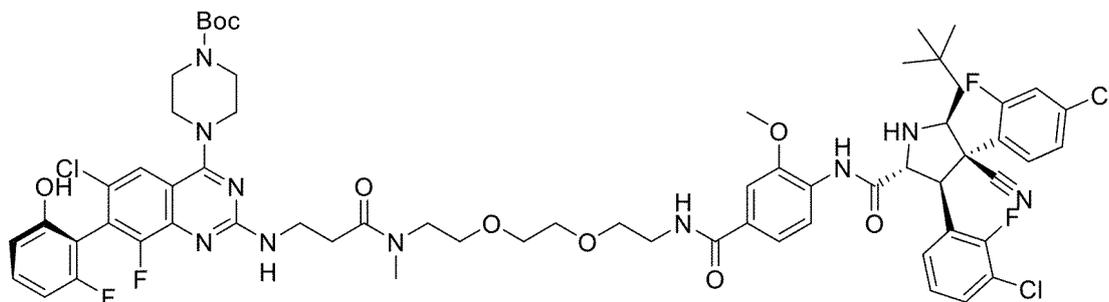
【2041】

(2R, 3S, 4R, 5S) - N - (4 - (2 - (2 - (2 - (3 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - N - メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 319) の例示的な合成

工程1: tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((1 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシフェニル) - 11 - メチル - 1, 12 - ジオキソ - 5, 8 - ジオキサ - 2, 11 - ジアザテトラデカン - 14 - イル)アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - ((S) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2042】

【化650】



【2043】

N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - [2 - メトキシ - 4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エチルカルバモイル]フェニル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (175 mg, 0.2 mmol, 1当量、トリフルオロ酢酸塩) および 4 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル)キナゾリン - 2 - イル]ブタン酸 (112 mg, 0.2 mmol, 1当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg, 0.40 mmol, 2当量)、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 (76 mg, 0.40 mmol, 2当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (129 mg, 1.00 mmol, 0.17 mL, 5当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (25 mL) で希釈した。次いで、これを酢酸エチル (25 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL x 2) およびブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン:メタノール = 10:1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [[(2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2

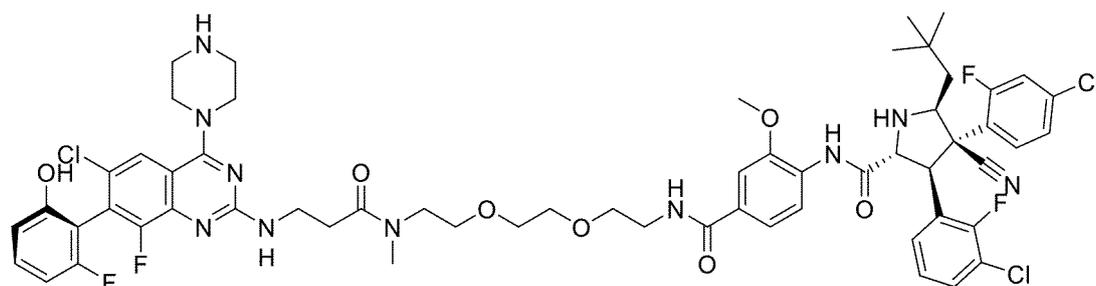
-カルボニル]アミノ]-3-メトキシ-ベンゾイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]-3-オキソ-プロピル]アミノ]-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(180mg、0.14mmol、収率68%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1307.4 [M+1]⁺。

【2044】

工程2: (2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(2-(2-(3-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2045】

【化651】



【2046】

ジクロロメタン(5mL)中のtert-ブチル 4-[6-クロロ-2-[[3-[2-[2-[2-[4-[(2R, 3S, 4R, 5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]-3-メトキシ-ベンゾイル]アミノ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]-3-オキソ-プロピル]アミノ]-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(180mg、0.14mmol、1当量)の混合物に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。(2R, 3S, 4R, 5S)-N-[4-[2-[2-[2-[3-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシ-フェニル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノイル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エチルカルバモイル]-2-メトキシ-フェニル]-3-(3-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロ-フェニル)-4-シアノ-5-(2,2-ジメチルプロピル)ピロリジン-2-カルボキサミド(180mg、トリフルオロ酢酸塩)を淡黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1207.3 [M+1]⁺。

【2047】

工程3: (2R, 3S, 4R, 5S)-N-(4-(2-(2-(2-(3-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2048】

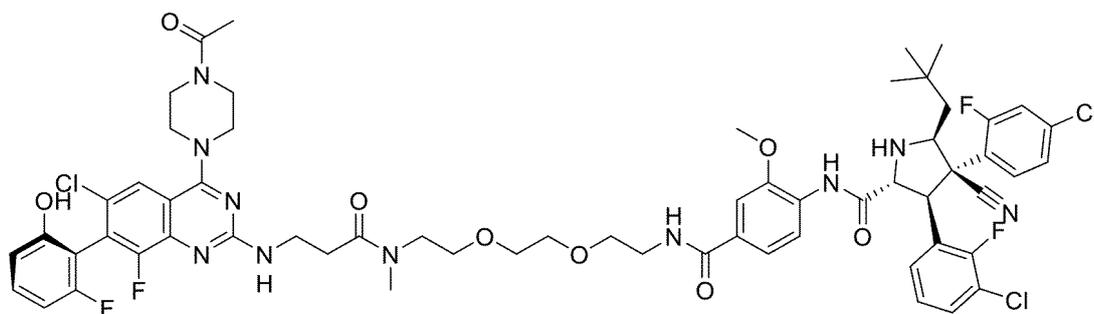
10

20

30

40

【化 6 5 2】



10

【2049】

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパノイル - メチル - アミノ]エトキシ]エトキシ]エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg, 0.07 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (73 mg, 0.68 mmol, 0.08 mL, 10 当量) の混合物に、ジクロロメタン (5 mL) 中の塩化アセチル (5 mg, 0.07 mmol, 0.004 mL, 1 当量) を、窒素雰囲気下、-78 で添加した。混合物を -78 で 20 分間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。次いで、それをジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物 (2R, 3S, 4R, 5S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパノイル - メチル - アミノ]エトキシ]エトキシ]エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (51.1 mg, 0.04 mmol, 収率 59%、純度 99%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 1249.3 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.49 - 10.39 (m, 2H), 8.48 - 8.44 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 8.01 (m, 2H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.58 - 7.45 (m, 4H), 7.38 - 7.33 (m, 4H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 3H), 3.96 - 3.90 (m, 7H), 3.55 - 3.37 (m, 17H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.04 - 2.03 (m, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。

20

30

40

【2050】

(2R, 3S, 4R, 5S) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((R) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - N - メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 320) の例示的な合成

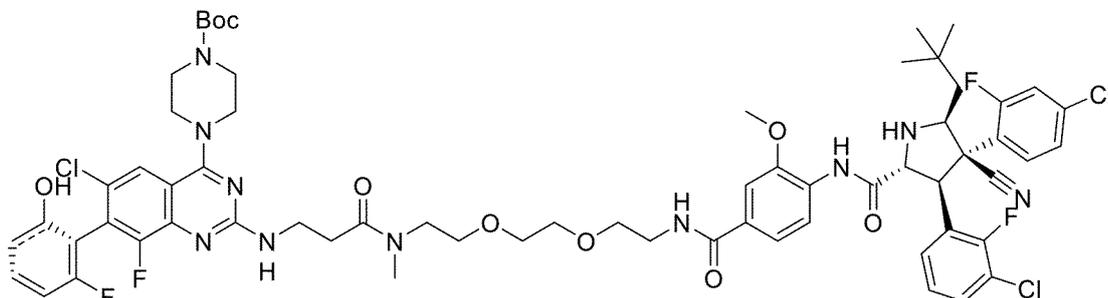
工程 1: tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - ((1 - (4 - ((2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フ

50

ルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシフェニル) - 11 - メチル - 1, 12 - ジオキソ - 5, 8 - ジオキサ - 2, 11 - ジアザテトラデカン - 14 - イル) アミノ) - 8 - フルオロ - 7 - ((R) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2051】

【化653】



10

【2052】

N, N - ジメチルホルムアミド (8 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - [2 - メトキシ - 4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] フェニル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (175 mg, 0.20 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 4 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] ブタン酸 (112 mg, 0.20 mmol, 1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (54 mg, 0.40 μmol, 2 当量)、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 (76 mg, 0.40 mmol, 2 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (129 mg, 1.00 mmol, 0.17 mL, 5 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) で希釈した。次いで、これを酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL × 2) およびブライン (30 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [[(2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (140 mg, 0.11 mmol, 収率 53%) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1307.4 [M + 1]⁺。

20

30

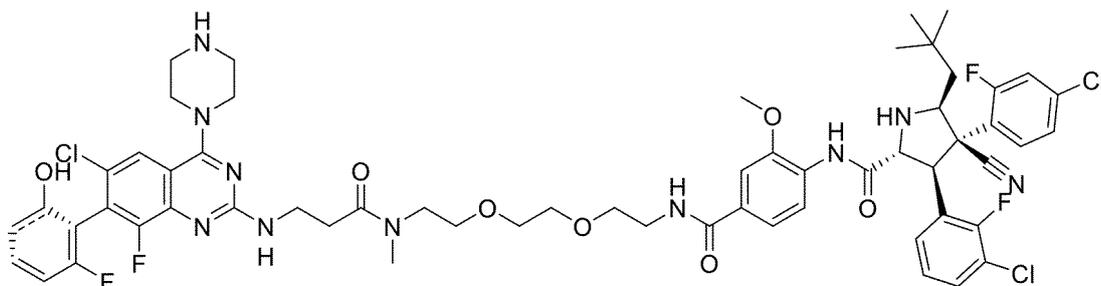
40

【2053】

工程 2 : (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((R) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2054】

【化 6 5 4】



【 2 0 5 5 】

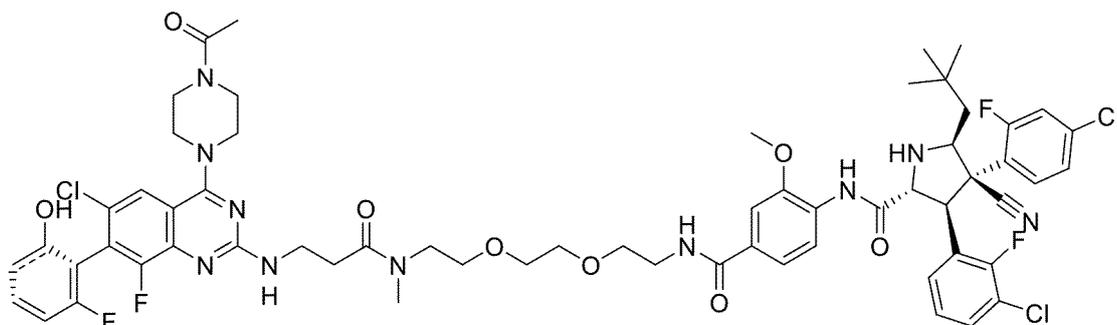
ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキシ - プロピル] アミノ] - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (140 mg、0.11 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加した。混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。 (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (140 mg、トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1207.4 [M + 1]⁺。

【 2 0 5 6 】

工程 3 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - ((R) - 2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 0 5 7 】

【化 6 5 5】



【 2 0 5 8 】

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ

- フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (70 mg, 0.05 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (56 mg, 0.53 mmol, 0.06 mL, 10 当量) の混合物に、ジクロロメタン (5 mL) 中の塩化アセチル (4 mg, 0.05 mmol, 0.004 mL, 1 当量) を、窒素雰囲気下、-78 で添加した。混合物を -78 で 20 分間撹拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。次いで、それをジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物 (2R, 3S, 4R, 5S) - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシ - フェニル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (30.1 mg, 0.02 mmol, 収率 45%, 純度 99%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 1249.4 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.50 - 10.39 (m, 2H), 8.47 - 8.45 (m, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 2H), 7.74 - 7.71 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.40 - 7.32 (m, 4H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.16 - 4.12 (m, 3H), 3.93 - 3.90 (m, 7H), 3.54 - 3.37 (m, 17H), 2.96 - 2.84 (m, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 2.04 - 2.03 (m, 3H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 0.96 (s, 9H)。

10

20

30

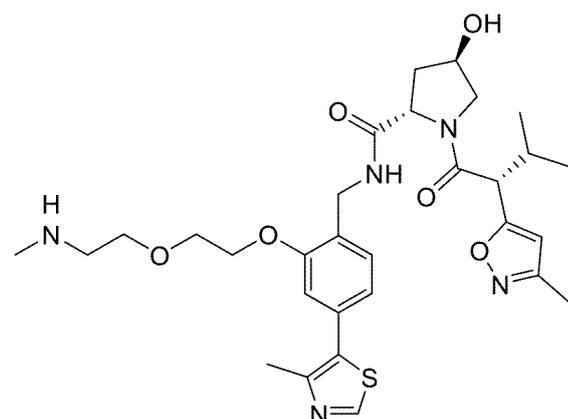
【2059】

(2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 339) の例示的な合成

工程 1: (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - N - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2060】

【化656】



40

【2061】

塩酸 / ジオキサソ (4 M, 10 mL, 3.11 当量) 中の tert - ブチル N - [2 -

50

[2 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (90 mg 、 0 . 12 mmol 、 1 当量) の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を窒素下で25 で0.5時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg 、 0 . 11 mmol 、 収率 91% 、 塩酸塩) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 600 . 4 [M + 1] ⁺。

10

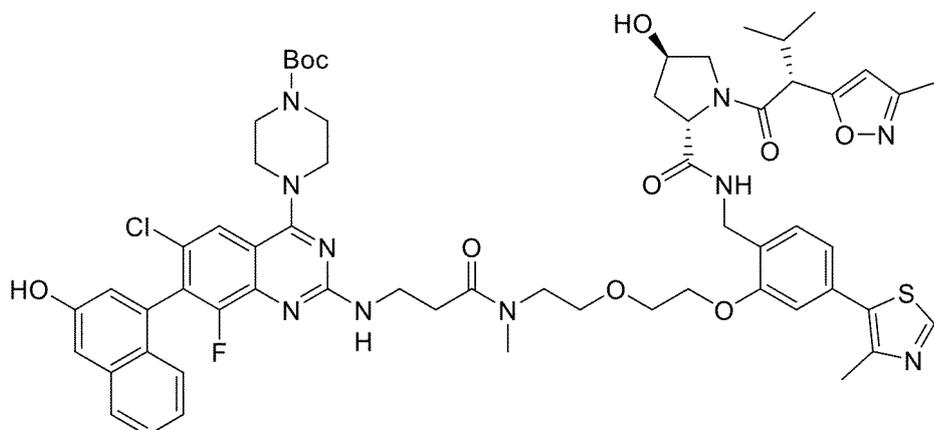
【 2062 】

工程 2 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((3 - ((2 - (2 - (2 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) メチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ) エトキシ) エチル) (メチル) アミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2063 】

【 化 657 】

20



30

【 2064 】

N , N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg 、 0 . 11 mmol 、 1 当量、塩酸塩) 、 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (70 mg 、 0 . 11 mmol 、 1 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (23 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 . 5 当量) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (33 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 . 5 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (61 mg 、 0 . 47 mmol 、 4 当量) の混合物を、脱気し、窒素で3回パージし、次いで、混合物を窒素下で25 で12時間撹拌した。反応混合物を、水 10 mL を添加することによってクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 9% メタノール) によって精製した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチ

40

50

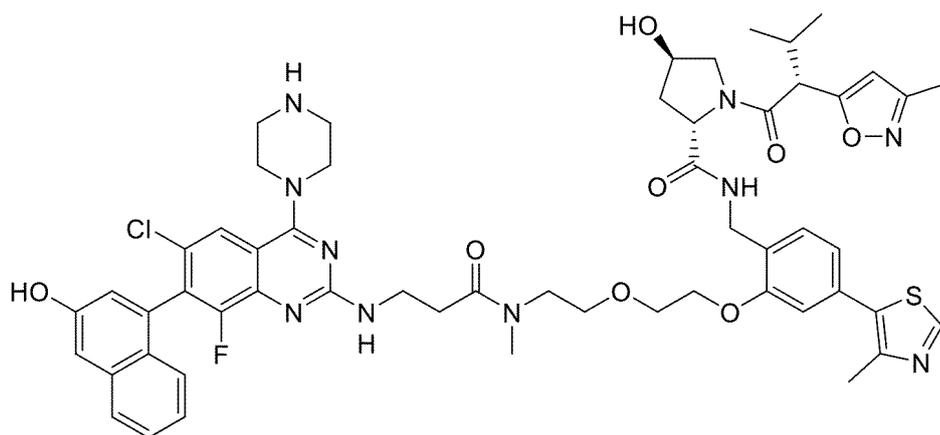
ルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (75 mg、0.06 mmol、収率50%、純度93%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 590.1 [M/2 + 1]⁺。

【2065】

工程3 : (2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2066】

【化658】



【2067】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.06 mmol、1当量) およびトリフルオロ酢酸 (821 mg、7.20 mmol、106.05当量) の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を窒素下で25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、(2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg、0.06 mmol、収率92%、トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。

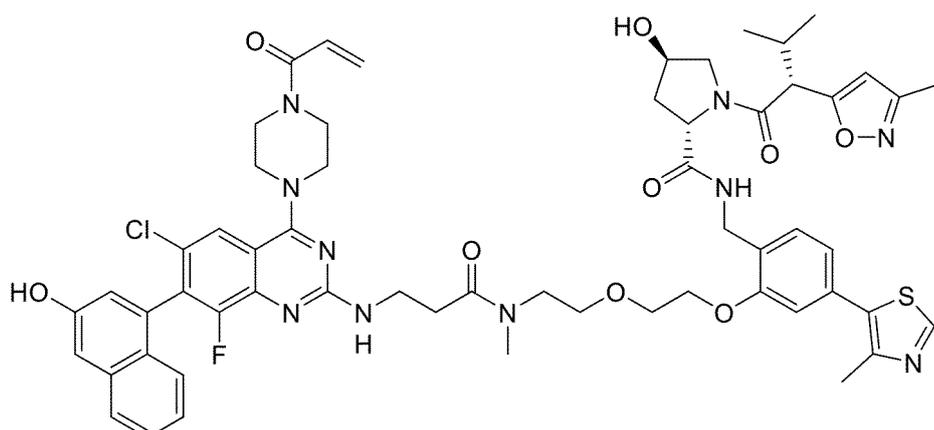
【2068】

工程4 : (2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル)

ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 0 6 9 】

【 化 6 5 9 】



10

【 2 0 7 0 】

(2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg、0.06 mmol、1 当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (67 mg、0.62 mmol、0.073 mL、10 当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (6 mg、0.06 mmol、0.05 mL、1 当量) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を、窒素下、- 78 で滴下した。反応溶液を - 78 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、水 10 mL を添加することによってクエンチし、酢酸エチル (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL x 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (45 mg、0.04 mol、収率 62%、純度 99%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 566.5 [M / 2 + 1] + ; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.98 (br s、1H)、8.97 (s、1H)、8.30 - 8.21 (m、1H)、7.79 (br d、J = 7.9 Hz、2H)、7.52 - 7.34 (m、1H)、7.32 - 6.94 (m、8H)、6.89 - 6.79 (m、1H)、6.24 - 6.14 (m、2H)、5.74 (br d、J = 10.6 Hz、1H)、5.11 (br s、1H)、4.55 - 4.15 (m、6H)、3.93 - 3.76 (m、11H)、3.66 - 3.49 (m、6H)、3.03 - 2.70 (m、4H)、2.65 - 2.55 (m、4H)、2.47 - 2.39 (m、3H)、2.30 - 2.03 (m、1H)、2.15 - 2.12 (m、2H)、2.07 - 2.00 (m、1H)、1.91 (br dd、J = 5.1、7.6 Hz、1H)、0.97 (d、J = 6.6 Hz、2H)、0.80 (d、J = 6.7 Hz、2H)、0.68 (br d、J = 6.5 Hz、1H)、0.56 (br d、J = 6.4 Hz、1H)。

20

30

40

【 2 0 7 1 】

(2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イ

50

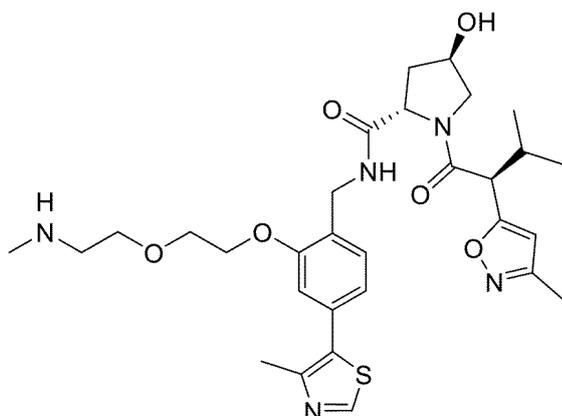
ル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物340)の例示的な合成

工程1:(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-N-(2-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2072】

【化660】

10



20

【2073】

塩酸/ジオキサソ(4M、10mL、311当量)中のtert-ブチルN-[2-[2-[2-[[[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]エチル]-N-メチル-カルバメート(90mg、0.12mmol、1当量)の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで混合物を窒素下で25で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-[[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1-[(2S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(75mg、0.11mmol、収率91%、塩酸塩)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI)m/z:600.4[M+1]⁺。

30

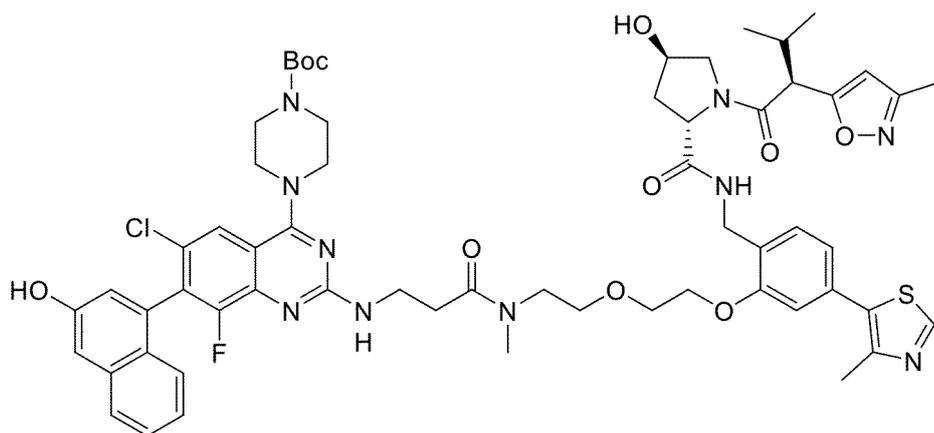
【2074】

工程2:tert-ブチル4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((3-((2-(2-(2-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【2075】

【化661】



10

【2076】

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg 、 0 . 11 mmol 、 1 当量、塩酸塩) 、 3 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (70 mg 、 0 . 11 mmol 、 1 当量) 、 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (23 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 . 5 当量) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (33 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 . 5 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (61 mg 、 0 . 47 mmol 、 4 当量) の混合物を、脱気し、窒素で 3 回バージし、次いで、混合物を窒素下で 25 °C で 12 時間攪拌した。反応混合物を、水 10 mL を添加することによってクエンチし、酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL × 3 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 9 % メタノール) によって精製した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (75 mg 、 0 . 06 mmol 、 収率 50 % 、 純度 93 %) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 590 . 4 [M / 2 + 1] ⁺。

20

30

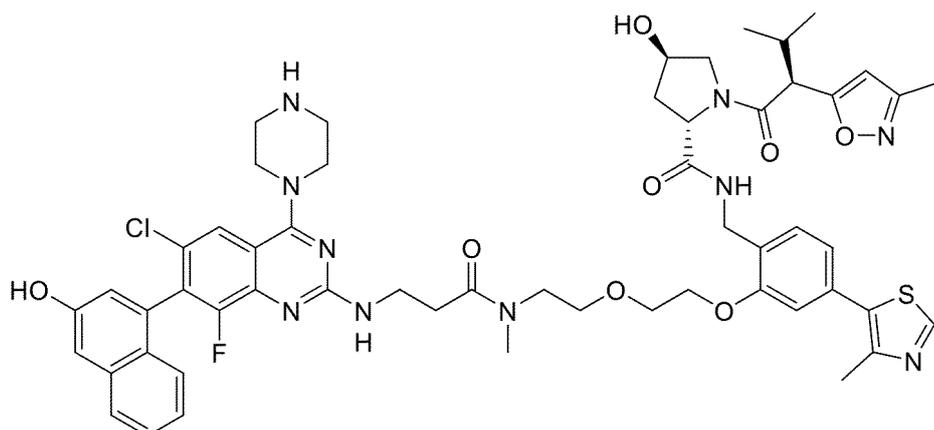
【2077】

工程 3 : (2 S , 4 R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【2078】

【化 6 6 2】



10

【2079】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[3 - [2 - [2 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシルレート (80 mg 、 0 . 06 mmol 、 1 当量) およびトリフルオロ酢酸 (821 mg 、 7 . 20 mmol 、 106 . 05 当量) の混合物を脱気し、窒素で 3 回パージし、次いで混合物を窒素下で 25 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 (2 S , 4 R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg 、 0 . 06 mmol 、 収率 92 % 、 トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。

20

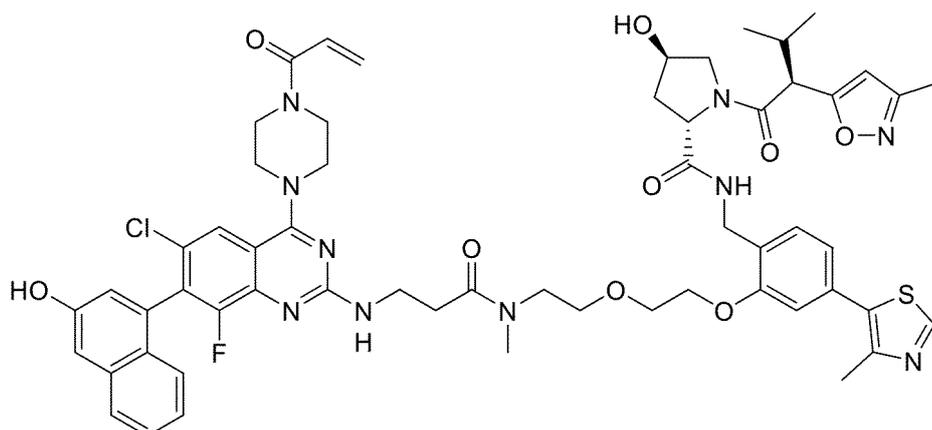
30

【2080】

工程 4 : (2 S , 4 R) - N - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2081】

【化 6 6 3】



10

【 2 0 8 2 】

(2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (75 mg、0.06 mmol、1当量、トリフルオロ酢酸塩) および 2, 6 - ルチジン (67 mg、0.62 mmol、73 μ L、10当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (6 mg、0.06 mmol、5.13 μ L、1当量) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を、窒素下、-78 で滴下した。反応溶液を -78 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を、水 10 mL を添加することによってクエンチし、酢酸エチル (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL \times 3 回) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (33.7 mg、0.03 mmol、収率 47%、純度 99%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 566.3 [M / 2 + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.01 (br s、1H)、8.97 (s、1H)、8.33 (br s、1H)、7.79 (br d、J = 6.0 Hz、2H)、7.46 - 7.38 (m、1H)、7.34 (br d、J = 7.8 Hz、1H)、7.29 - 7.17 (m、4H)、7.11 - 6.95 (m、3H)、6.84 (br dd、J = 10.5、16.7 Hz、1H)、6.24 - 6.14 (m、2H)、5.74 (br d、J = 10.6 Hz、1H)、5.08 (br s、1H)、4.48 - 4.12 (m、6H)、3.88 - 3.72 (m、12H)、3.60 - 3.50 (m、5H)、3.22 - 2.83 (m、4H)、2.71 - 2.57 (m、3H)、2.47 - 2.41 (m、3H)、2.30 - 2.27 (m、1H)、2.25 - 2.19 (m、2H)、2.15 - 2.09 (m、1H)、2.07 - 1.99 (m、1H)、1.97 - 1.84 (m、1H)、0.99 - 0.88 (m、3H)、0.81 - 0.72 (m、3H)。

20

30

40

【 2 0 8 3 】

(2S, 4R) - 1 - ((2S, E) - 2 - (tert - ブチル) - 17 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4, 17 - ジオキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザヘプタデカ - 15 - エノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4

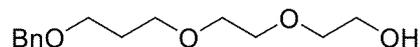
50

- メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 374) の例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) プロポキシ) エトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【 2084 】

【 化 664 】



【 2085 】

メタノール (70 mL) 中の 2 - [2 - [2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) エトキシ] エトキシ] テトラヒドロピラン (6.3 g、18.61 mmol、1 当量) の混合物に、パラ - トルエンスルホン酸 (641 mg、3.72 mmol、0.2 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 4 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。化合物 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) エトキシ] エタノール (3.9 g、15.33 mmol、収率 82%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.35 - 7.28 (m、5 H)、4.51 (s、2 H)、3.72 - 3.71 (m、2 H)、3.62 - 3.60 (m、2 H)、3.59 - 3.56、(m、6 H)、1.94 - 1.86 (m、2 H)。

10

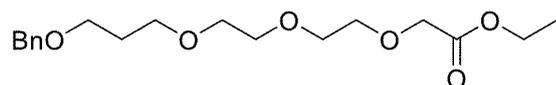
【 2086 】

工程 2 : エチル 1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - オエートの調製

20

【 2087 】

【 化 665 】



【 2088 】

ジクロロメタン (50 mL) 中の 2 - [2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) エトキシ] エタノール (4.5 g、17.69 mmol、1 当量) および酢酸ロジウム (391 mg、0.88 mmol、0.05 当量) の混合物に、ジクロロメタン (10 mL) 中の 2 - ジアゾ酢酸エチル (12.11 g、106.16 mmol、6 当量) を窒素雰囲気下で 0 で滴下した。混合物を窒素雰囲気下で、20 で 12 時間撹拌した。混合物を酢酸 (1 mL) でクエンチした。次いで、ブライン (40 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 エチル 2 - [2 - [2 - (3 - ベンジルオキシプロポキシ) エトキシ] エトキシ] アセテート (3.6 g、10.58 mmol、収率 59%) を淡黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.34 - 7.27 (m、5 H)、4.51 (s、2 H)、4.22 - 4.20 (m、2 H)、4.14 (s、2 H)、3.78 - 3.70 (m、4 H)、3.59 - 3.58 (m、2 H)、3.57 - 3.56 (m、6 H)、1.93 - 1.85 (m、2 H)、1.30 - 1.28 (m、3 H)。

30

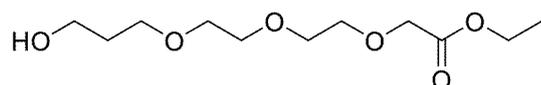
40

【 2089 】

工程 3 : エチル 2 - (2 - (2 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) エトキシ) エトキシ) アセテートの調製

【 2090 】

【 化 666 】



50

【2091】

エタノール(40 mL)中のエチル 2-[2-[2-(3-ベンジルオキシプロポキシ)エトキシ]エトキシ]アセテート(3.6 g、10.58 mmol、1当量)の混合物に、活性炭上パラジウム触媒(0.4 g、純度10%)を窒素雰囲気下で添加した。混合物を脱気し、水素で3回再充填した。混合分厚を、水素雰囲気(50 psi)下で、50 で12時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。エチル 2-[2-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エトキシ]エトキシ]アセテート(2.7 g)を褐色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 4.19-4.11(m、2H)、3.74(s、2H)、3.72-3.69(m、4H)、3.65-3.60(m、8H)、1.82-1.86(m、2H)、1.25(t、J=7.2 Hz、3H)。

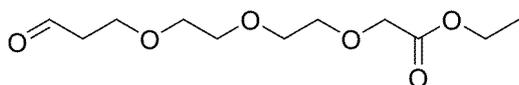
10

【2092】

工程4：エチル 2-(2-(2-(3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)アセテートの調製

【2093】

【化667】



【2094】

ジクロロメタン(30 mL)中のエチル 2-[2-[2-(3-ヒドロキシプロポキシ)エトキシ]エトキシ]アセテート(2.7 g、10.79 mmol、1当量)の混合物に、デスマーチンヨージナン(6.86 g、16.18 mmol、5.01 mL、1.5当量)を0 で添加した。混合物を20 で0.5時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を飽和重炭酸ナトリウム溶液(30 mL×2)およびブライン(30 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、圧力下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=3：1~1：1)によって精製した。化合物エチル 2-[2-[2-(3-オキソプロポキシ)エトキシ]エトキシ]アセテート(2.5 g、10.07 mmol、収率93%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 9.77(s、1H)、4.20-4.18(m、2H)、4.12(s、2H)、3.82-3.79(m、2H)、3.71-3.69(m、4H)、3.67-3.61(m、4H)、2.66(t、J=6.0 Hz、2H)、1.25(t、J=3.6 Hz、3H)。

20

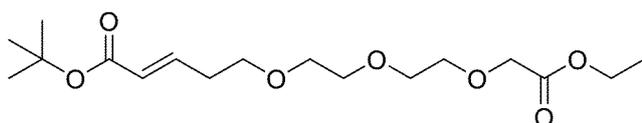
30

【2095】

工程5：tert-ブチル(E)-5-(2-(2-(2-エトキシ-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノエートの調製

【2096】

【化668】



40

【2097】

ジクロロメタン(25 mL)中のエチル 2-[2-[2-(3-オキソプロポキシ)エトキシ]エトキシ]アセテート(2.5 g、10.07 mmol、1当量)およびtert-ブチル 2-(トリフェニル-ホスファニリデン)アセテート(3.79 g、10.07 mmol、1当量)の混合物を、20 で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー(石油エーテル：酢酸エチル=6：1~4：1)によって精製した。化合物tert-ブチル(E)-5-[2-[2-(2-エトキシ-2-オキソ-エトキシ)エトキシ]エトキシ]ペンタ-2-エノエ

50

ト (2 . 4 8 g 、 7 . 1 6 m m o l 、 収率 7 1 %) を無色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) 6 . 8 8 - 6 . 8 0 (m 、 1 H) 、 5 . 8 2 - 5 . 7 8 (m 、 1 H) 、 4 . 2 6 - 4 . 2 3 (m 、 2 H) 、 4 . 2 1 (s 、 2 H) 、 3 . 7 3 - 3 . 7 1 (m 、 4 H) 、 3 . 6 4 - 3 . 6 0 (m 、 2 H) 、 3 . 5 9 - 3 . 5 6 (m 、 4 H) 、 2 . 4 9 - 2 . 4 4 (m 、 2 H) 、 1 . 4 7 (s 、 9 H) 、 1 . 3 0 - 1 . 2 6 (m 、 3 H) 。

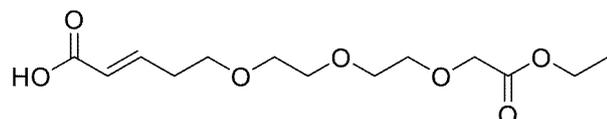
【 2 0 9 8 】

工程 6 : (E) - 4 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 - テトラオキサヘプタデカ - 1 5 - エン - 1 7 - 酸の調製

【 2 0 9 9 】

10

【 化 6 6 9 】



【 2 1 0 0 】

ジクロロメタン (1 5 m L) 中の tert - ブチル (E) - 5 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] ペンタ - 2 - エノエート (1 . 0 g 、 2 . 8 9 m m o l 、 1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (3 . 0 0 m L) を添加した。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。 (E) - 5 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] ペンタ - 2 - エン酸 (1 . 4 g) を無色油状物として得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) 7 . 1 8 - 7 . 1 1 (m 、 1 H) 、 5 . 9 6 - 5 . 9 2 (m 、 1 H) 、 4 . 2 5 - 4 . 2 3 (m 、 2 H) 、 4 . 1 6 (s 、 2 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 6 9 (m 、 6 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 6 4 (m 、 4 H) 、 2 . 5 8 - 2 . 5 3 (m 、 2 H) 、 1 . 2 9 (t 、 $J = 7 . 2 \text{ Hz}$ 、 3 H) 。

20

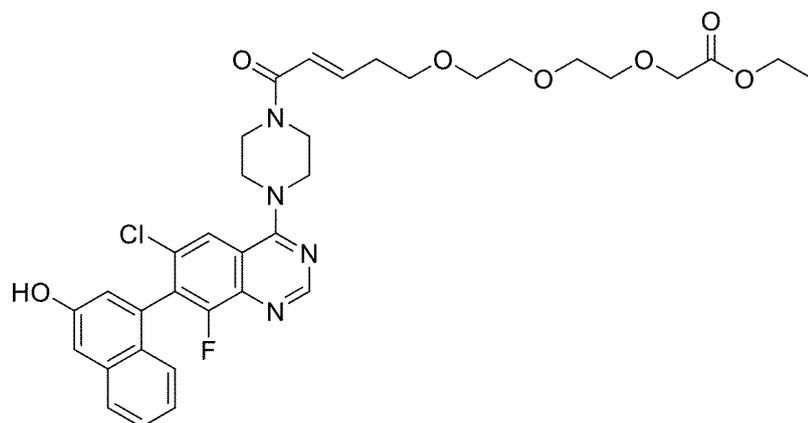
【 2 1 0 1 】

工程 7 : エチル (E) - 2 - (2 - (2 - ((5 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 5 - オキソペンタ - 3 - エン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) アセテートの調製

30

【 2 1 0 2 】

【 化 6 7 0 】



40

【 2 1 0 3 】

N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 中の (E) - 5 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] ペンタ - 2 - エン酸 (1 5 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l 、 1 当量) および 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 7 - イル) ナフタレン - 2 - オール (2 0 2 m g 、 0 . 4 5 m m o

50

1、1.17当量、塩酸塩)の混合物に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(78mg、0.58mmol、1.5当量)、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(111mg、0.58mmol、1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(250mg、1.94mmol、0.33mL、5当量)を添加した。混合物を20で12時間撹拌した。混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(25mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(30mL×2)およびブライン(30mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製した。エチル 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-ペンタ-3-エノキシ]エトキシ]エトキシ]アセテート(120mg、0.17mmol、収率45%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:681.3[M+1]⁺。

10

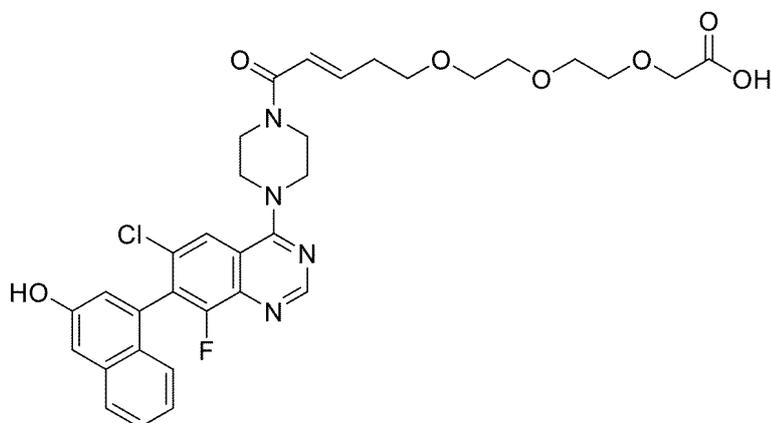
【2104】

工程8:(E)-2-(2-(2-(5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)酢酸の調製

【2105】

【化671】

20



30

【2106】

テトラヒドロフラン(5mL)中のエチル 2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-ペンタ-3-エノキシ]エトキシ]エトキシ]アセテート(120mg、0.17mmol、1当量)の混合物に、水(1mL)中の水酸化リチウム-水和物(22mg、0.52mmol、3当量)を添加した。混合物を0で20分間撹拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(15mL×2)で抽出した。次いで、塩化水素溶液(1M)を用い、水相をpH約5に調整した。混合物を酢酸エチル(10mL×2)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。化合物2-[2-[2-[(E)-5-[4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル]-5-オキソ-ペンタ-3-エノキシ]エトキシ]エトキシ]酢酸(110mg)を淡黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z:653.3[M+1]⁺。

40

【2107】

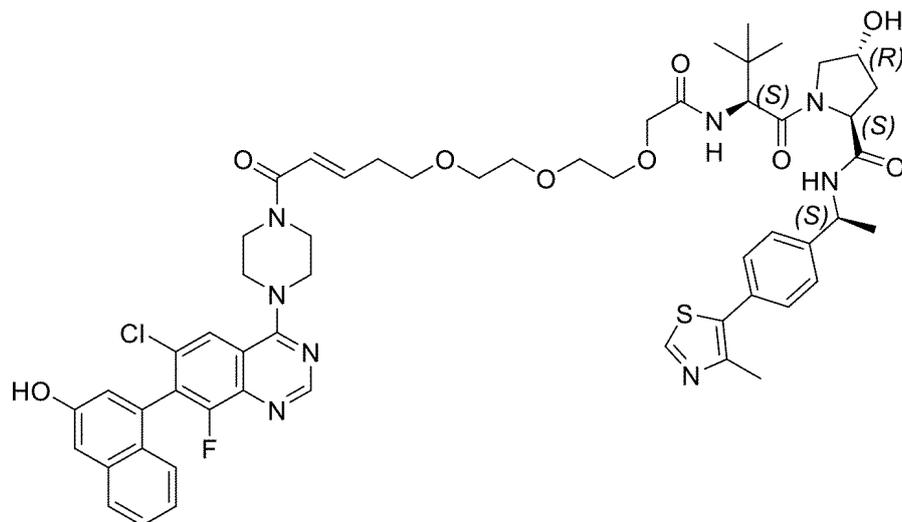
工程9:(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-17-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,17-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザヘプタデカ-15-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(

50

4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 1 0 8 】

【 化 6 7 2 】



10

【 2 1 0 9 】

N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の 2 - [2 - [2 - [(E) - 5 - [4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 3 - エノキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (110 mg, 0.17 mmol, 1 当量) および (2 S, 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (81 mg, 0.17 mmol, 1 当量、塩酸塩) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol, 1.5 当量)、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 (48 mg, 0.25 mmol, 1.5 当量) および N - ジイソプロピルエチルアミン (65 mg, 0.50 mmol, 0.09 mL, 3 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (15 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL x 2) およびブライン (20 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。 (2 S, 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [(E) - 5 - [4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - イル] - 5 - オキソ - ペンタ - 3 - エノキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (50.8 mg, 0.04 mmol, 収率 27%、純度 99%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1195.4 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.84 (s, 1 H), 8.66 (s, 1 H), 8.08 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.42 - 7.38 (m, 5 H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.25 - 7.20 (m, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 6.90 - 6.86 (m, 1 H), 6.58 - 6.54 (m, 1 H), 5.02 - 4.98 (m, 1 H), 4.56 - 4.54 (m, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.05 - 4.03 (m, 6 H), 3.89 - 3.71 (m, 5 H), 3.69 - 3.64 (m, 12 H), 2.56 - 2.51 (m, 2 H), 2.45 (s, 3 H), 2.18 - 2.16 (m, 1 H), 1.99 - 1.95 (m, 1 H), 1.50 - 1.46 (m, 3 H), 1.04 (s, 9 H)。

20

30

40

50

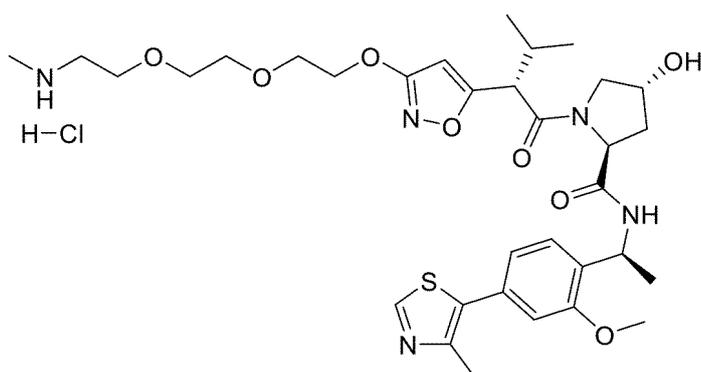
【2110】

(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 386) の例示的な合成

工程 1 : (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド塩酸塩の調製

【2111】

【化673】



【2112】

ジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [5 - [(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] イソオキサゾール - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (100 mg、0.13 mmol、1.0 当量) の溶液に、塩酸 / ジオキサソ (4 M、2 mL、61.91 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。所望の化合物 (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサゾール - 5 - イル] ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、HCl) を無色油状物として得た。

【2113】

工程 2 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2114】

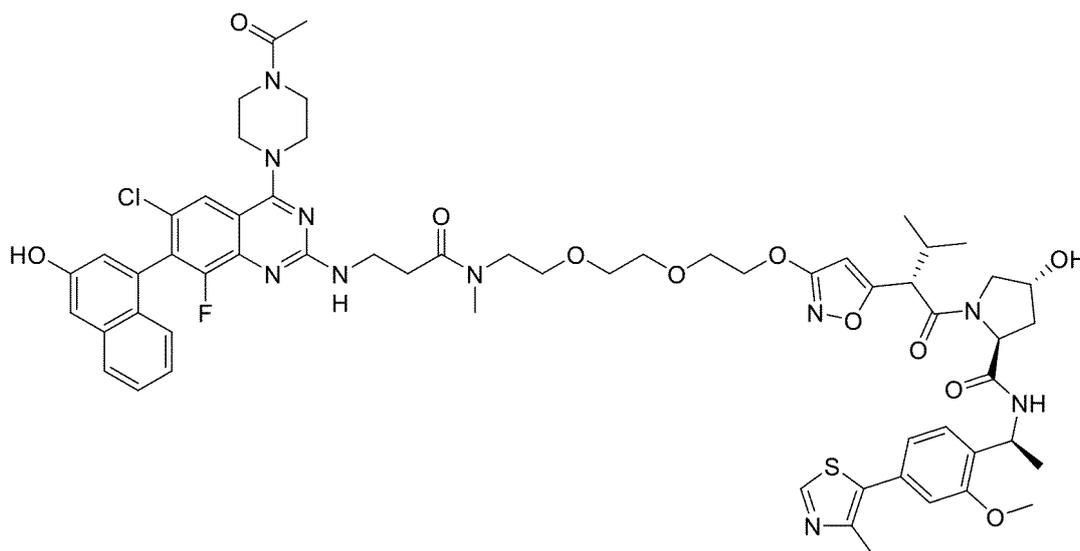
10

20

30

40

【化 6 7 4】



10

【 2 1 1 5】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 -
 メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 -
 [3 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサ
 ザール - 5 - イル] ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、0.13
 mmol、1.0 当量、HCl) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、ジイソプロ
 ピルエチルアミン (50 mg、0.4 mmol、3.0 当量) を添加した。混合物を 20
 で 10 分間攪拌した。次いで、3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) -
 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イ
 ル] アミノ] プロパン酸 (68 mg、0.13 mmol、1.0 当量) および 1 - ヒドロ
 キシベンゾトリアゾール (34 mg、0.25 mmol、2.0 当量) を混合物に添加し
 、20 で 10 分間攪拌した。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボ
 ジイミド塩酸塩 (48 mg、0.25 mmol、2.0 当量) を混合物に添加し、20
 で 40 分間攪拌した。混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL) で抽
 出し、次いで、濃縮した。残渣を半分取逆相によって精製した。(2S, 4R) - 1 - [
 (2S) - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1
 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリ
 ン - 2 - イル] アミノ] プロパニル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]
 イソオキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 -
 メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド
 (26 mg、0.021 mmol、収率 17%、純度 100%) をオフホワイト色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 119
 3.3 [M + 1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.01 -
 8.96 (m、1 H)、8.29 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.81 - 7.73 (m、2 H)、7.41 (br s、1 H)、7.28 - 6.96 (m、9 H)、6.08
 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、5.12 (t、J = 7.2 Hz、1 H)、4.46 - 4.09 (m、4 H)、3.90 - 3.80 (m、4 H)、3.78 - 3.61 (m、12
 H)、3.50 (d、J = 18.8 Hz、10 H)、3.04 - 2.96 (m、2 H)、2.80 (br s、2 H)、2.25 (d、J = 6.4 Hz、2 H)、2.10 - 1.96 (m、5 H)、1.78 (d、J = 6.8 Hz、1 H)、1.38 (d、J = 6.8
 Hz、1 H)、1.26 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、1.00 - 0.72 (m、8 H)。

20

30

40

【 2 1 1 6】

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

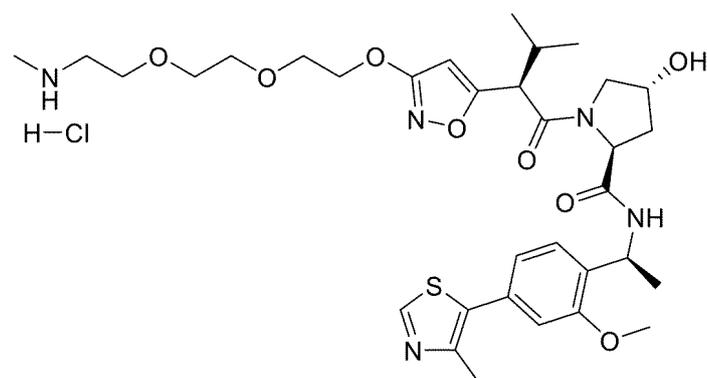
50

- アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 387) の例示的な合成

工程 1 : ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (メチルアミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド 塩酸塩の調製

【2117】

【化675】



【2118】

ジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [5 - [(1R) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] イソオキサゾール - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (100 mg、0.13 mmol、1.0 当量) の溶液に、塩酸 / ジオキサソ (4 M、2 mL、61.91 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。所望の化合物 ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサゾール - 5 - イル] ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、HCl) を無色油状物として得た。

【2119】

工程 2 : ((2S, 4R) - 1 - ((2R) - 2 - (3 - (2 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2120】

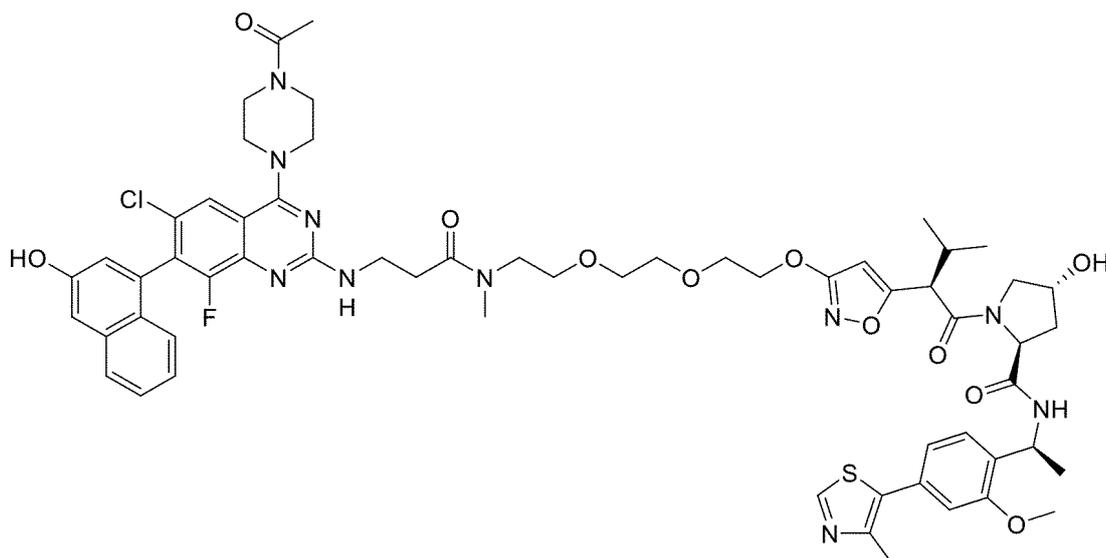
10

20

30

40

【化 6 7 6】



10

【 2 1 2 1】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 -
 メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 -
 [3 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] イソオキサ
 ザール - 5 - イル] ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、0.13
 mmol、1.0 当量、HCl) のジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、ジイソプロ
 ピルエチルアミン (50 mg、0.4 mmol、3.0 当量) を添加した。混合物を 20
 で 10 分間攪拌した。次いで、3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) -
 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イ
 ル] アミノ] プロパン酸 (71 mg、0.13 mmol、1.0 当量) および 1 - ヒドロ
 キシベンゾトリアゾール (36.10 mg、0.26 mmol、2.0 当量) を混合物に
 添加し、20 で 10 分間攪拌した。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチル
 カルボジイミド塩酸塩 (51 mg、0.26 mmol、2.0 当量) を混合物に添加し、
 20 で 40 分間攪拌した。混合物を水 (2 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL
) で抽出し、次いで、濃縮した。残渣を半分取逆相によって精製した。(2S, 4R) -
 1 - [(2R) - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジ
 ン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キ
 ナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパニル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エト
 キシ] イソオキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N
 - [(1S) - 1 - [2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル
] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (45 mg、0.035 mmol、収率 26
 %、純度 95 %) をオフホワイト色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1
 193.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.0
 1 - 8.96 (m、1 H)、8.29 (d、J = 7.2 Hz、1 H)、7.81 - 7.7
 3 (m、2 H)、7.41 (br s、1 H)、7.28 - 6.96 (m、9 H)、6.
 08 (d、J = 5.2 Hz、1 H)、5.12 (t、J = 7.2 Hz、1 H)、4.46
 - 4.09 (m、4 H)、3.90 - 3.80 (m、4 H)、3.78 - 3.61 (m、
 12 H)、3.50 (d、J = 18.8 Hz、10 H)、3.04 - 2.96 (m、2 H)、
 2.80 (br s、2 H)、2.25 (d、J = 6.4 Hz、2 H)、2.10 -
 1.96 (m、5 H)、1.78 (d、J = 6.8 Hz、1 H)、1.38 (d、J = 6.
 8 Hz、1 H)、1.26 (d、J = 6.8 Hz、3 H)、1.00 - 0.72 (m、
 8 H)。

20

30

40

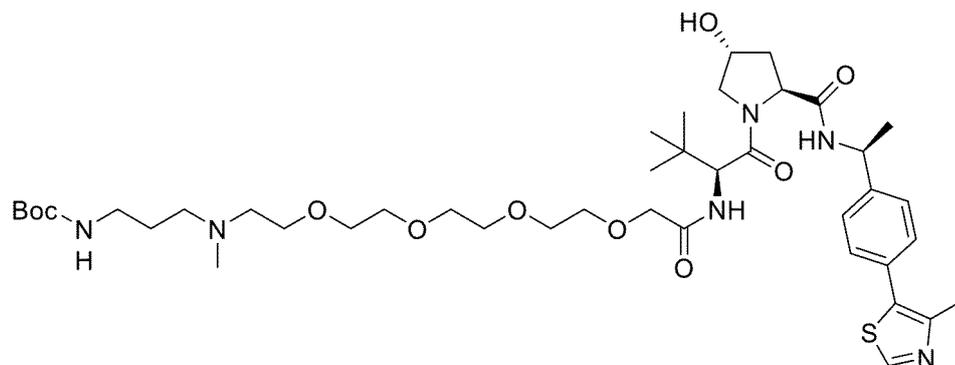
【 2 1 2 2】

(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 21 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1

50

-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物396)の例示的な合成

工程1: tert-ブチル((S)-20-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,21,21-トリメチル-18-オキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4,19-ジアザドコシル)カルバメートの調製
【2123】
【化677】



【2124】

イソプロパノール(3mL)が入ったマイクロ波チューブに、(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[[2-[2-[2-[2-[2-(メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(260mg、0.36mmol、1.00当量、塩酸塩)、tert-ブチル N-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]プロピル]カルバメート(140mg、0.16mmol、収率46%)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 849.5[M+1]⁺。

【2125】

工程2: (2S,4R)-1-((S)-21-アミノ-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2126】

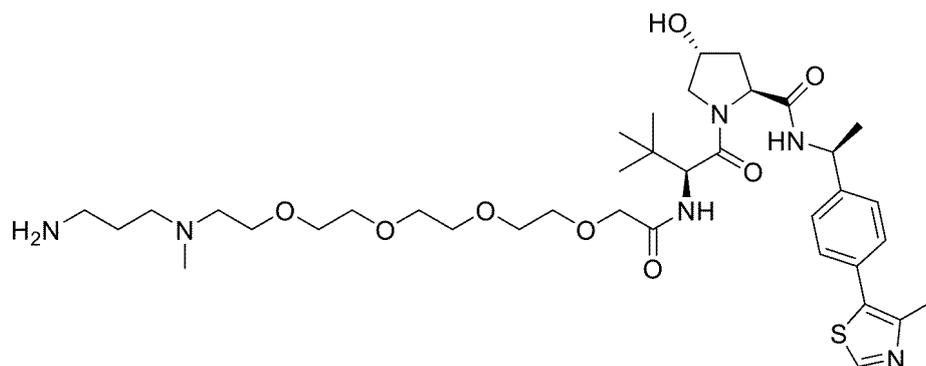
10

20

30

40

【化678】



10

【2127】

tert - ブチル N - [3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] プロピル] カルバメート (1 4 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のジクロロメタン (3 m L) 溶液に、ジオキササン中の塩酸 (4 M 、 4 m L) を添加した。混合物を 1 5 で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - アミノプロピル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 3 0 m g 、 塩酸塩) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 7 4 9 . 4 [M + 1] ⁺。

20

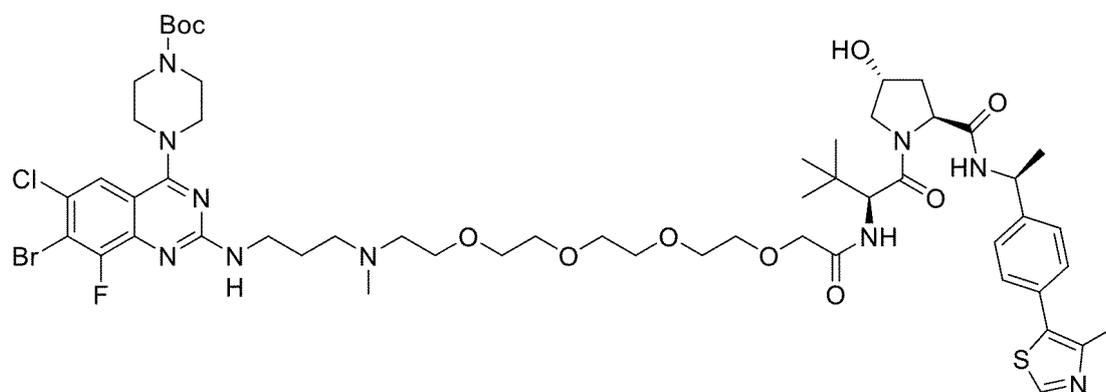
【2128】

工程 3 : tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 2 0 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4 , 2 1 , 2 1 - トリメチル - 1 8 - オキソ - 7 , 1 0 , 1 3 , 1 6 - テトラオキサ - 4 , 1 9 - ジアザドコシル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【2129】

【化679】



40

【2130】

イソプロパノール (5 m L) が入ったマイクロ波チューブに、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - アミノプロピル (メチル) アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール

50

- 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (130 mg、0.16 mmol、1.00 mmol 当量、塩酸塩)、tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 2, 6 - ジクロロ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (88 mg、0.18 mmol、1.15 mmol 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (71 mg、0.55 mmol、0.10 mL、3.46 mL 当量) を採取した。密封したチューブを、マイクロ波下で、115 で3時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー (シリカゲルプレート、メタノール中ジクロロメタン13%) によって精製して、化合物 tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] プロピルアミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (120 mg、0.1 mmol、収率64%、純度100%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 597.5 [M/2 + 1]⁺。

10

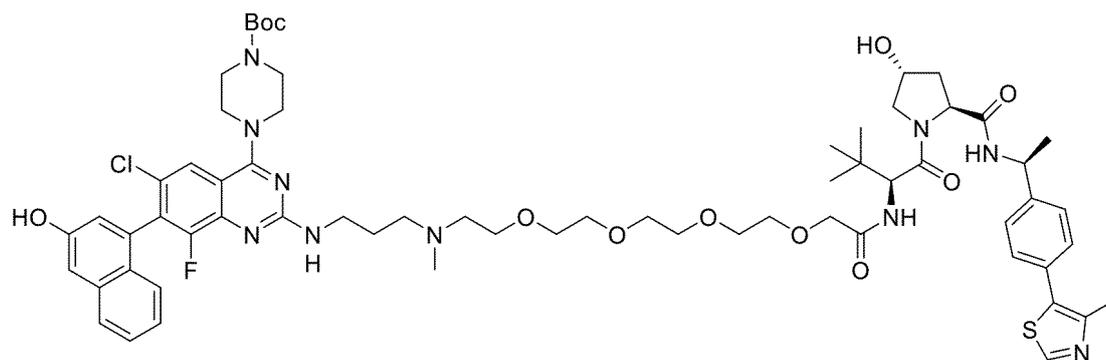
【2131】

工程4 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 20 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 4, 21, 21 - トリメチル - 18 - オキソ - 7, 10, 13, 16 - テトラオキサ - 4, 19 - ジアザドコシル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【2132】

【化680】



30

【2133】

テトラヒドロフラン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [3 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] プロピルアミノ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (120 mg、0.10 mmol、1.00 当量)、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) ナフタレン - 2 - オール (54 mg、0.20 mmol、2.00 当量)、[2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ジシクロヘキシル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピルフェニル) フェニル] ホスフェート ; メタンスルホネート (9 mg、0.01 mmol、0.10 当量) およびリン酸カリウム (H₂O 中 1.5 M、0.20 mL、3 当量) 中の混合物を脱気し、窒素で3回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で60 で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフ

40

50

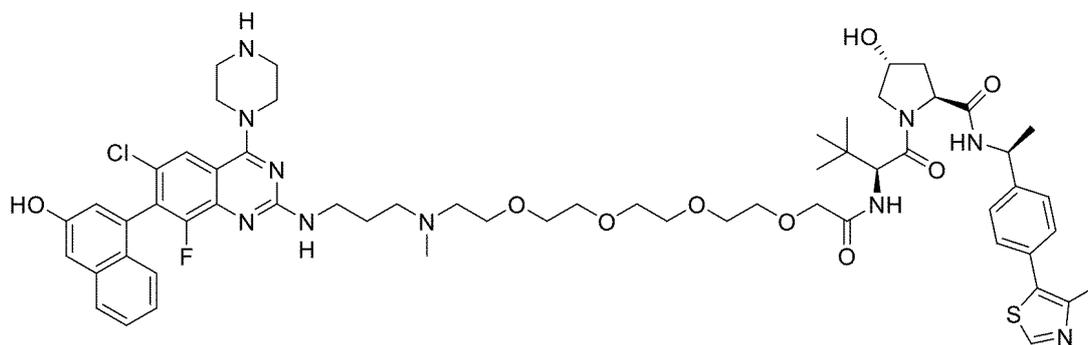
ィー（シリカゲルプレート、メタノール中ジクロロメタン 13%）によって精製して、化合物 *tert*-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]プロピルアミノ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.08 mmol、収率 79%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1255.8 [M+1]⁺。

【2134】

工程 5: (2*S*, 4*R*)-1-((2*S*)-2-(*tert*-ブチル)-21-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2135】

【化681】



【2136】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[3-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1*S*)-1-[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-2-[[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エチル-メチル-アミノ]プロピルアミノ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.08 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ジオキサンの塩酸 (4 M、3 mL) を添加した。得られた混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 (2*S*, 4*R*)-1-[(2*S*)-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[3-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]アミノ]プロピル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1*S*)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (95 mg、塩酸塩) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1155.7 [M+1]⁺。

【2137】

工程 6: (2*S*, 4*R*)-1-((2*S*)-21-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(*tert*-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

20

30

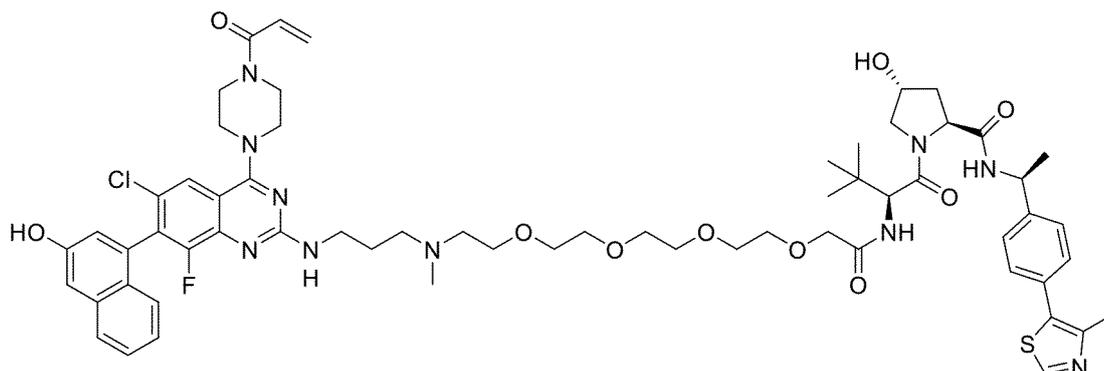
40

50

ル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 1 3 8 】

【 化 6 8 2 】



10

【 2 1 3 9 】

(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロピル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (9 5 m g , 0 . 0 8 m m o l , 1 . 0 0 当量、塩酸塩) および 2 , 6 - ルチジン (1 2 4 m g , 1 . 1 6 m m o l , 0 . 1 4 m L 、 1 5 . 0 0 当量) のジクロロメタン (5 m L) 溶液を - 7 8 °C まで冷却した。次いで、ジクロロメタン (1 m L) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (7 . 0 0 m g , 0 . 0 8 m m o l , 1 . 0 0 当量) を添加した。得られた混合物を - 7 8 °C で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (2 0 m L) でクエンチし、次いで、ジクロロメタン (2 0 m L × 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m L × 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 H P L C により精製して、化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロピル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (3 1 m g , 0 . 0 2 m m o l , 収率 3 0 % , 純度 9 8 % , トリフルオロ酢酸塩) を黄色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 1 2 0 9 . 4 [M + 1] + ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 9 . 5 8 (b r s , 1 H) , 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 8 2 - 8 . 5 6 (m , 1 H) , 8 . 4 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (b r s , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 7 . 5 9 - 7 . 1 8 (m , 9 H) , 7 . 0 7 (s , 1 H) , 6 . 8 2 (d d , J = 1 1 . 2 , 1 6 . 4 H z , 1 H) , 6 . 2 0 (d , J = 1 6 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 7 (d , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 4 . 9 6 - 4 . 8 5 (m , 2 H) , 4 . 5 4 (d , J = 9 . 6 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 8 (s , 1 H) , 4 . 2 4 - 4 . 0 7 (m , 3 H) , 3 . 9 7 - 3 . 6 6 (m , 9 H) , 3 . 6 3 - 3 . 0 9 (m , 2 0 H) , 2 . 8 1 (s , 3 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 2 . 2 1 - 1 . 9 1 (m , 3 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 5 0 - 1 . 3 1 (m , 3 H) , 0 . 9 3 (s , 9 H) 。

20

30

40

【 2 1 4 0 】

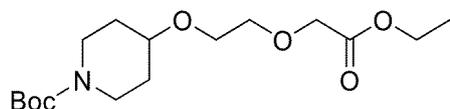
(2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (2 - (2 - ((1 - ((2 R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジ

50

ン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 3 9 8) の例示的な合成工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 1 4 1 】

【 化 6 8 3 】



10

【 2 1 4 2 】

tert - ブチル 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2 g , 8 . 1 5 m m o l , 1 当量) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液に、ジアセトキシロジウム (9 0 m g , 0 . 4 1 m m o l , 0 . 0 5 当量) を添加した。2 - ジアゾ酢酸エチル (2 . 7 9 g , 2 4 . 4 6 m m o l , 3 当量) を 0 で添加し、混合物を 2 5 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 9 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 7 g , 5 . 1 3 m m o l , 収率 6 3 %) を無色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 4 . 2 2 (q , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 4 . 1 6 (s , 2 H) , 3 . 8 3 - 3 . 7 1 (m , 4 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 3 (m , 2 H) , 3 . 5 0 (t t , J = 3 . 9 , 8 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 7 (d d d , J = 3 . 4 , 9 . 5 , 1 3 . 3 H z , 2 H) , 1 . 8 9 - 1 . 7 9 (m , 2 H) , 1 . 5 8 - 1 . 4 8 (m , 2 H) , 1 . 4 6 (s , 9 H) , 1 . 3 2 - 1 . 2 7 (m , 3 H) 。

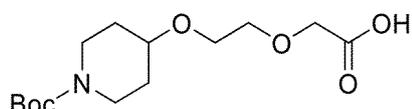
20

【 2 1 4 3 】

工程 2 : 2 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) 酢酸の調製

【 2 1 4 4 】

【 化 6 8 4 】



30

【 2 1 4 5 】

メタノール (3 m L) およびテトラヒドロフラン (3 m L) および水 (3 m L) 中の tert - ブチル 4 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 6 g , 4 . 8 3 m m o l , 1 当量) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (4 0 5 m g , 9 . 6 6 m m o l , 2 当量) を添加した。混合物を 2 5 で 1 時間攪拌した。水 1 0 m L を添加した。混合物を 1 M 塩酸によって pH 3 ~ 4 に調整し、次いで、水相をジクロロメタンおよびメタノール (1 0 : 1 , 3 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。化合物 2 - [2 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] 酢酸 (1 . 2 g , 3 . 9 6 m m o l , 収率 8 2 %) を黄色固体として得た。

40

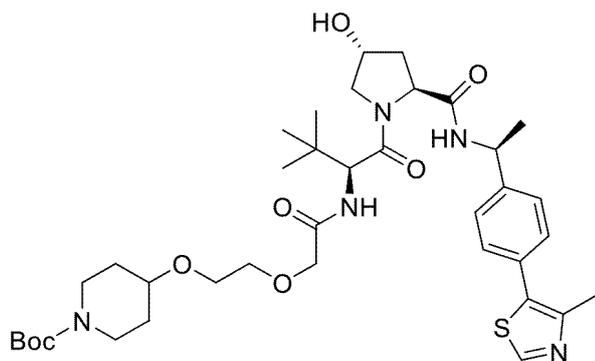
【 2 1 4 6 】

工程 3 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 1 4 7 】

50

【化685】



10

【2148】

2 - [2 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] 酢酸 (410 mg、1.35 mmol、1 当量) および (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (600 mg、1.35 mmol、1 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、ヒドロキシベンゾトリアゾール (274 mg、2.03 mmol、1.50 当量) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (389 mg、2.03 mmol、1.50 当量) および N, N, N - ジイソプロピルエチルアミン (593 mg、4.59 mmol、0.8 mL、3.40 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。水 (50 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (40 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 0 ~ 20 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキシ - エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (690 mg、収率 0.95 mmol、収率 70%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 730.4 [M + 1]⁺。

20

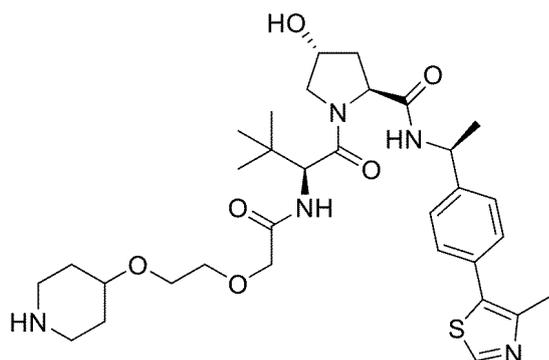
30

【2149】

工程 4 : (2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) アセトアミド) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2150】

【化686】



40

【2151】

塩酸 / ジオキサソ (4.0 M、15 mL、63.47 当量) 中の tert - ブチル 4

50

- [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (690 mg、0.95 mmol、1.00 当量) の混合物を、20 で 1.0 時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣をメタノール (10 mL) およびアセトニトリル (30 mL) で希釈し、溶媒を再び除去し、真空中で乾燥させた。ジクロロメタン (8 mL) およびアセトニトリル (16 mL) の混合物中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (470 mg、705.42 μ mol、1 当量、塩酸塩) および炭酸カリウム (975 mg、7.05 mmol、10.00 当量) の懸濁物を 25 で 1.5 時間撹拌した。懸濁物を、セライトパッドを通して濾過し、ジクロロメタン (15 mL) で洗浄し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥させた。化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (295 mg、0.47 mmol、収率 66%) を淡黄色固体として得た。

10

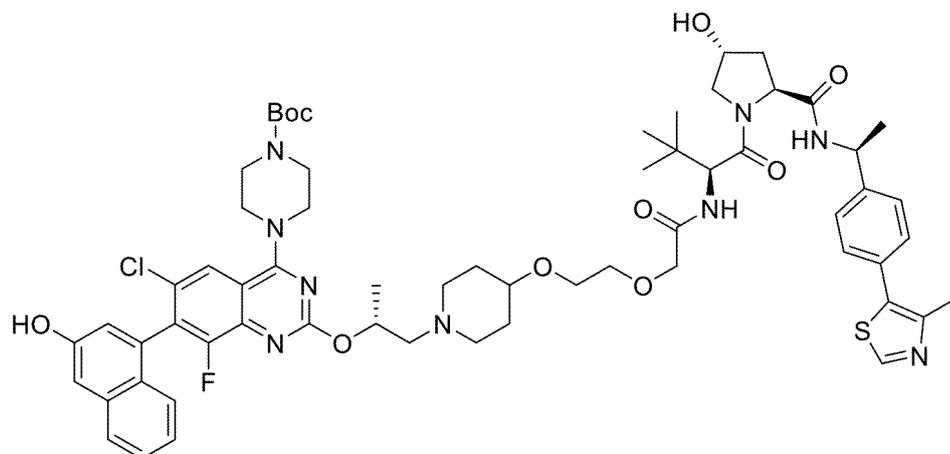
【 2152 】

工程 5 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (4 - (2 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 2153 】

【 化 687 】



30

40

【 2154 】

メタノール (1 mL) およびジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.10 mmol、1 当量) および (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (78 mg、0.12 mmol、1.2 当量) の溶液に、酢酸 (12 mg、0.20 mmol、2 当量) を添加し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (19 mg、0.31 mmol、

50

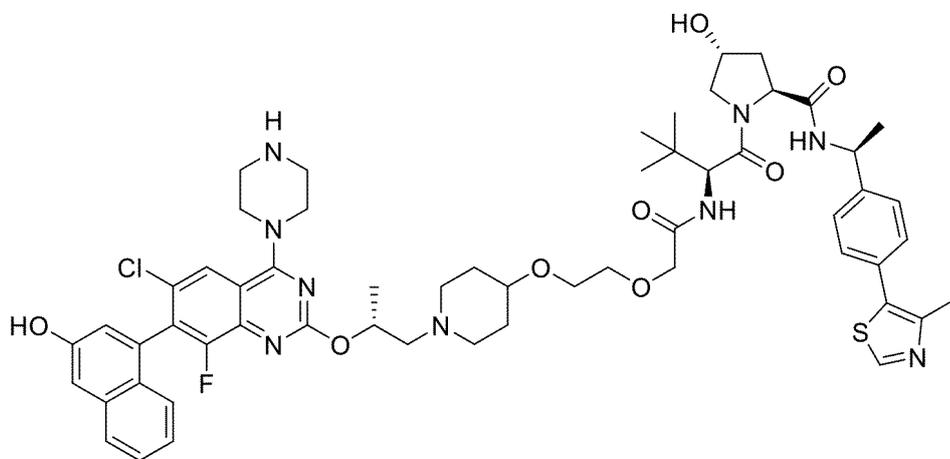
3当量)を0 で添加した。混合物を25 で3時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。混合物を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製して、生成物を得た。化合物tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(63mg)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z:1194.2[M+1]⁺。

【2155】

工程6:(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(1-(2R)-2-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2156】

【化688】



【2157】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(61mg、0.05mmol、1当量)のジクロロメタン(2mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(770mg、6.75mmol、0.5mL、132.28当量)を添加した。混合物を25 で0.5時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。化合物(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]オキシプロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(61mg、0.05mmol、収率99%、トリフルオロ酢酸塩)を黄色油状物として得た。

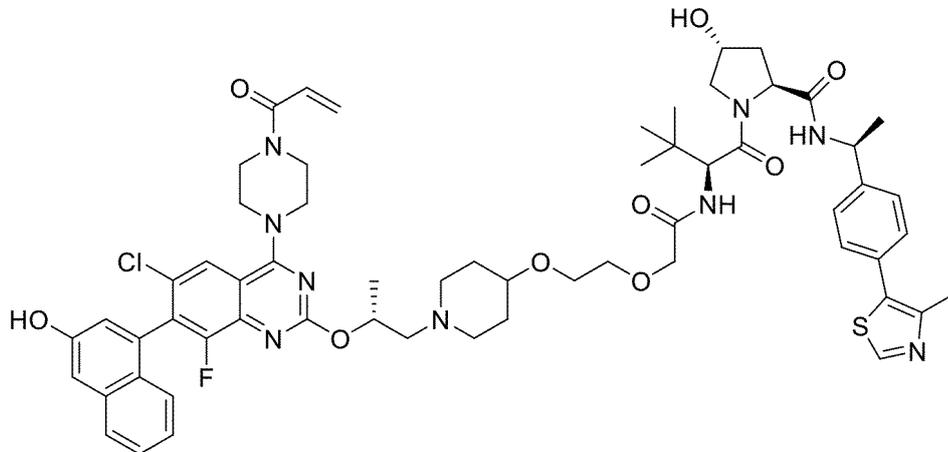
【2158】

工程7:(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(1-(2R)-2-

- ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 1 5 9 】

【 化 6 8 9 】



10

【 2 1 6 0 】

20

(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (6 1 m g 、 0 . 0 5 m m o l 、 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) のジクロロメタン (2 m L) 溶液に、2 , 6 - ルチジン (5 4 m g 、 0 . 5 0 m m o l 、 1 0 当量) を添加し、次いで、ジクロロメタン (4 m L) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (4 m g 、 0 . 0 4 5 m m o l 、 0 . 9 当量) を - 6 5 で添加した。混合物を - 6 5 で 1 0 分間攪拌した。水 (1 0 m L) を添加した。水相をジクロロメタン (1 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮した。残渣を半分取逆相 H P L C によって精製した。次いで、集めた画分を濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去した。溶液を凍結乾燥させた。化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 9 m g 、 0 . 0 2 m m o l 、 収率 3 1 % 、 純度 9 9 % 、 ギ酸塩) を白色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 5 7 4 . 8 [M / 2 + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d ₆) 1 0 . 1 3 - 9 . 8 9 (m 、 1 H) 、 8 . 9 8 (s 、 1 H) 、 8 . 4 1 (b r d 、 J = 7 . 1 H z 、 1 H) 、 8 . 2 6 (s 、 1 H) 、 8 . 0 0 (s 、 1 H) 、 7 . 8 0 (d 、 J = 9 . 2 H z 、 1 H) 、 7 . 4 2 (b r d 、 J = 7 . 0 H z 、 3 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 2 6 (m 、 4 H) 、 7 . 2 1 (b r d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 7 . 0 6 (b r d 、 J = 5 . 4 H z 、 1 H) 、 6 . 8 3 (d d 、 J = 1 0 . 6 、 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 6 . 1 8 (b r d 、 J = 1 6 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 7 4 (b r d 、 J = 1 0 . 6 H z 、 1 H) 、 5 . 3 8 (b r s 、 1 H) 、 5 . 1 2 (b r s 、 1 H) 、 4 . 8 8 (b r d 、 J = 6 . 1 H z 、 1 H) 、 4 . 5 2 (d 、 J = 9 . 9 H z 、 1 H) 、 4 . 4 3 (t 、 J = 8 . 5 H z 、 1 H) 、 4 . 2 7 (b r s 、 1 H) 、 3 . 9 2 (b r d 、 J = 8 . 4 H z 、 6 H) 、 3 . 8 5 (b r s 、 2 H) 、 3 . 7 8 (b r s 、

30

40

50

2 H)、3.54 (br d、J = 14.1 Hz、6 H)、3.46 - 3.40 (m、3 H)、2.77 (br s、2 H)、2.61 (br s、1 H)、2.45 (s、3 H)、2.39 (br s、1 H)、2.15 (br s、2 H)、2.02 (br d、J = 8.6 Hz、1 H)、1.77 (br s、3 H)、1.35 (br d、J = 6.5 Hz、3 H)、1.30 (br d、J = 6.1 Hz、3 H)、0.90 (br s、9 H)。

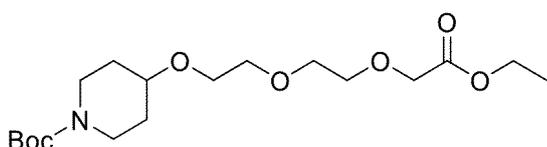
【2161】

(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 399) の例示的な合成
工程 1: tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

10

【2162】

【化690】



20

【2163】

tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、3.46 mmol、1 当量) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に、ジアセトキシロジウム (38 mg、0.17 mmol、0.05 当量) を窒素下で 0 で一度に添加し、次いで 2 - ジアゾ酢酸エチル (2.37 g、20.73 mmol、6 当量) を添加し、25 で 16 時間攪拌した。混合物を酢酸 (4 mL) によってゆっくりクエンチし、水 (20 mL) を添加した。水相をジクロロメタン (15 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL x 3) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (700 mg、1.86 mmol、収率 54%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 4.22 - 4.16 (m、4 H)、3.71 - 3.67 (m、10 H)、3.60 - 3.56 (m、1 H)、3.31 - 3.13 (m、2 H)、1.81 - 1.61 (m、2 H)、1.50 - 1.47 (m、2 H)、1.47 (s、9 H)、1.27 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

30

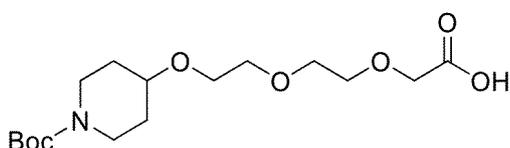
【2164】

工程 2: 2 - (2 - (2 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) 酢酸の調製

40

【2165】

【化691】



【2166】

テトラヒドロフラン (2 mL)、メタノール (2 mL) および水 (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (700 mg、1.86 mmol、1 当量) の

50

溶液に、水酸化リチウム水和物 (235 mg、5.59 mmol、3当量) を添加し、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。塩酸溶液 (1 M) を混合物に添加して、pH を約 3 ~ 4 に調整した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 2 - [2 - [2 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (460 mg、1.32 mmol、収率 71%) を無色油状物として得た。

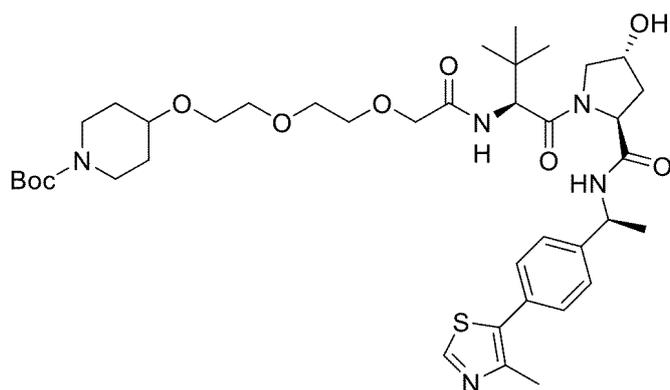
【2167】

工程 3: tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (2 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

10

【2168】

【化692】



20

【2169】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (600 mg、1.35 mmol、1当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、2 - [2 - [2 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (469 mg、1.35 mmol、1当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (274 mg、2.02 mmol、1.5当量)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (388 mg、2.02 mmol、1.5当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (593 mg、4.59 mmol、3.4当量) を添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、ジクロロメタン:メタノール = 50:1 ~ 5:1) によって精製した。残渣を半分取逆相 HPLC によってさらに精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (777 mg、1.00 mmol、収率 74%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 774.4 [M + 1]⁺。

30

40

【2170】

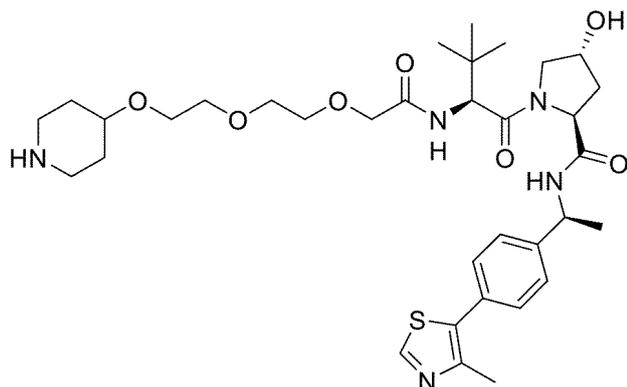
工程 4: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (2 - (2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) ブタノイル) - 4

50

- ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 1 7 1 】

【 化 6 9 3 】



10

【 2 1 7 2 】

tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.10 mmol、1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、塩酸 / ジオキサソ (4 M、0.8 mL、30.96 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (73 mg、0.10 mmol、収率 99 %、塩酸塩) を淡黄色固体として得た。

20

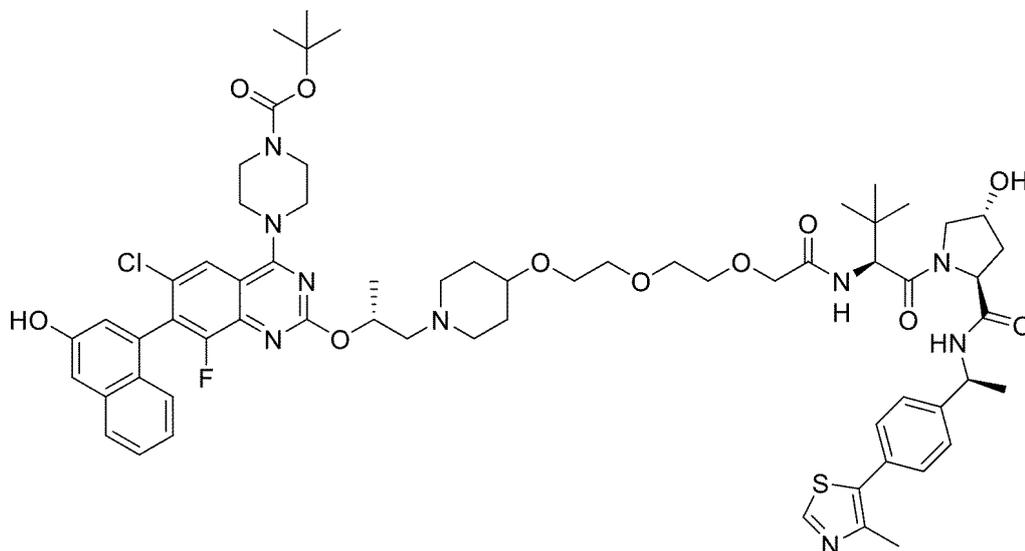
【 2 1 7 3 】

工程 5 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【 2 1 7 4 】

【化 6 9 4】



10

【 2 1 7 5】

メタノール (1 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (73 mg, 0.10 mmol, 1 当量、塩酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (25 mg, 0.31 mmol, 3 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 20 分間攪拌した。tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg, 0.10 mmol, 1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液を添加し、続いて酢酸 (12 mg, 0.21 mmol, 2 当量) を添加した。反応混合物を 0 まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (6 mg, 0.41 mmol, 4 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 14 時間攪拌した。ジクロロメタン (20 mL) および水 (20 mL) を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 10% メタノール) によって精製して、tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [(1R) - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ピペリジル] - 1 - メチル - エトキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (63 mg, 0.05 mmol, 収率 46%、純度 94%) を無色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1238.6 [M + 1]⁺。

20

30

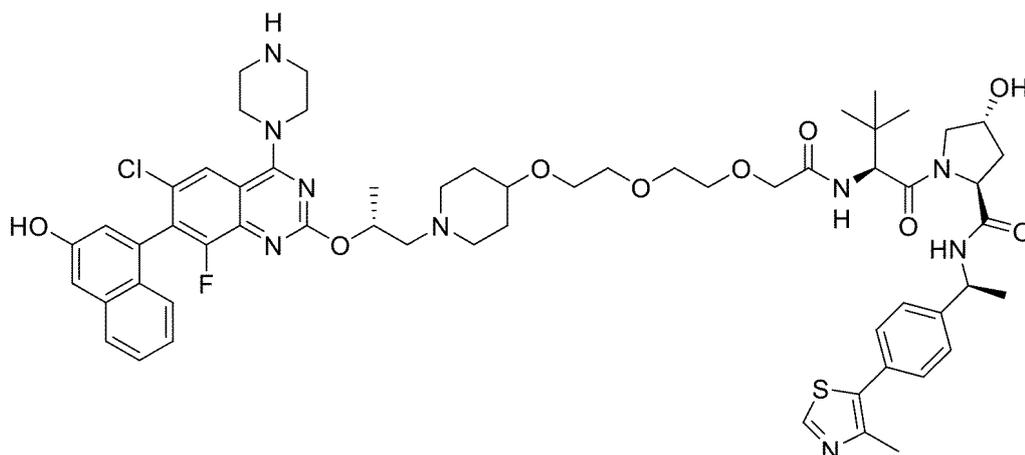
40

【 2 1 7 6】

工程 6 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 1 7 7】

【化695】



10

【2178】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキシ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシルレート (63 mg、0.05 mmol、1当量) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (7.70 g、67.53 mmol、5 mL、1327.98当量) を添加した。反応混合物を 25 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、(2S,4R)-1-[(2S)-2-[[2-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル-キナゾリン-2-イル]オキシプロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (63.7 mg、0.05 mmol、収率 100%、トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色ガム状物として得た。

20

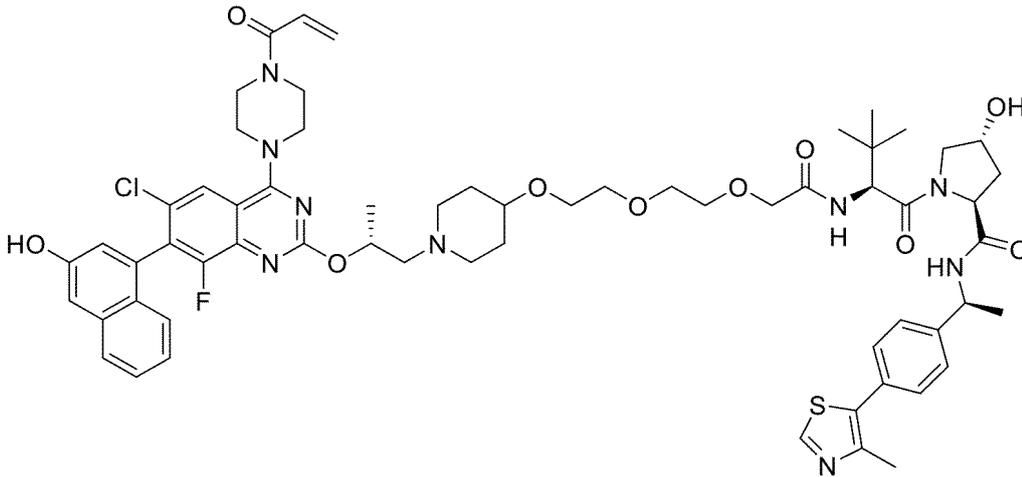
30

【2179】

工程 7: (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-(1-(2R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2180】

【化696】



10

20

30

40

50

【2181】

N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) およびジクロロメタン (5 mL) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (63 mg、0.05 mmol、1当量、トリフルオロ酢酸塩) の溶液に、2, 6 - ルチジン (184 mg、1.72 mmol、0.2 mL、34.15当量) を添加した。反応混合物を - 65 °C まで冷却し、次いで、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (4 mg、0.05 mmol、0.9当量) のジクロロメタン (0.36 mL) 溶液。反応混合物を - 65 °C で10分間攪拌した。ジクロロメタン (30 mL) および水 (15 mL) を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。この残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。収集した画分を真空下で濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去し、次いで、凍結乾燥させた。 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (14.5 mg、0.01 mmol、収率 21%、純度 98%、トリフルオロ酢酸塩) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1192.5 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.06 (br d、J = 11.9 Hz、1 H)、9.26 (br s、1 H)、8.98 (s、1 H)、8.40 (d、J = 7.7 Hz、1 H)、8.07 (s、1 H)、7.82 (d、J = 8.2 Hz、1 H)、7.48 - 7.33 (m、6 H)、7.30 (d、J = 2.2 Hz、1 H)、7.27 - 7.15 (m、2 H)、7.06 (dd、J = 2.3、9.0 Hz、1 H)、6.83 (dd、J = 10.6、16.6 Hz、1 H)、6.19 (dd、J = 2.2、16.6 Hz、1 H)、5.80 - 5.72 (m、1 H)、5.64 (br s、1 H)、4.89 (br s、1 H)、4.54 (br d、J = 9.8 Hz、1 H)、4.42 (br t、J = 8.0 Hz、1 H)、4.28 (br s、1 H)、3.96 (br d、J = 7.3 Hz、6 H)、3.93 - 3.90 (m、4 H)、3.86 (br s、5 H)、3.81 (br s、6 H)、3.62 - 3.51 (m、10 H)、3.43 - 3.29 (m、1 H)、3.17 (br s、2 H)、2.45 (s、3 H)、2.12 - 1.86 (m、3 H)、1.77 (br s、1 H)、1.47 - 1.33 (m、6 H)、0.92 (s、9 H)

)。

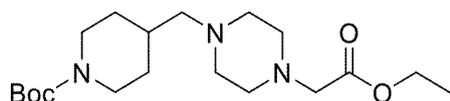
【2182】

(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (4 - ((1 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 403) の例示的な合成

工程1: tert - ブチル 4 - ((4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2183】

【化697】



【2184】

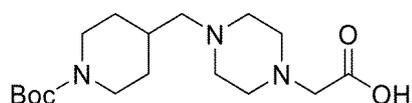
メタノール (20 mL) およびジクロロメタン (20 mL) 中のエチル 2 - ピペラジン - 1 - イルアセテート (1 g, 4.79 mmol, 1当量、塩酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (1.18 g, 14.38 mmol, 3当量) を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌した。次いで、tert - ブチル 4 - ホルミルピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.02 g, 4.79 mmol, 1当量) および酢酸 (576 mg, 9.58 mmol, 0.6 mL, 2当量) を、25 で 10 分間、攪拌下で添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (603 mg, 9.58 mmol, 2当量) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を水 (30 mL) で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル (30 mL x 3) によって抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL x 2) およびブライン (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 7:3 ~ 0:1) によって精製した。生成物 tert - ブチル 4 - [[4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.7 g, 4.60 mmol, 収率 96%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 370.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.24 - 4.18 (m, 2H), 3.31 (s, 2H), 3.18 - 2.97 (m, 4H), 2.97 - 2.90 (m, 4H), 2.77 - 2.67 (m, 4H), 2.09 (s, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.31 - 1.28 (m, 3H), 1.23 - 1.14 (m, 2H)。

【2185】

工程2: 2 - (4 - ((1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) 酢酸の調製

【2186】

【化698】



【2187】

テトラヒドロフラン (2 mL)、メタノール (1 mL) および水 (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - [[4 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エチル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (200 mg, 0.54 mmol, 1当量) の混合物に、水酸化リチウム一水和物 (68 mg, 1.62 mmol, 3当量) を添加

した。混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を、希塩酸(1M)を用いてPH = 6 ~ 7に酸性化した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。生成物2 - [4 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル)メチル]ピペラジン - 1 - イル]酢酸(180mg)を桃色固体として得た。

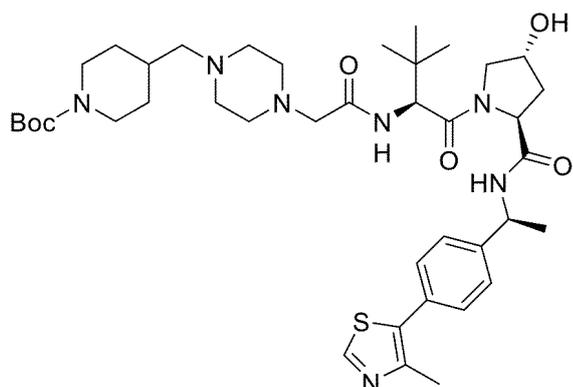
【2188】

工程3: tert - ブチル 4 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル)アミノ) - 2 - オキソエチル)ピペラジン - 1 - イル)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート の調製

10

【2189】

【化699】



20

【2190】

N, N - ジメチルホルムアミド(5mL)中の2 - [4 - [(1 - tert - ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル)メチル]ピペラジン - 1 - イル]酢酸(115mg、0.34mmol、1当量)および(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(150mg、0.34mmol、1当量、塩酸塩)の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール(91mg、0.68mmol、2当量)、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(130mg、0.68mmol、2当量)およびN, N - ジイソプロピルエチルアミン(218mg、1.69mmol、0.3mL、5当量)を添加した。混合物を25 で12時間攪拌した。混合物を水(30mL)で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル(30mL x 3)によって抽出した。合わせた有機層を水(50mL x 2)およびブライン(50mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール = 10:1)によって精製した。化合物tert - ブチル 4 - [[4 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル]アミノ] - 2 - オキソ - エチル]ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート(70mg)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 768.5[M+1]⁺。

30

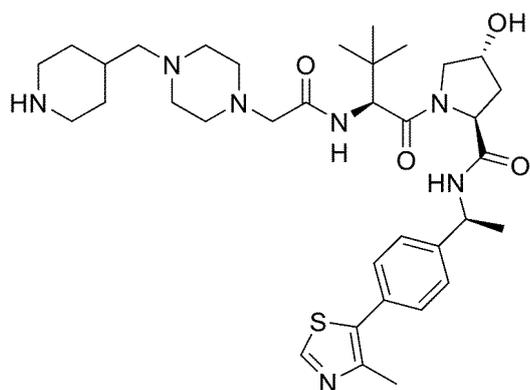
40

【2191】

工程4: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピペラジン - 1 - イル)アセトアミド)ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド の調製

【2192】

【化700】



10

【2193】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [[4 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (70 mg , 0 . 09 mmol , 1 当量) の混合物に、塩化水素 / ジオキサン (4 M , 5 mL) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。生成物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [4 - (4 - ピペリジルメチル) ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (64 mg , 塩酸塩) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 668 . 5 [M + 1] ⁺。

20

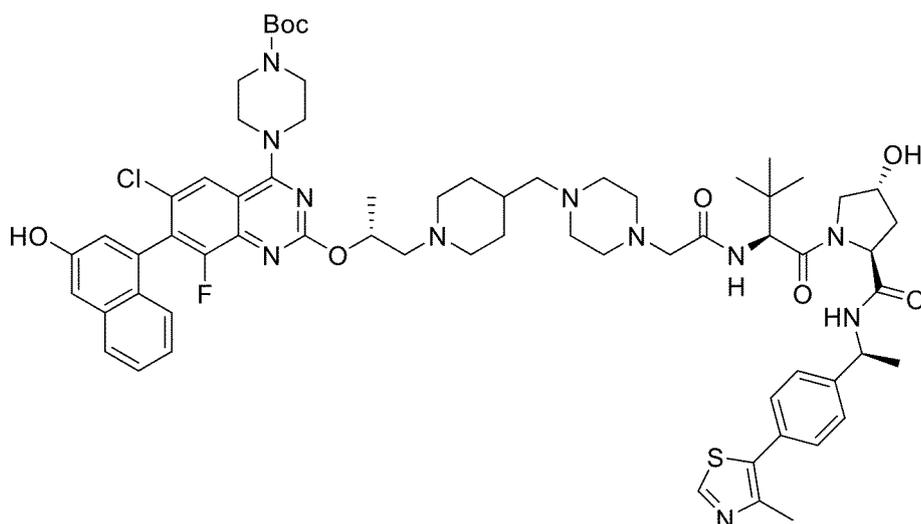
【2194】

工程 5 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (4 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【2195】

【化701】



40

【2196】

50

ジクロロメタン (3 mL) およびメタノール (3 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [4 - (4 - ピペリジルメチル) ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (64 mg, 0.09 mmol, 1 当量、塩酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (23 mg, 0.27 mmol, 3 当量) を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌した。次いで、tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (53 mg, 0.09 mmol, 1 当量) および酢酸 (11 mg, 0.18 mmol, 2 当量) を、25 で 10 分間、攪拌下で添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (18 mg, 0.27 mmol, 3 当量) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。生成物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [(1R) - 2 - [4 - [[4 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル] - 1 - メチル - エトキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (40 mg, 0.03 mmol, 収率 36%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 617.4 [M / 2 + 1]⁺。

10

20

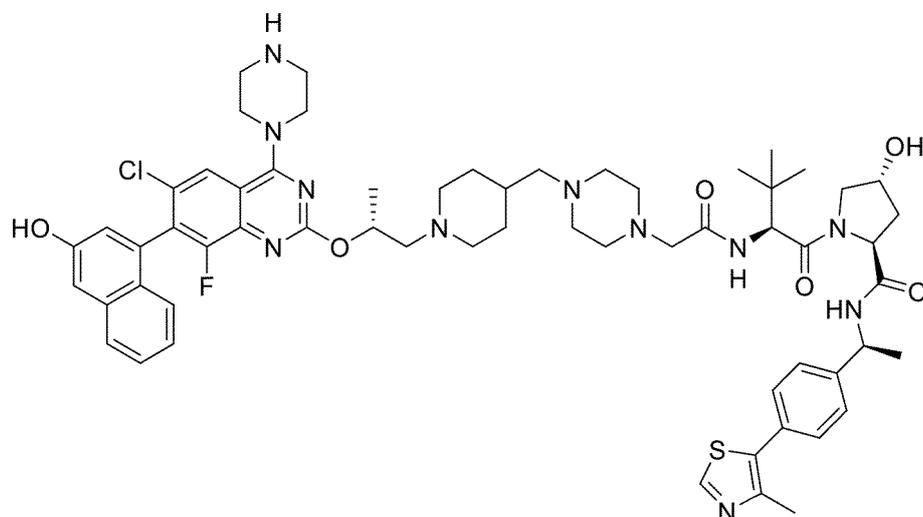
【2197】

工程 6 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (4 - ((1 - ((2R) - 2 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2198】

【化702】

30



40

【2199】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [(1R) - 2 - [4 - [[4 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル

50

] - 1 - メチル - エトキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (40 mg、0.03 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g、2 mL) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (40 mg、トリフルオロ酢酸塩) を白色固体として得た。

10

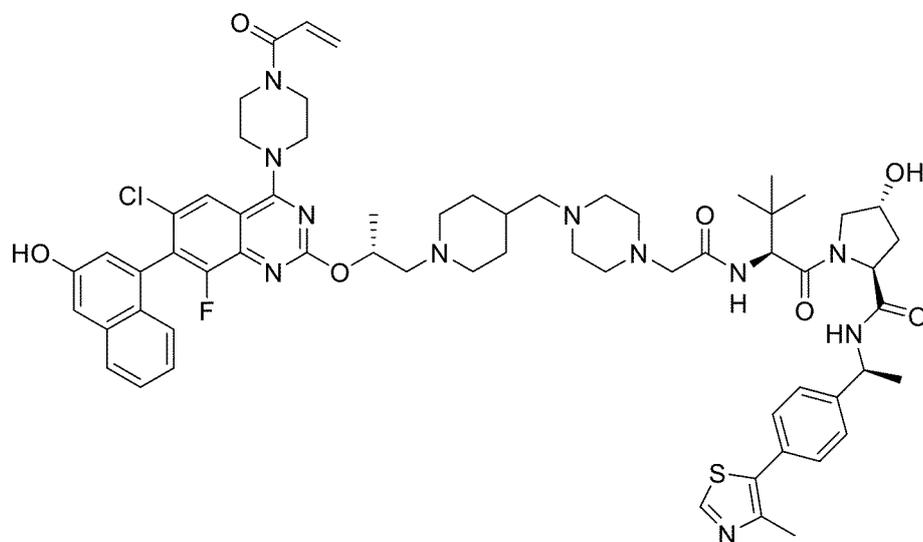
【 2200 】

工程 7 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (4 - ((1 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2201 】

【 化 703 】

20



30

【 2202 】

ジクロロメタン (20 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (40 mg、0.03 mmol、1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物に、2, 6 - ルチジン (35 mg、0.32 mmol、0.04 mL、10 当量) を添加した。次いで、ジクロロメタン (5 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (3 mg、0.03 mL、0.9 当量) を、窒素雰囲気下で - 78 で添加した。次いで、混合物を、窒素雰囲気下で、- 78 で 15 分間攪拌した。混合物を水 (25 mL) で希釈した。次いで、それをジクロロメタン (20 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物 (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (

40

50

4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (5.8 mg、0.005 mmol、収率 14.7%、純度 100%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 593.8 [M/2 + 1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.96 (s、1H)、8.44 - 8.42 (d、J = 8.0 Hz、1H)、8.28 (s、2H)、8.00 (s、1H)、7.80 - 7.78 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.70 - 7.66 (d、J = 16.0 Hz、1H)、7.46 - 7.39 (m、3H)、7.38 - 7.31 (m、2H)、7.28 - 7.27 (d、J = 4.0 Hz、1H)、7.26 - 7.15 (m、2H)、7.10 - 7.03 (m、1H)、6.88 - 6.77 (m、1H)、6.22 - 6.13 (m、1H)、5.78 - 5.71 (m、1H)、5.45 - 5.36 (m、1H)、4.92 - 4.81 (m、1H)、4.50 - 4.32 (m、3H)、4.26 (s、1H)、3.99 - 3.69 (m、14H)、3.11 - 2.79 (m、5H)、2.44 (s、7H)、2.11 - 1.85 (m、6H)、1.79 - 1.69 (m、1H)、1.59 - 1.49 (m、2H)、1.41 - 1.26 (m、7H)、0.90 (s、12H)。

10

【2203】

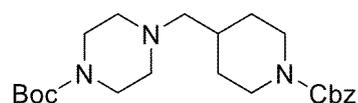
(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (4 - ((4 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 404) の例示的な合成

20

工程 1: tert - ブチル 4 - ((1 - ((ベンジルオキシ) カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2204】

【化704】



30

【2205】

塩酸塩 / メタノール (4 M、3 mL、3.47 当量) 中の tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、3.46 mmol、1 当量) の溶液に、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エタノール (600 mg、塩酸塩) を白色固体として得た。

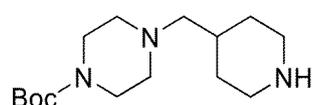
【2206】

工程 2: tert - ブチル 4 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

【2207】

【化705】



【2208】

tert - ブチル 4 - [(1 - ベンジルオキシカルボニル - 4 - ピペリジル) メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (910 mg、2.18 mmol、1 当量) のメタノール (15 mL) 溶液に、活性炭上パラジウム触媒 (500 mg、純度 10%) を添加

50

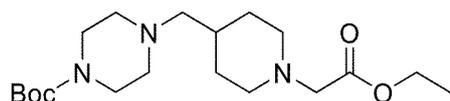
した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で数回パージした。メタノール (15 mL) 中の活性炭上パラジウム触媒 (100 mg、0.07 mmol、純度10%、 3.27×10^{-2} 当量) を混合物に添加し、水素 (4 mg、2.18 mmol、1当量) (50 psi) 下、25 で16時間撹拌した。反応混合物を濾過し、フィルターを濃縮した。化合物 tert - ブチル 4 - (4 - ピペリジルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.8 g) を無色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 284.1 [M + 1]⁺。

【2209】

工程3: tert - ブチル 4 - ((1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2210】

【化706】



【2211】

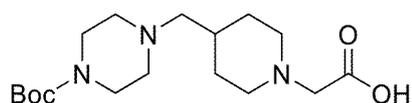
tert - ブチル 4 - (4 - ピペリジルメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (650 mg、2.29 mmol、1当量) および 2 - プロモ酢酸エチル (460 mg、2.75 mmol、0.3 mL、1.2当量) のアセトニトリル (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (951 mg、6.88 mmol、3当量) を添加し、混合物を 80 で16時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 10:1 ~ 0:1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [[1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エチル) - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (537 mg、1.45 mmol、収率63%) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.16 (q、J = 7.2 Hz、2H)、3.38 (d、J = 4.8 Hz、2H)、3.20 (s、2H)、2.94 (d、J = 11.6 Hz、2H)、2.36 - 2.27 (m、4H)、2.21 - 2.11 (m、4H)、1.73 (d、J = 12.8 Hz、2H)、1.43 (s、9H)、1.26 - 1.22 (m、8H)。

【2212】

工程4: 2 - (4 - ((4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸の調製

【2213】

【化707】



【2214】

水 (5 mL)、メタノール (5 mL) およびテトラヒドロフラン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [[1 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エチル) - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (567 mg、1.53 mmol、1当量) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (322 mg、7.67 mmol、5当量) を添加し、混合物を 25 で2時間撹拌した。混合物を塩酸溶液 (1 M) に注ぎ入れて、pHを約6 ~ 7に調整した。反応混合物を (クロロホルム: イソプロパノール = 5:1) (200 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物 2 - [4 - [(4 - tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジン] 酢酸 (332 mg、0.97 mmol、収率63%) を黄色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 3.5

10

20

30

40

50

7 (s、2H)、3.42 (s、4H)、2.38 (t、J = 5.2 Hz、4H)、2.26 (d、J = 7.2 Hz、2H)、2.02 (d、J = 14.4 Hz、2H)、1.56 - 1.42 (m、11H)、1.15 (d、J = 6.0 Hz、5H)。

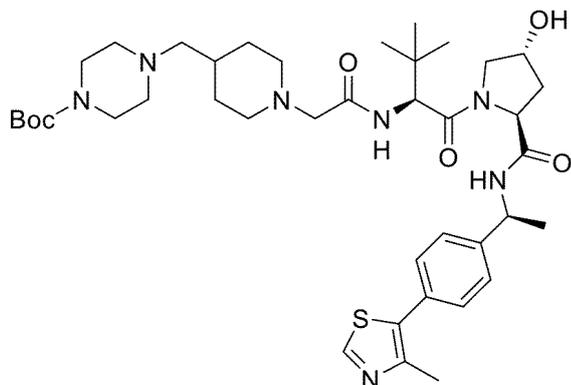
【2215】

工程5: tert-ブチル 4 - ((1 - (2 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の調製

【2216】

【化708】

10



20

【2217】

2 - [4 - [(4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) メチル] - 1 - ピペリジル] 酢酸 (115 mg、0.3 mmol、1.08 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (150 mg、0.3 mmol、1 当量、塩酸塩)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (90 mg、0.47 mmol、1.5 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (63 mg、0.47 mmol、1.5 当量)、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (161 mg、1.25 mmol、0.2 mL、4 当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [[1 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (140 mg、0.18 mmol、収率 57%、純度 98%) を無色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 768.05 [M + 1] ⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.88 (s、1H)、7.47 - 7.38 (m、4H)、5.01 (q、J = 7.2 Hz、1H)、4.65 - 4.44 (m、4H)、3.90 - 3.83 (m、1H)、3.80 - 3.69 (m、1H)、3.42 (s、3H)、3.35 (s、4H)、3.03 (d、J = 4.4 Hz、2H)、2.93 - 2.84 (m、2H)、2.48 (s、3H)、2.37 (t、J = 4.8 Hz、4H)、2.25 - 2.20 (m、4H)、2.02 - 1.91 (m、1H)、1.80 (t、J = 13.6 Hz、2H)、1.60 - 1.50 (m、4H)、1.45 (s、9H)、1.33 - 1.22 (m、2H)、1.06 - 1.02 (m、9H)。

30

40

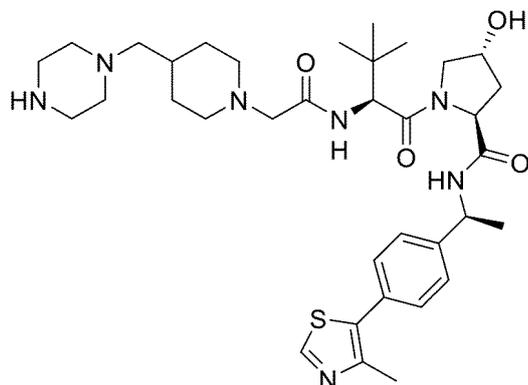
50

【2218】

工程6：(2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2219】

【化709】



10

【2220】

塩酸/メタノール(4M、5mL、109.72当量)中のtert-ブチル 4 - [[1 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート(140mg、0.18mmol、1当量)の溶液に、混合物を25 で1時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド(120mg、0.17mmol、収率93%、塩酸塩)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z : 668.5 [M+1]⁺。

20

30

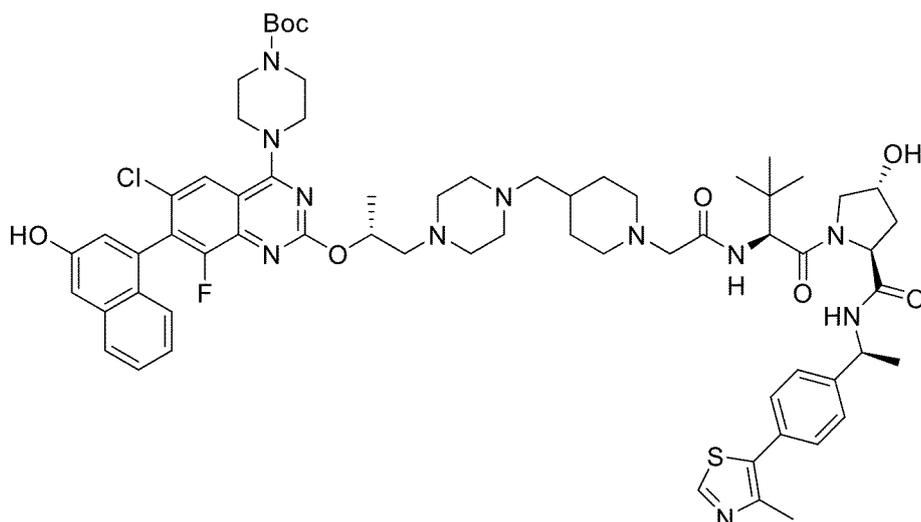
【2221】

工程7：tert-ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((R) - 1 - (4 - ((1 - (2 - ((S) - 1 - (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピペラジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2222】

40

【化 7 1 0】



10

【 2 2 2 3】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [4 - (ピペラジン - 1 - イルメチル) - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (73 mg, 0.1 mmol, 1当量、塩酸塩) のメタノール (3 mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (25 mg, 0.3 mmol, 3当量) を添加し、混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (3 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg, 0.1 mmol, 1当量) を添加した。酢酸 (6 mg, 0.1 mmol, 0.006 mL, 1当量)、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム (19 mg, 0.3 mmol, 3当量) を、反応物に 0 で 0.5 時間かけて添加した。混合物を 25 で 11 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [(1R) - 2 - [4 - [[1 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エトキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (72 mg, 0.06 mmol, 収率 55%, 純度 97%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 617.4 [M/2 + 1]⁺。

20

30

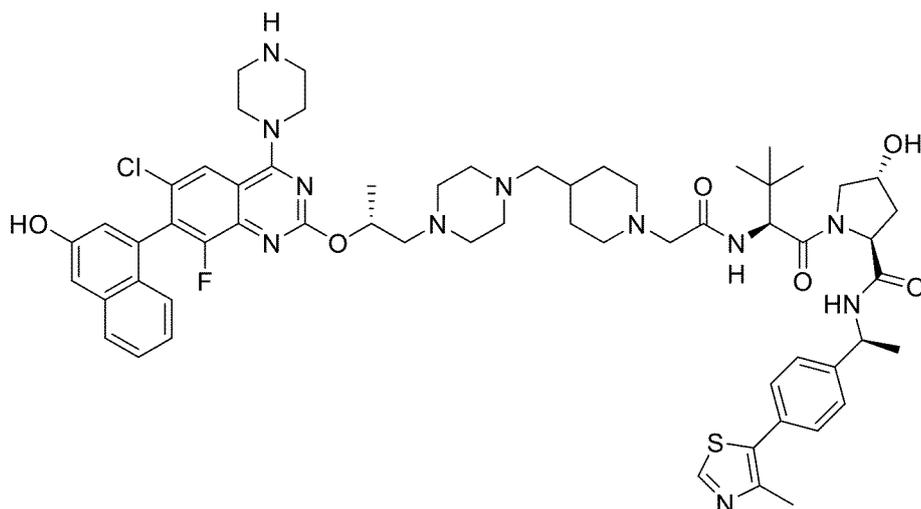
【 2 2 2 4】

工程 8 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (2 - (4 - ((4 - ((2R) - 2 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 2 2 5】

【化 7 1 1】



10

【 2 2 2 6】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [(1 R) - 2 - [4 - [1 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] - 4 - ピペリジル] メチル] ピペラジン - 1 - イル] - 1 - メチル - エトキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (72 mg 、 0 . 06 mmol 、 1 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 54 g 、 13 . 51 mmol 、 1 mL 、 231 . 28 当量) を添加し、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [4 - [[4 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (72 mg 、 0 . 06 mmol 、 収率 99 % 、 トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 567 . 4 [M / 2 + 1] ⁺。

20

30

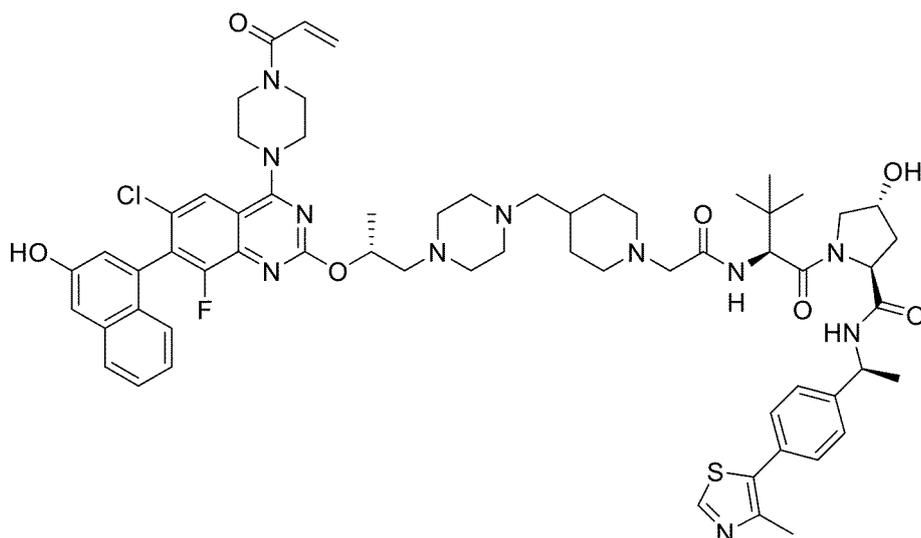
【 2 2 2 7】

工程 9 : (2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (2 - (4 - ((4 - ((2 R) - 2 - (4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 2 2 8】

【化 7 1 2】



10

【 2 2 2 9】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [[4 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (72 mg, 0.06 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、2, 6 - ルチジン (248 mg, 2.31 mmol, 0.3 mL, 40 当量) を添加し、混合物を - 78 °C まで冷却し、次いで、ジクロロメタン (5 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (4.70 mg, 0.05 mmol, 0.004 mL, 0.9 mL 当量) を滴下し、混合物を - 78 °C で 30 分間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [[4 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] ピペラジン - 1 - イル] メチル] - 1 - ピペリジル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (9.9 mg, 0.008 mmol, 収率 14%, 純度 96%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m/z : 594.8 [M/2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 8.98 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 2.3, 8.5 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 10.5, 16.7 Hz, 1H), 6.18 (dd, J = 2.1, 16.6 Hz, 1H), 5.79 - 5.72 (m, 1H), 5.45 - 5.38 (m, 1H), 4.88 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.39 (m, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 8H), 2.99 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.87 - 2.71 (m, 4H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.08 - 2.02 (m, 6H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.45 - 1.29 (m, 8H), 1.07 (s, 2H), 0.92 (s, 9H)。

20

30

40

【 2 2 3 0】

50

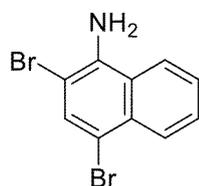
(2S, 4R) - 1 - ((S) - 20 - ((1 - ((R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 6, 9, 12, 15, 18 - ペンタオキサ - 3 - アザイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 410) の例示的な合成

工程 1 : 2, 4 - ジブロモナフタレン - 1 - アミンの調製

【2231】

【化713】

10



【2232】

二臭素 (25.67 g、160.63 mmol、8.3 mL、2.30 当量) の酢酸 (75 mL) 溶液に、ナフタレン - 1 - アミン (10.00 g、69.84 mmol、9.8 mL、1.00 当量) の酢酸 (50 mL) 溶液を 5 で 30 分間かけて滴下した。添加が完了した後、酢酸 (50 mL) を希釈した。反応混合物を 30 分間で 70 まで加熱した。懸濁物を濾過し、酢酸 (100 mL) で洗浄し、フィルターケーキを水酸化ナトリウム (120 mL) の 20% 水溶液中に懸濁させ、混合物を 20 分間攪拌し、酢酸エチル (100 mL x 2) で抽出し、合わせた有機相を飽和ブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 30 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。溶出溶液を濃縮し、酢酸エチルと石油エーテルの混合物 (50 mL、V/V = 1 / 10) で処理し、懸濁物を濾過し、石油エーテル (50 mL) で洗浄し、フィルターケーキを真空中で乾燥させた。化合物 2, 4 - ジブロモナフタレン - 1 - アミン (10.20 g、33.89 mmol、収率 49%) を灰色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)

20

30

8.18 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.81 - 7.90 (m、2H)、7.62 - 7.53 (m、2H)、4.63 (br s、2H)。

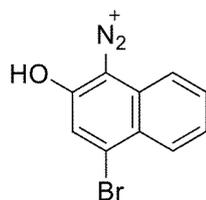
【2233】

工程 2 : 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシナフタレン - 1 - ジアゾニウムの調製

【2234】

【化714】

40



【2235】

酢酸 (100 mL) およびプロピオン酸 (17 mL) の混合物中の 2, 4 - ジブロモナフタレン - 1 - アミン (10.20 g、33.89 mmol、1.00 当量) の溶液に、亜硝酸ナトリウム (2.69 g、38.97 mmol、1.15 当量) を少量ずつ、5 ~ 8 で 15 分間かけて添加した。反応混合物を 5 ~ 8 で 45 分間攪拌した。混合物を攪拌下で氷水 (660 mL) に注ぎ入れ、スラリーを濾過し、水 (100 mL) で洗浄し、濾過したケーキを風乾させた。化合物 4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシナフタレン - 1 - ジアゾニウム (8.20 g、32.79 mmol、収率 97%) を淡黄色固体として得た。

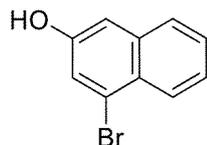
【2236】

50

工程 3 : 4 - ブロモナフタレン - 2 - オールの調製

【 2 2 3 7 】

【 化 7 1 5 】



【 2 2 3 8 】

4 - ブロモ - 2 - ヒドロキシ - ナフタレン - 1 - ジアゾニウム (8 . 2 0 g 、 3 2 . 7 9 m m o l 、 1 . 0 0 当量) のエタノール (1 7 0 m L) 溶液に、テトラヒドロホウ素酸ナトリウム (2 . 8 4 g 、 7 5 . 0 7 m m o l 、 2 . 2 9 当量) を 1 0 で 1 0 分間にわたって少量ずつ添加した。混合物を 2 0 で 8 0 分間攪拌した。溶液を塩酸塩溶液 (1 . 0 M 、 8 0 m L) で pH 約 6 に調整し、有機相を減圧下で除去し、水 (1 5 0 m L) で希釈し、混合物を酢酸エチル (1 5 0 m L × 2) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 5 0 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。化合物 4 - ブロモナフタレン - 2 - オール (2 . 7 0 g 、 1 2 . 1 0 m m o l 、 収率 3 7 %) を紫色固体として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 1 5 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 6 6 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 4 1 (m 、 3 H) 、 7 . 1 5 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 4 2 (s 、 1 H) 。

10

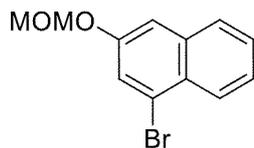
20

【 2 2 3 9 】

工程 4 : 1 - ブロモ - 3 - (メトキシメトキシ)ナフタレンの調製

【 2 2 4 0 】

【 化 7 1 6 】



【 2 2 4 1 】

4 - ブロモナフタレン - 2 - オール (2 . 7 0 g 、 1 2 . 1 0 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および炭酸カリウム (5 . 0 2 g 、 3 6 . 3 1 m m o l 、 3 . 0 0 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 . 0 m L) 溶液に、クロロ (メトキシ)メタン (1 . 4 9 g 、 1 8 . 5 1 m m o l 、 1 . 4 m L 、 1 . 5 3 当量) を 0 で滴下した。混合物を 2 0 で 1 2 時間攪拌した。混合物を水 (1 0 0 m L) で希釈し、酢酸エチル (5 0 m L × 2) で抽出し、合わせた有機相を飽和ブライン (4 0 m L × 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を半分取逆相 H P L C によって精製し、溶出溶液を減圧下で除去し、真空中で乾燥させた。化合物 1 - ブロモ - 3 - (メトキシメトキシ)ナフタレン (1 . 4 0 g 、 5 . 2 4 m m o l 、 収率 4 3 %) を淡赤色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 1 8 - 8 . 1 5 (m 、 1 H) 、 7 . 7 8 - 7 . 1 3 (m 、 1 H) 、 7 . 5 9 (d 、 J = 2 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 5 3 - 7 . 4 5 (m 、 2 H) 、 7 . 4 1 (d 、 J = 2 . 0 H z 、 1 H) 、 5 . 3 0 (s 、 2 H) 、 3 . 5 4 (s 、 3 H) 。

30

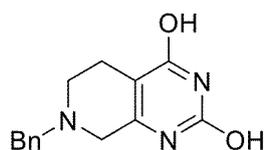
40

【 2 2 4 2 】

工程 5 : 7 - ベンジル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジオールの調製

【 2 2 4 3 】

【化717】



【2244】

ナトリウム (11.64 g、506.31 mmol、4.43 当量) を、エタノール (500 mL) 中に、30 分間にわたって 0 で少量ずつ添加し、20 でさらに 30 分間攪拌した。次いで、エチル 1-ベンジル-3-オキソピペリジン-4-カルボキシレート (34.00 g、114.18 mmol、1.00 当量、塩酸塩) および尿素 (20.57 g、342.54 mmol、3.00 当量) を上部溶液に添加し、反応混合物を 90 で 12 時間攪拌した。混合物を塩酸塩溶液 (1.0 M) で pH 約 7 に調整し、有機相の大部分を減圧下で除去した。懸濁物を濾過し、水 (40 mL) で洗浄し、フィルターケーキを真空中で乾燥させた。化合物 7-ベンジル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオール (18.10 g、70.35 mmol、収率 62%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 258.1 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.93 (s、1H)、10.61 (s、1H)、7.37-7.27 (m、5H)、3.62 (s、2H)、3.13 (s、2H)、2.61 (t、J = 5.6 Hz、2H)、2.23 (t、J = 5.2 Hz、2H)。

10

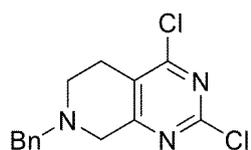
20

【2245】

工程 6: 7-ベンジル-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジンの調製

【2246】

【化718】



【2247】

三塩化ホスホリル (165.00 g、1.08 mol、100 mL、15.30 当量) 中の 7-ベンジル-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2,4-ジオール (18.10 g、70.35 mmol、1.00 当量) の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (27.28 g、211.05 mmol、36.8 mL、3.00 当量) をゆっくりと添加した。混合物を 110 で 12 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタン (150 mL) で希釈し、懸濁物をゆっくりと氷浴に注ぎ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (100 mL) で pH 約 7 に調整し、有機相を分離し、水相をジクロロメタン (150 mL x 3) で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。(三塩化ホスホリルを攪拌下でゆっくりと水に注ぎ入れ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で pH 約 7 に調整した)。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) によって精製した。化合物 7-ベンジル-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン (6.70 g、22.78 mmol、収率 32%) を淡赤色固体として得た。ピリミジン-2,4-ジオール (18.10 g、70.35 mmol、収率 62%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 294.0 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.36-7.28 (m、5H)、3.74 (s、2H)、3.67 (s、2H)、2.85 (s、4H)。

30

40

【2248】

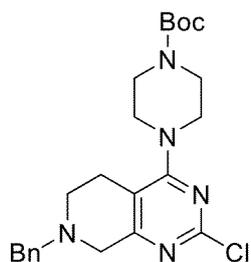
工程 7: tert-ブチル 4-(7-ベンジル-2-クロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレー

50

トの調製

【2249】

【化719】



10

【2250】

7-ベンジル-2,4-ジクロロ-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン(28.50g、96.88mmol、1.00当量)およびtert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(18.95g、101.72mmol、1.05当量)の(メチルスルフィニル)メタン(200mL)溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(25.04g、193.76mmol、33.8mL、2.00当量)を添加した。混合物を55℃で3時間攪拌した。混合物を水(500mL)および酢酸エチル(60mL)で希釈し、懸濁物を10分間攪拌し、水相を分離し、有機層を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチル(40mL)、石油エーテル(60mL)で洗浄し、真空中で乾燥させ、約38gの生成物を白色固体として得て、水相を酢酸エチル(150mL×2)で抽出した。合わせた有機相および上部濾液を水(300mL)、飽和ブライン(300mL×2)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=10/1~3/1)によって精製して、約3.2gの生成物を白色固体として得た。化合物tert-ブチル4-(7-ベンジル-2-クロロ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(41.20g、92.80mmol、収率96%)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 444.1 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 7.36-7.29(m、5H)、3.70(s、2H)、3.62(s、2H)、3.54-3.49(m、8H)、2.68(s、4H)、1.50(s、9H)。

20

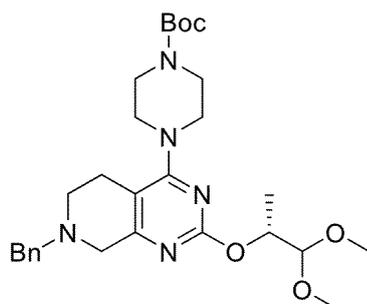
30

【2251】

工程8: tert-ブチル(R)-4-(7-ベンジル-2-((1,1-ジメトキシプロパン-2-イル)オキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2252】

【化720】



40

【2253】

tert-ブチル4-(7-ベンジル-2-(2,2-dimethoxypropyl)oxy-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(10.00g、22.52mmol、1.00当量)および(R)-1,1-ジメトキシプロパン-2-オール(4.06g、33.79mmol、1.50当量)のトルエン(120mL)溶液に、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(1.24g、1.

50

35 mmol、0.06当量)、(R)-(+) - 2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフタレン(1.40 g、2.25 mmol、0.10当量)およびナトリウム 2 - メチルプロパン - 2 - オレート(5.41 g、56.31 mmol、2.50当量)を添加した。反応混合物を窒素ガスで脱気し、100 で4時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中17~50%酢酸エチル)によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [7 - ベンジル - 2 - [(1R) - 2, 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート(4.90 g、9.29 mmol、収率41%)を緑色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 528.4 [M+1]⁺。

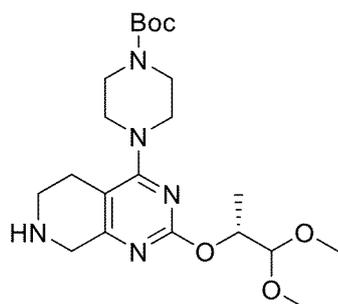
10

【2254】

工程9: tert - ブチル(R) - 4 - (2 - ((1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - イル)オキシ) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2255】

【化721】



20

【2256】

メタノール(90 mL)およびテトラヒドロフラン(15 mL)の混合物中の tert - ブチル 4 - [7 - ベンジル - 2 - [(1R) - 2, 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート(4.90 g、9.29 mmol、1.00当量)の溶液に、水酸化アンモニア(9.04 mmol、92.86 mmol、9.9 mL、純度36%、10.00当量)および活性炭上パラジウム(10%、1.00 g当量)を窒素ガス下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素ガスで数回パージした。混合物を、水素ガス(50 psi)下、50 で64時間撹拌した。懸濁物を、セライトパッドを通して濾過し、メタノール(30 mL)で洗浄し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥させた。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [(1R) - 2, 2 - ジメトキシ - 1 - メチル - エトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート(3.54 g、8.09 mmol、収率87%)を黄色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 438.2 [M+1]⁺。

30

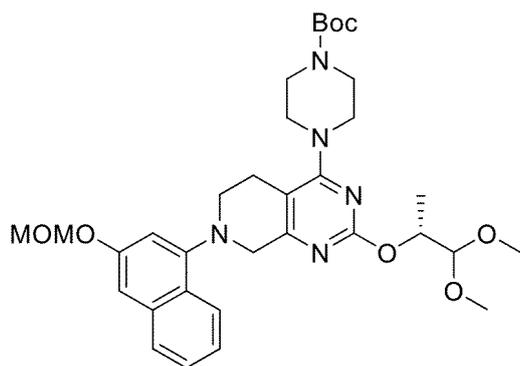
【2257】

工程10: tert - ブチル(R) - 4 - (2 - ((1, 1 - ジメトキシプロパン - 2 - イル)オキシ) - 7 - (3 - (メトキシメトキシ)ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

【2258】

【化 7 2 2】



10

【 2 2 5 9】

ジオキササン(45 mL)中のtert-ブチル 4-[(1R)-2,2-ジメトキシ-1-メチル-エトキシ]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(3.54 g、8.09 mmol、1.00当量)、および1-ブromo-3-(メトキシメトキシ)ナフタレン(2.27 g、8.50 mmol、1.05当量)の混合物に、RuPhos-Pd-G3(338 mg、0.40 mmol、0.05当量)、ジシクロヘキシル-(2',6'-ジイソプロポキシ-[1,1'-ピフェニル]-2-イル)ホスフィン(388 mg、0.81 mmol、0.10当量)および炭酸セシウム(6.59 g、20.23 mmol、2.50当量)を添加した。反応混合物を窒素ガスで脱気し、100 で5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=5/1~3/1)によって精製した。化合物tert-ブチル 4-[(1R)-2,2-ジメトキシ-1-メチル-エトキシ]-7-[(3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(3.90 g、6.25 mmol、収率77%)を淡赤色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 624.4 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz、CDCl₃) 8.11(d、J=8.4 Hz、1H)、7.76(d、J=8.0 Hz、1H)、7.46(t、J=7.2 Hz、1H)、7.38(t、J=8.4 Hz、1H)、7.17(d、J=1.6 Hz、1H)、6.89(d、J=2.0 Hz、1H)、5.31(s、2H)、5.28-5.21(m、1H)、4.48(d、J=6.0 Hz、1H)、4.25(s、2H)、3.59-3.43(m、17H)、3.37(s、2H)、2.88(s、2H)、1.51(s、9H)、1.37(d、J=6.4 Hz、3H)。

20

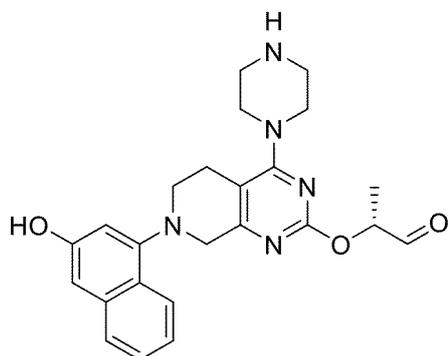
30

【 2 2 6 0】

工程11:(R)-2-((7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロパナールの調製

【 2 2 6 1】

【化 7 2 3】



40

50

【2262】

tert-ブチル 4-[2-[(1R)-2,2-ジメトキシ-1-メチル-エトキシ]-7-[3-(メトキシメトキシ)-1-ナフチル]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(1.90g、3.05mmol、1.00当量)のジクロロメタン(10mL)溶液に、塩酸塩/ジオキサ(4.0M、20mL、26.26当量)を添加した。反応混合物を20で4.0時間攪拌した。懸濁物を濾過し、酢酸エチル(15mL)および石油エーテル(15mL)で洗浄し、フィルターケーキを真空中で乾燥させた。化合物(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロパナール(800mg、1.70mmol、収率56%、塩酸塩)を淡黄色固体として得た。LC/MS(E SI) m/z: 434.1[M+1]⁺。

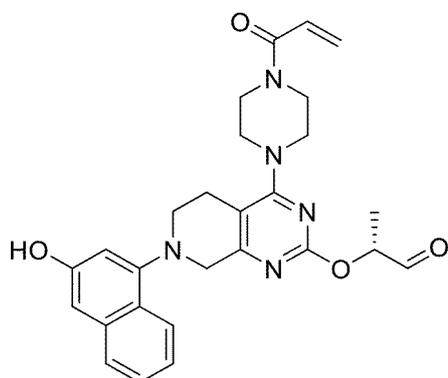
10

【2263】

工程12: (R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロパナールの調製

【2264】

【化724】



20

【2265】

ジクロロメタン(155mL)およびN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)の混合物中の(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-ピペラジン-1-イル]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロパナール(400mg、0.85mmol、1.00当量、塩酸塩)の溶液に、プロパ-2-エノイル塩化物(85mg、0.94mmol、1.10当量)のジクロロメタン(5mL)溶液を添加した。次いで、2,6-ルチジン(2.74g、25.53mmol、30.00当量)を-78で30分間、滴下した。反応混合物を-78で1.0時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、次いで真空中で高沸点溶媒を蒸発させた。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル=3/1~1/1、酢酸エチル/メタノール=20/1~10/1)によって精製した。生成物(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロパナール(700mg)を淡赤色固体として得た。LC/MS(E SI) m/z: 488.1[M+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 9.94(s、1H)、8.01(d、J=8.8Hz、2H)、7.49-7.24(m、3H)、6.87-6.77(m、1H)、6.18(d、J=16.8Hz、2H)、5.76(d、J=6.4Hz、1H)、5.21-5.05(m、1H)、4.60-4.46(m、2H)、4.05-3.95(m、4H)、3.83-3.74(m、8H)、1.50(t、J=6.4Hz、3H)。

30

40

【2266】

工程13: 14-ヒドロキシ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル 4-メ

50

チルベンゼンスルホネートの調製

【2267】

【化725】



【2268】

2 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エタノール (15 g、62.95 mmol、13.27 mL、2 当量) のテトラヒドロフラン (150 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (1.26 g、31.48 mmol、純度 60%、1 当量) を 0 で添加した。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。次いで、p - トルエンスルホニルクロリド (6.00 g、31.48 mmol、1 当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) に注ぎ、水層を酢酸エチルで抽出した (80 mL x 2)。次いで、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 からジクロロメタン (dichloromethane) / メタノール =

10

10 / 1) によって精製して、2 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (8.62 g、21.96 mmol、収率 69%) を淡黄色油状物として得た。

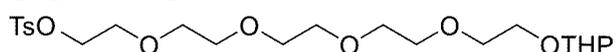
【2269】

20

工程 14 : 14 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデシル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【2270】

【化726】



【2271】

2 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (13 g、33.12 mmol、1 当量) のジクロロメタン (100 mL) 溶液に、ピリジン 4 - メチルベンゼンスルホネート (416 mg、1.66 mmol、0.05 当量) および 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - ピラン (3.34 g、39.75 mmol、3.63 mL、1.2 当量) を 0 で添加した。その後、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。混合物を濾過して、濾液を得た。濾液を水 (300 mL) によってクエンチし、次いで、ジクロロメタン (500 mL) で希釈し、ジクロロメタン (500 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 : 1) によって精製して、2 - [2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (12.5 g、26.23 mmol) を黄色油状物として得た。

30

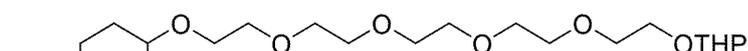
40

【2272】

工程 15 : tert - ブチル 4 - ((14 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - イル) オキシ) - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデシル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2273】

【化727】



【2274】

50

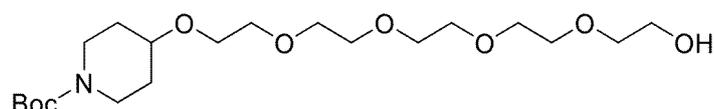
テトラヒドロフラン (500 mL) 中の *tert*-ブチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート (6.33 g、31.47 mmol、1.2 当量) の混合物に、水素ナトリウム (1.26 g、31.47 mmol、純度 60%、1.2 当量) を 0 で少量ずつ添加した。混合物を 0 で 1 時間攪拌した。次いで、混合物に、2-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (12.5 g、26.23 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。残渣を飽和重炭酸ナトリウム (300 mL) に注ぎ入れた。混合物を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮した。残渣を、シリカゲル上のクロマトグラフィー (石油エーテル/酢酸エチル = 3 : 1) によって精製した。*tert*-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (13.3 g) を黄色油状物として得た。

【2275】

工程 16: *tert*-ブチル 4-((14-ヒドロキシ-3, 6, 9, 12-テトラオキサテトラデシル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【2276】

【化728】



【2277】

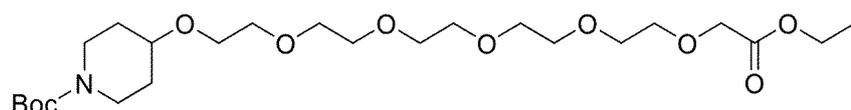
tert-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (13.3 g、26.30 mmol、1 当量) のエチルアルコール (50 mL) 溶液に、ピリジン 4-メチルベンゼンスルホネート (661 mg、2.63 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を 60 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 5 : 1 ~ 0 : 1) によって精製した。*tert*-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (7.2 g、17.08 mmol、収率 65%) を無色油状物として得た。

【2278】

工程 17: *tert*-ブチル 4-((17-オキソ-3, 6, 9, 12, 15, 18-ヘキサオキサシコシル) オキシ) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【2279】

【化729】



【2280】

tert-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.95 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (46 mg、1.14 mmol、純度 60%、1.2 当量) を窒素下で 0 で一度に添加した。混合物を 0 で 0.5 時間攪拌した。次いで、2-プロモ酢酸エチル (190 mg、1.14 mmol、1.2 当量) を 0 で添加した。混合物を 25 で 11.5 時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾

10

20

30

40

50

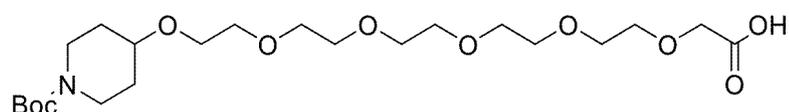
燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、石油エーテル/酢酸エチル = 5 / 1 ~ 1 / 1）によって精製した。化合物 *tert*-ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (250 mg、0.49 mmol、収率 51%) を白色油状物として得た。

【 2 2 8 1 】

工程 18 : 17 - ((1 - (*tert*-ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサヘプタデカン酸の調製

【 2 2 8 2 】

【 化 7 3 0 】



【 2 2 8 3 】

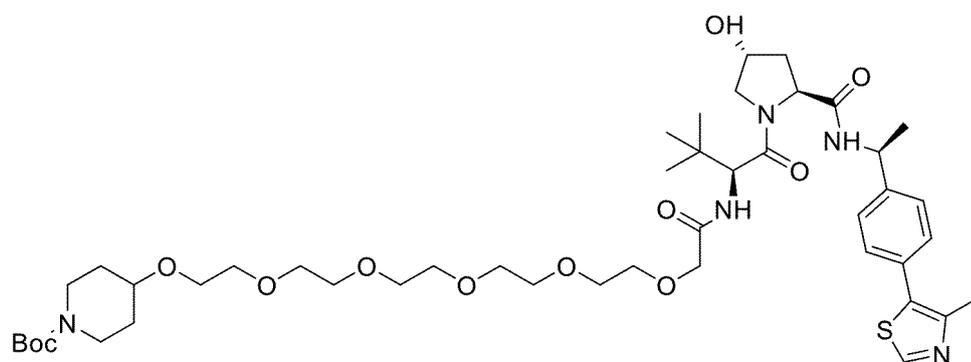
テトラヒドロフラン (5 mL) および水 (5 mL) 中の *tert*-ブチル - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (250 mg、492.50 μmol 、1 当量) の溶液に、リチウム水和物 (59 mg、2.46 mmol、5 当量) を添加した。混合物を 25 で 12 時間攪拌した。反応混合物に 1 M 塩酸を投入して、pH = 5 に調整し、酢酸エチル 20 mL (20 mL \times 3) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(1 - *tert*-ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (200 mg) を黄色油状物として得た。

【 2 2 8 4 】

工程 19 : *tert*-ブチル 4 - (((S) - 19 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 20 , 20 - ジメチル - 17 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 1 2 , 1 5 - ペンタオキサ - 1 8 - アザヘンイコシル) オキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 2 8 5 】

【 化 7 3 1 】



【 2 2 8 6 】

N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [(1 - *tert*-ブトキシカルボニル - 4 - ピペリジル) オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (500 mg、1.04 mmol、1 当量)、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチルブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (464 mg、1.04 mmol、1 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (211 mg、1.56 mmol、1.5 当量)、1 -

10

20

30

40

50

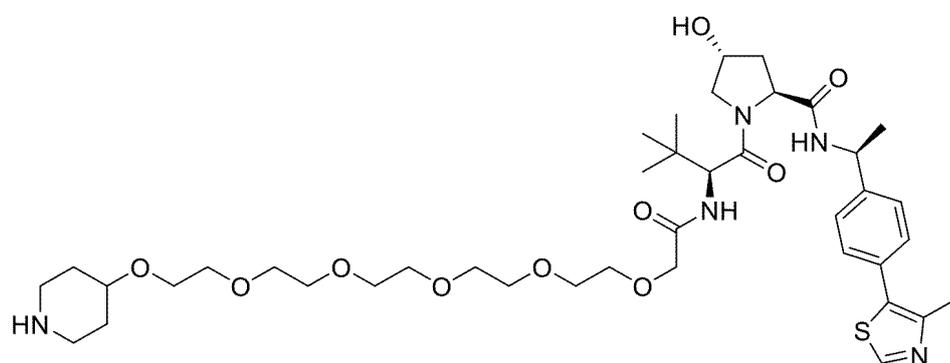
(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(300mg、1.56mmol、1.5当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(539mg、4.17mmol、4当量)の混合物を脱気し、窒素で3回バージし、次いで、混合物を、N₂雰囲気下、25℃で12時間撹拌した。反応混合物に水(50mL)を添加し、混合物を酢酸エチル(30mL×3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物を半分取逆相HPLCにより精製し、化合物tert-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(70mg、0.77mmol、収率74%)を無色油状物として得た。

【2287】

工程20:(2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-4-オキシ-20-(ピペリジン-4-イルオキシ)-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2288】

【化732】



【2289】

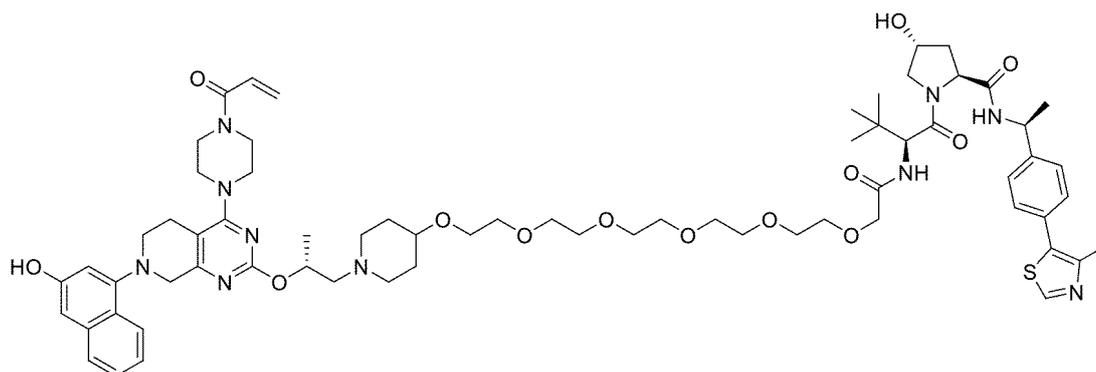
tert-ブチル 4-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキシ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(100mg、0.11mmol、1当量)のジクロロメタン(2mL)溶液に、塩酸/ジオキササン(4M、1mL、36.25当量)を添加した。反応混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮して、(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-ジメチル-2-[2-[2-[2-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(93mg、塩酸塩)を無色ガム状物として得た。

【2290】

工程21:(2S,4R)-1-((S)-20-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキシ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【 2 2 9 1 】

【 化 7 3 3 】



10

【 2 2 9 2 】

1, 2 - ジクロロエタン (1 . 0 m L) およびメタノール (1 . 0 m L) の混合物中の (R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロパナール (4 0 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量) および (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 2 0 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザイコサン - 1 - イル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 1 m g 、 0 . 0 8 m m o l 、 1 . 0 0 当量、塩酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (1 3 5 m g 、 1 . 6 4 m m o l 、 2 0 . 0 0 当量) を約 3 0 分間添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1 6 m g 、 0 . 2 5 m m o l 、 3 . 0 0 当量) を 0 で添加した。混合物を 1 . 5 時間かけて 2 0 まで加温した。懸濁物を濾過し、ジクロロメタン (7 m L) で洗浄し、濾液を濃縮し、真空中で乾燥させた。残渣を分取 T L C (ジクロロメタン : メタノール = 1 5 : 1) によって精製した。生成物を半分取逆相 H P L C によってさらに精製した。溶出溶液を真空中で凍結乾燥した。生成物を半分取逆相 H P L C によってさらに精製した。溶出溶液を真空中で凍結乾燥した。化合物 (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 0 - ((1 - ((R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 -

30 ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 6 , 9 , 1 2 , 1 5 , 1 8 - ペンタオキサ - 3 - アザイコサン - 1 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (7 . 1 m g 、 0 . 0 0 5 m m o l 、 収率 7 % 、 純度 9 7 %) を桃色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 1 2 9 9 . 7 [M + 2 3] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 8 . 6 0 (s 、 1 H) 、 7 . 9 4 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 7 . 5 5 (d 、 J = 7 . 6 H z 、 1 H) 、 7 . 4 8 (d 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 2 1 (m 、 7 H) 、 6 . 8 2 (s 、 1 H) 、 6 . 7 1 (s 、 1 H) 、 6 . 5 1 (d d 、 J = 1 0 . 8 、 1 6 . 8 H z 、 1 H) 、 6 . 2 6 (d 、 J = 1 6 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 6 8 (d 、 J = 1 0 . 8 H z 、 1 H) 、 5 . 3 5 - 5 . 2 2 (m 、 1 H) 、 5 . 0 4 - 4 . 9 8 (m 、 1 H) 、 4 . 6 8 (t 、 J = 8 . 0 H z 、 1 H) 、 4 . 5 3 (d 、 J = 8 . 8 H z 、 1 H) 、 4 . 4 4 (s 、 1 H) 、 4 . 1 0 (s 、 2 H) 、 4 . 0 1 - 3 . 8 9 (m 、 3 H) 、 3 . 7 5 - 3 . 3 5 (m 、 3 0 H) 、 3 . 3 0 - 3 . 1 5 (m 、 2 H) 、 2 . 8 8 - 2 . 7 8 (m 、 2 H) 、 2 . 7 5 - 2 . 6 5 (m 、 2 H) 、 2 . 4 4 (s 、 3 H) 、 2 . 4 1 - 2 . 3 3 (m 、 2 H) 、 2 . 2 7 - 2 . 1 5 (m 、 2 H) 、 2 . 0 8 - 2 . 0 0 (m 、 1 H) 、 1 . 9 6 - 1 . 8 6 (m 、 3 H) 、 1 . 5 6 - 1 . 4 4 (m 、 3 H) 、 1 . 4 0 (d 、 J = 6 . 8 H z 、 3 H) 、 1 . 2 6 (d 、 J = 6 . 0 H z 、 3 H) 、 0 . 9 9 (s 、 9 H) 。

40

50

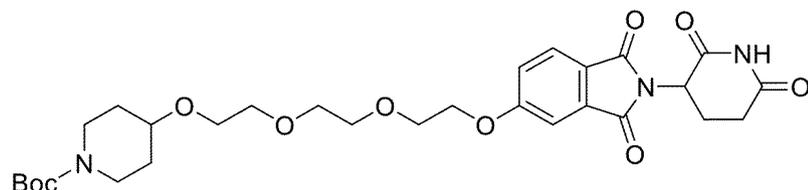
【2293】

5 - (2 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (例示的な化合物 428) の例示的な合成

工程 1: tert - ブチル 4 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2294】

【化734】



10

【2295】

N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (800 mg、1.64 mmol、1 当量) および 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (449 mg、1.64 mmol、1 当量) の混合物に、炭酸カリウム (566 mg、4.10 mmol、2.5 当量) およびヨウ化カリウム (27 mg、0.16 mmol、0.1 当量) を添加した。混合物を 50 で 12 時間攪拌した。混合物を塩酸溶液 (30 mL、1 M) に注ぎ入れた。次いで、これを酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL x 2) およびブライン (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル: 酢酸エチル = 3 : 1 ~ 1 : 2) によって精製して、生成物を得た。生成物を分取 HPLC によってさらに精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (330 mg、0.56 mmol、収率 34%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 490.1 [M - 100]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 7.81 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.44 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.36 - 7.33 (m、1H)、5.13 - 5.11 (m、1H)、4.58 (s、1H)、4.32 - 4.30 (m、1H)、3.72 - 3.70 (m、3H)、3.68 - 3.65 (m、2H)、3.62 - 3.58 (s、4H)、3.56 - 3.52 (m、1H)、3.14 - 3.02 (m、2H)、2.78 - 2.77 (m、1H)、2.74 - 2.73 (m、2H)、2.06 - 2.12 (m、1H)、1.84 - 1.80 (m、2H)、1.47 - 1.46 (m、2H)、1.44 (s、9H)。

20

30

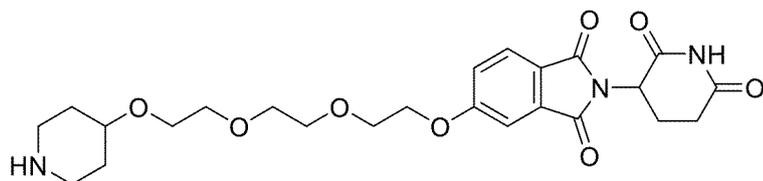
40

【2296】

工程 2: 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

【2297】

【化735】



【2298】

ジクロロメタン (5 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[2-[2-[2-(2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (330 mg、0.55 mmol、1当量) の混合物に、塩酸/ジオキサ (4 M、5 mL) を添加した。混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、生成物 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (290 mg、0.55 mmol、収率 98%、塩酸塩) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 490.3 [M+1]⁺。

10

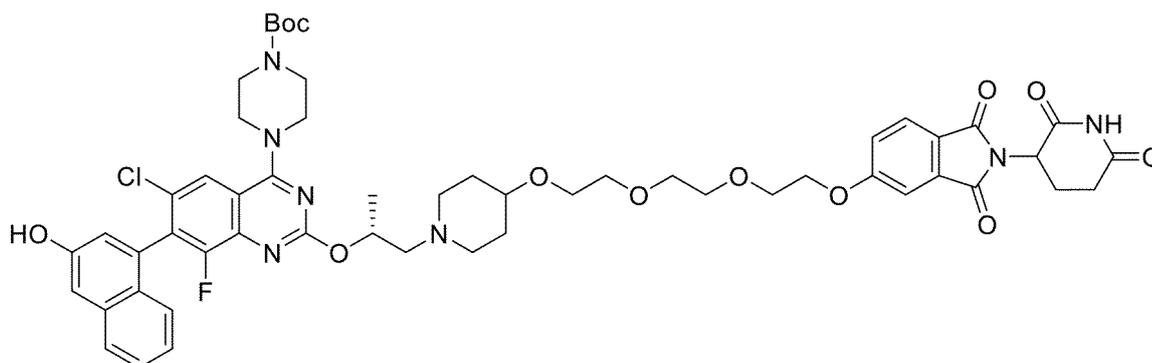
【2299】

工程 3 : *tert*-ブチル 4-(6-クロロ-2-((2R)-1-(4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-イル)オキシ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

20

【2300】

【化736】



30

【2301】

ジクロロメタン (3 mL) およびメタノール (3 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-5-[2-[2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]イソインドリン-1,3-ジオン (54 mg、0.10 mmol、1当量、塩酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (25 mg、0.30 mmol、3当量) を添加した。混合物を 25 で 10 分間攪拌した。次いで、*tert*-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-[(1R)-1-メチル-2-オキシ-エトキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.10 mmol、1当量) および酢酸 (12 mg、0.20 mmol、0.01 mL、2当量) を、25 で 10 分間、攪拌下で添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (19 mg、0.30 mmol、3当量) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 *tert*-ブチル 4-[6-クロロ-2-[(1R)-2-[4-[2-[2-[2-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ピペリジル]-1-メチル-エトキシ

40

50

] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.056 mmol、収率 55.10%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m/z : 1054.6 [M + 1]⁺。

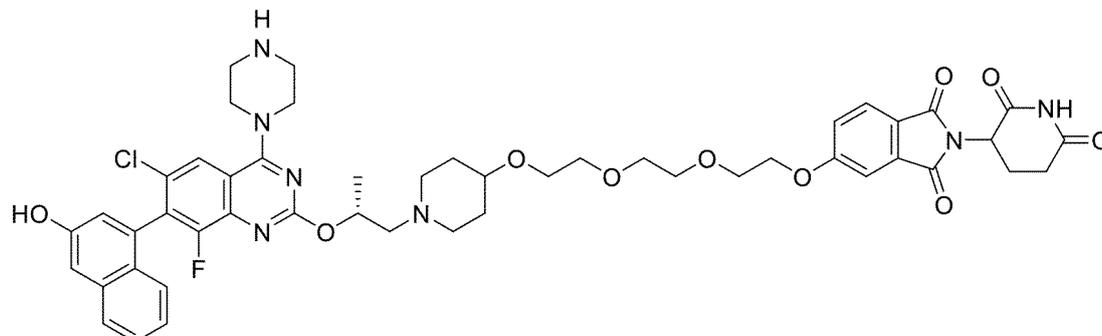
【2302】

工程 4 : 5 - (2 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

【2303】

10

【化737】



20

【2304】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [(1R) - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ピペリジル] - 1 - メチル - エトキシ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.056 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (3.08 g、27.01 mmol、2 mL、474 当量) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を濃縮して、生成物 5 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (60 mg、トリフルオロ酢酸塩) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m/z : 954.4 [M + 1]⁺。

30

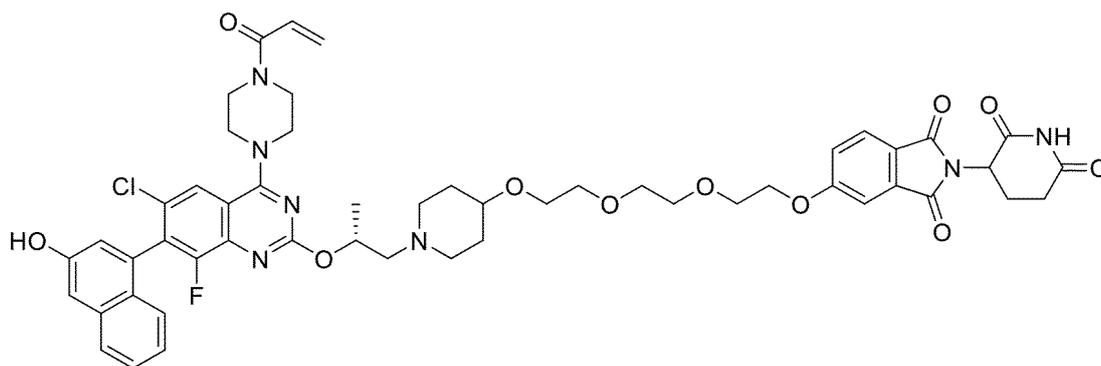
【2305】

工程 5 : 5 - (2 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

40

【2306】

【化 7 3 8】



10

【2307】

ジクロロメタン (20 mL) 中の 5 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (60 mg、0.056 mmol、1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物に、2 , 6 - ルチジン (0.06 mL、10 当量) を添加した。次いで、ジクロロメタン (5 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (4 mg、0.050 mmol、0.004 mL、0.9 当量) を、窒素雰囲気下で - 78 °C で混合物に添加した。混合物を窒素

20

雰囲気下で、- 78 °C で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を水 (20 mL) でクエンチした。それをジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出し、ブライン (20 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物 5 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (5.6 mg、0.0052 mmol、収率 9.27%、純度 98%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 504.8 [M / 2 + 1]⁺ ; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆)

30

11.10 (s、1H)、8.31 (s、2H)、7.99 (s、1H)、7.80 - 7.78 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.47 - 7.40 (m、2H)、7.36 - 7.30 (m、1H)、7.28 (s、1H)、7.23 - 7.20 (m、1H)、7.08 - 7.04 (m、1H)、6.88 - 6.77 (m、1H)、6.25 - 6.13 (m、1H)、5.83 - 5.67 (m、2H)、5.43 - 5.31 (m、1H)、5.13 - 5.06 (m、1H)、4.29 - 4.24 (m、2H)、3.94 - 3.72 (m、12H)、3.58 - 3.52 (m、7H)、3.24 - 3.13 (m、2H)、2.94 - 2.71 (m、3H)、2.64 - 2.55 (m、2H)、2.41 - 2.34 (m、1H)、2.21 - 1.91 (m、4H)、1.78 - 1.62 (m、2H)、1.30 - 1.27 (m、3H)、1.24 - 1.17 (m、1H)。

40

【2308】

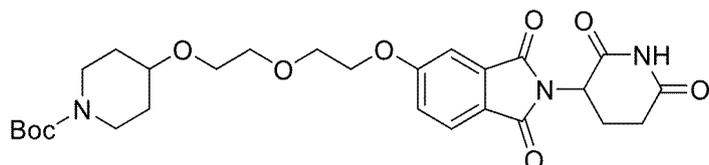
5 - (2 - (2 - ((1 - ((2 R) - 2 - ((6 - クロロ - 4 - (4 - (2 , 2 - ジヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (例示的な化合物 434) の例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル 4 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2309】

50

【化739】



【2310】

tert - ブチル 4 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、1.13 mmol、1 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (309 mg、1.13 mmol、1 当量)、ヨウ化カリウム (19 mg、0.11 mmol、0.1 当量) およびヨウ化カリウム (390 mg、2.82 mmol、2.5 当量) を添加し、混合物を 50 で 16 時間攪拌した。混合物を塩酸溶液 (1 M) に注ぎ、pH を約 3 ~ 4 に調整し、反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (234 mg、0.42 mmol、収率 38%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 568.3 [M + 23]⁺。

10

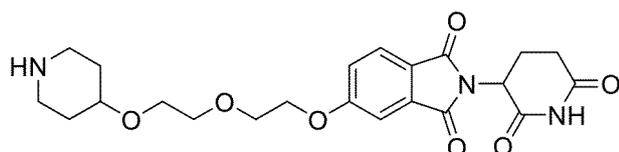
20

【2311】

工程 2 : 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) エトキシ) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

【2312】

【化740】



30

【2313】

tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (330 mg、0.60 mmol、1 当量) のジクロロメタン (4 mL) 溶液に、塩酸 / ジオキサ (4 M、4 mL、26.45 当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] イソインドリン - 1, 3 - ジオン (260 mg、0.54 mmol、収率 89%、塩酸塩) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 446.1 [M + 1]⁺。

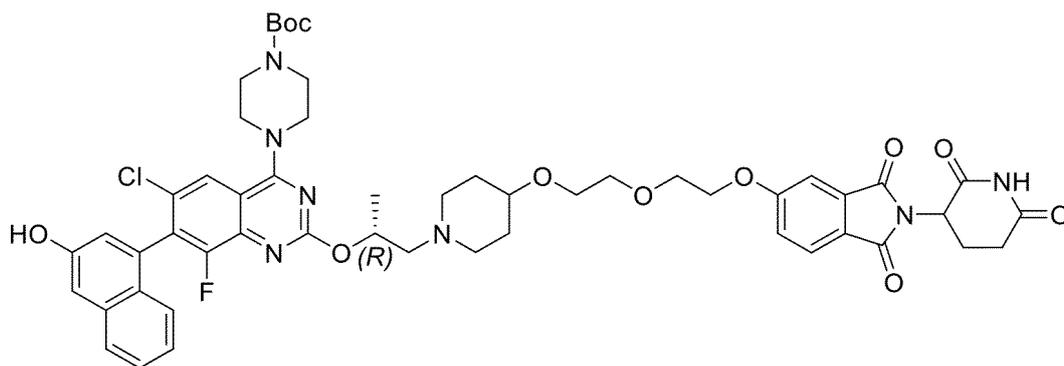
40

【2314】

工程 3 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 2 - (((2 R) - 1 - (4 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - イル) オキシ) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2315】

【化741】



10

【2316】

2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (86 mg、0.19 mmol、1.4 当量、塩酸塩) のメタノール (3 mL) 溶液に、酢酸ナトリウム (34 mg、0.41 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 25 で 0.5 時間攪拌した。次いで、ジクロロメタン (3 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [(1 R) - 1 - メチル - 2 - オキソ - エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (80 mg、0.14 mmol、1 当量) を添加した。酢酸 (8 mg、0.14 mmol、1 当量) およびシアノホウ素水素化ナトリウム (26 mg、0.41 mmol、3 当量) を 0 で 0.5 時間かけて反応物に添加し、混合物を 25 で 11 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [(1 R) - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 1 - ピペリジル] - 1 - メチル - エトキシ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (43 mg、0.04 mmol、収率 28%、純度 90%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1011.9 [M + 1] ⁺

20

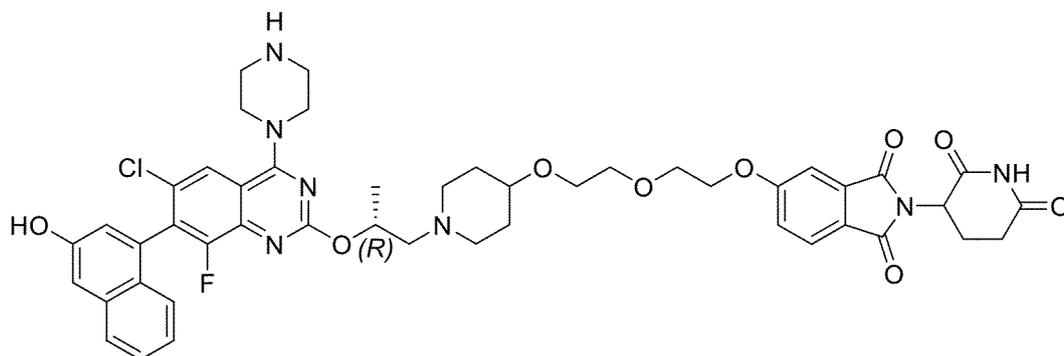
30

【2317】

工程 4 : 5 - (2 - (2 - ((1 - ((2 R) - 2 - ((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの調製

【2318】

【化742】



40

【2319】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [(1 R) - 2 - [4 - [2 - [2 - [2

50

- (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 1 - ピペリジル] - 1 - メチル - エトキシ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (43 mg, 0.04 mmol, 1 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、塩酸 / ジオキサン (4 M, 3 mL, 282 当量) を添加し、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 5 - [2 - [2 - [1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (38 mg, 0.04 mmol, 収率 98%) を無色油状物として得た。

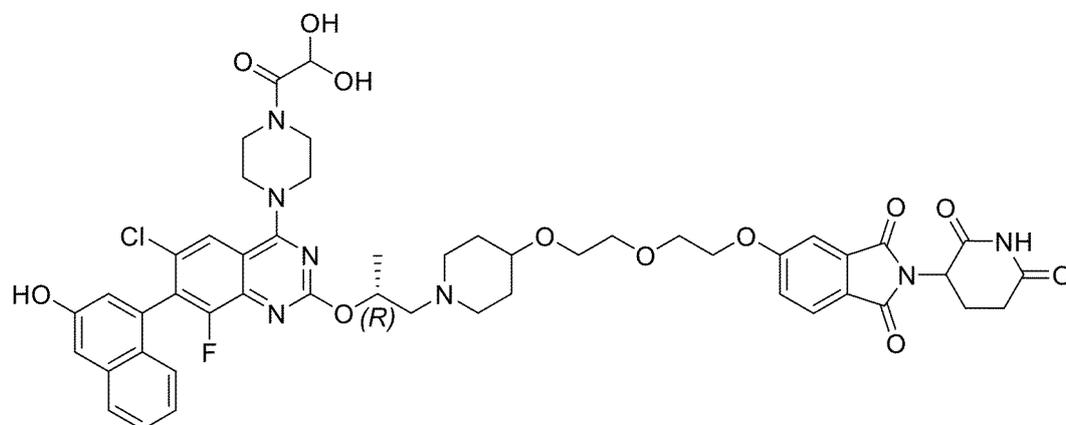
10

【2320】

工程 5 : 5 - (2 - (2 - ((1 - ((2R) - 2 - ((6 - クロロ - 4 - (4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル) - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオンの調製

【2321】

【化743】



20

30

【2322】

2, 2 - ジヒドロキシ酢酸 (37 mg, 0.4 mmol, 10 当量)、5 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (38 mg, 0.04 mmol, 1 当量、塩酸塩)、および o - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - n, n, n', n' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (61 mg, 0.16 mmol, 4 当量) の溶液に、N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中のジイソプロピルエチルアミン (16 mg, 0.12 mmol, 0.02 mL, 3 当量) を添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出し、合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 5 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [6 - クロロ - 4 - [4 - (2, 2 - ジヒドロキシアセチル) ピペラジン - 1 - イル] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] オキシプロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン (7.4 mg, 0.007 mmol, 収率 18%、純度 96%) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 984.3 [M + 1]⁺; ¹H - NMR

40

50

(400 MHz, DMSO- d_6) 11.08 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.38 (m, 2H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.05 (dd, $J = 2.4, 5.8$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 5.4, 12.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.92 - 3.80 (m, 5H), 3.78 - 3.69 (m, 4H), 3.54 (d, $J = 2.6$ Hz, 3H), 3.48 (dd, $J = 5.1, 10.9$ Hz, 4H), 2.93 - 2.81 (m, 3H), 2.63 - 2.51 (m, 5H), 2.23 (s, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.73 (s, 2H), 1.37 - 1.24 (m, 5H).

10

【2323】

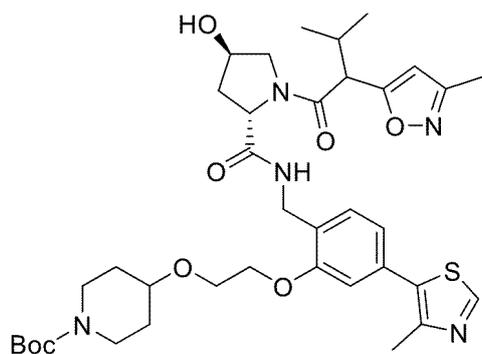
(2S, 4R) - N - (2 - (2 - ((1 - (R) - 2 - (4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン - 2 - イル)オキシ)プロピル)ピペリジン - 4 - イル)オキシ)エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ペンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ブタノイル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 436) の例示的な合成

工程 1: tert - ブチル 4 - (2 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ブタノイル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド)メチル) - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェノキシ)エトキシ)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【2324】

【化744】



30

【2325】

tert - ブチル 4 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ)エトキシ]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (361 mg, 0.90 mmol, 1.5 当量) および (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[2 - ヒドロキシ - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]メチル] - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (300 mg, 0.60 mmol, 1 当量) のアセトニトリル溶液 (6 mL) に、炭酸カリウム (166. mg, 1.20 mmol, 2 当量) を添加した。混合物を 80 で 12 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加した。水相を酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を半分量 HPLC で精製した。化合物 tert - ブチル 4 - [2 - [2 - [[[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボニル]アミノ]メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェノキシ]エトキシ]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (320 mg, 0.44 mol, 収率 73%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 626.2 [M - 100]⁺。

40

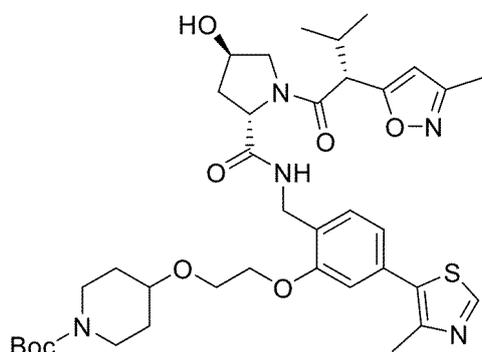
50

【2326】

工程2: *tert*-ブチル 4-(2-(2-((2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【2327】

【化745】



10

【2328】

tert-ブチル 4-[2-[2-[[[[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (320 mg、0.44 mmol、1当量) をキラル SFC によって分離した。混合物を減圧下で濃縮して、生成物を得た。化合物 *tert*-ブチル 4-[2-[2-[[[[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[(2*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (140 mg、0.19 mmol、収率 85%、純度 97%) を無色油状物として得た。

20

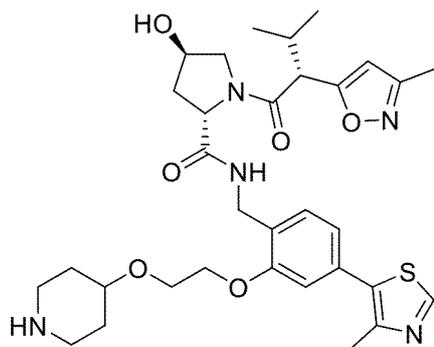
【2329】

工程3: (2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-2-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エトキシ)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【2330】

【化746】



40

【2331】

tert-ブチル 4-[2-[2-[[[[(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-1-[(2*R*)-3-メチル-2-(3-メチルオキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート (140 mg、0.19 mmol、収率 85%、純度 97%) を無色油状物として得た。

50

1、1当量)のジクロロメタン(3 mL)溶液に、塩酸ノジオキサ(4 M、3 mL、62.22当量)を添加し、混合物を25℃で2時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(120 mg、0.18 mmol、収率94%、塩酸塩)を無色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 626.2 [M+1]⁺。

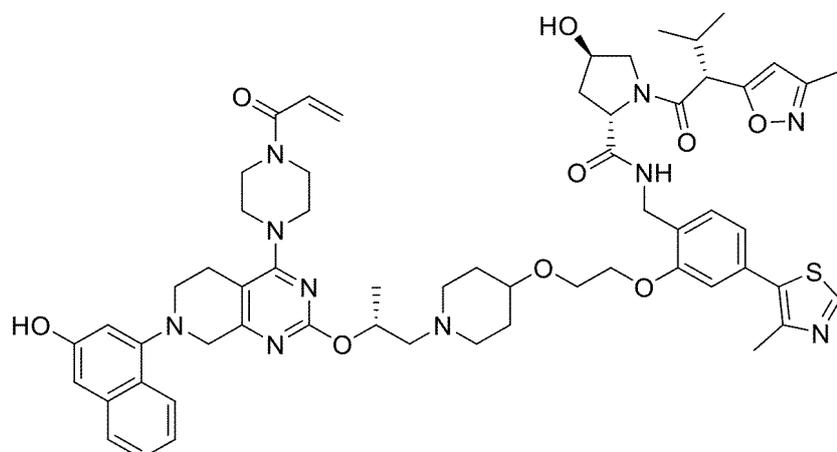
【2332】

工程4:(2S, 4R)-N-(2-(2-(1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

10

【2333】

【化747】



20

【2334】

(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロパナール(50 mg、0.10 mmol、1当量)のジクロロメタン(3 mL)およびメタノール(1 mL)中の混合物に、酢酸ナトリウム(8 mg、0.1 mmol、1当量)を添加し、25℃で15分間撹拌し、次いで酢酸(6 mg、0.1 mmol、1当量)および(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)-2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(64 mg、0.1 mmol、1当量、塩酸塩)を添加し、0℃で15分間撹拌し、次いでボラン; 2-メチルピリジン(44 mg、0.41 mmol、4当量)を0℃で添加し、次いで反応混合物を25℃で12時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を半分取逆相HPLCによって精製した。化合物(2S, 4R)-4-ヒドロキシ-N-[[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(12.4 mg、0.01 mmol、収率10%、純度95%)を桃色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1097.5 [M+1]⁺; ¹H-NMR(40

30

40

50

0 MHz、DMSO-d₆) 9.66 (s、1H)、8.97 (s、1H)、8.28 (s、1H)、8.00 (d、J = 7.7 Hz、1H)、7.66 (d、J = 8.8 Hz、1H)、7.37 (d、J = 6.6 Hz、1H)、7.26 (s、1H)、7.04 - 6.95 (m、2H)、6.87 - 6.76 (m、3H)、6.21 - 6.12 (m、2H)、5.72 (d、J = 12.3 Hz、1H)、5.20 (s、1H)、4.35 - 4.04 (m、8H)、3.85 - 3.63 (m、8H)、3.51 (s、14H)、2.90 - 2.73 (m、2H)、2.27 - 2.09 (m、9H)、2.04 - 1.77 (m、5H)、1.40 (s、2H)、1.25 (d、J = 6.1 Hz、3H)、0.96 (d、J = 6.6 Hz、2H)、0.79 (d、J = 6.6 Hz、2H)、0.69 (d、J = 6.2 Hz、1H)、0.57 (d、J = 6.7 Hz、1H)。

10

【2335】

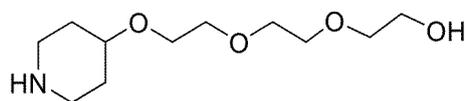
(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(1-((R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド(例示的な化合物447)の例示的な合成

工程1: 2-(2-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エタン-1-オール

20

【2336】

【化748】



【2337】

ジクロロメタン(15 mL)中のtert-ブチル 4-[2-[2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(950 mg、2.85 mmol、1当量)の混合物に、塩化水素/メタノール(4 M、0.7 mL、1当量)を添加した。混合物を25℃で1時間撹拌した。混合物を真空下で濃縮して、生成物 2-[2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]エトキシ]エタノール(760 mg、2.82 mmol、収率99%、塩酸塩)を黄色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 9.43 - 8.89 (m、2H)、3.60 - 3.51 (m、2H)、3.49 - 3.32 (m、7H)、3.14 (s、3H)、3.12 - 2.99 (m、2H)、2.95 - 2.80 (m、2H)、2.43 - 2.21 (m、1H)、2.00 - 1.82 (m、2H)、1.74 - 1.54 (m、2H)。

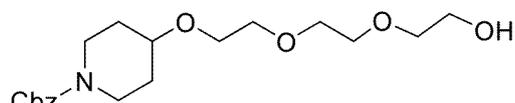
30

【2338】

工程2: ベンジル 4-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【2339】

【化749】



【2340】

水(5 mL)およびテトラヒドロフラン(10 mL)中の2-[2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]エトキシ]エタノール(760 mg、2.82 mmol、1当量、塩酸塩)の混合物に、炭酸水素ナトリウム(710 mg、8.45 mmol、3当量)を添加した。混合物を25℃で30分間撹拌した。次いで、クロロギ酸ベンジル(720 mg、4.23 mmol、0.6 mL、1.5当量)を混合物に添加した。混合物を2

50

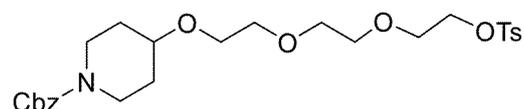
5 で12時間撈拌した。次いで、混合物を水(30 mL)で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL × 2)およびブライン(50 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物ベンジル 4 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (770 mg、2.10 mmol) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 390.2 [M + 23]⁺。

【 2341】

工程3 : ベンジル 4 - (2 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2342】

【 化 750】



【 2343】

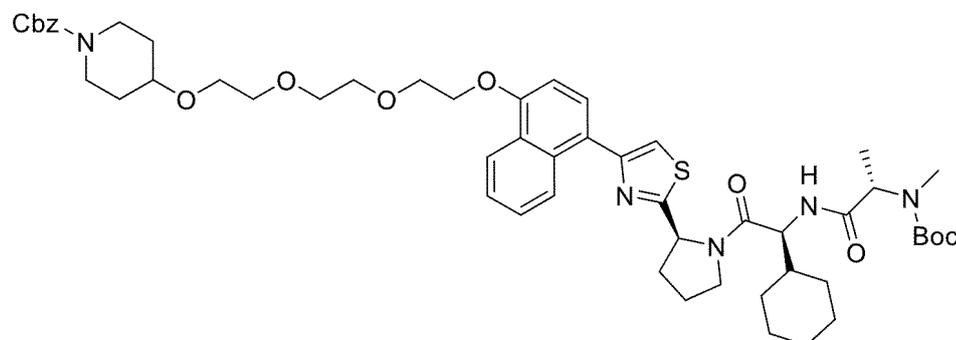
ジクロロメタン(15 mL)中のベンジル 4 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (770 mg、2.10 mmol、1当量) の混合物に、p - トルエンシルホニルクロリド (479 mg、2.51 mmol、1.2当量) およびトリエチルアミン (424 mg、4.19 mmol、0.5 mL、2当量) を添加した。混合物を25 で12時間撈拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 10 : 1 ~ 1 : 1) によって精製した。ベンジル 4 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol、収率 10%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 544.3 [M + 23]⁺。

【 2344】

工程4 : ベンジル 4 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロパンアミド) - 2 - シクロヘキシルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2345】

【 化 751】



【 2346】

アセトニトリル(5 mL)中のベンジル 4 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol、1当量) および tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキシ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル] - N - メチル - カルバメート (119 mg、0.19 mmol、1当量) の混合物に、炭酸カリウム (52 mg、0.38 m

10

20

30

40

50

mol、2当量)を添加した。混合物を90 で12時間撹拌した。混合物を水(30 mL)で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル(30 mL×3)によって抽出した。合わせた有機層を水(50 mL×2)およびブライン(50 mL×2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(酢酸エチル)によって精製した。化合物ベンジル 4-[2-[2-[2-[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[2S)-2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-2-シクロヘキシル-アセチル]ピロリジン-2-イル]チアゾール-4-イル]-1-ナフチル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(120 mg)を緑色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 970.6 [M+1]⁺。

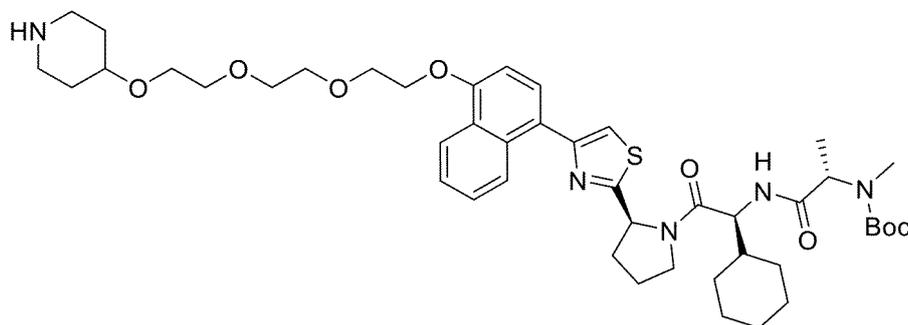
10

【2347】

工程5: tert-ブチル((S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【2348】

【化752】



20

【2349】

トリフルオロエタノール(10 mL)中のベンジル 4-[2-[2-[2-[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[2S)-2-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-2-シクロヘキシル-アセチル]ピロリジン-2-イル]チアゾール-4-イル]-1-ナフチル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(120 mg、0.12 mmol、1当量)の混合物に、活性炭上パラジウム触媒(30 mg、純度10%)を窒素雰囲気下で添加した。混合物を脱気し、水素で3回再充填した。次いで、それを25 で2時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取HPLCで精製した。化合物 tert-ブチル N-[(1S)-2-[[4-[4-[2-[2-[2-(4-ピペリジルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]エチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]-N-メチルカルバメート(35 mg、0.04 mmol、収率32%、ギ酸塩)を白色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 836.6 [M+1]⁺。

30

40

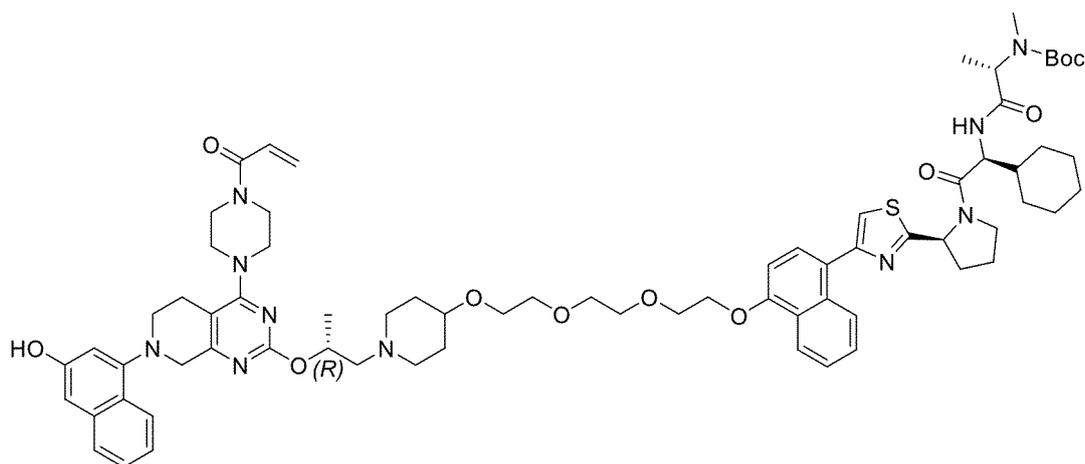
【2350】

工程6: tert-ブチル((S)-1-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-(1-((R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル))-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

50

【 2 3 5 1 】

【 化 7 5 3 】



10

【 2 3 5 2 】

メタノール (2 mL) およびジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシ - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル] - N - メチル - カルバメート (45 mg 、 0 . 05 mmol 、 1 当量、ギ酸塩) の混合物に、酢酸ナトリウム (12 mg 、 0 . 15 mmol 、 3 当量) を添加した。次いで、ボラン ; 2 - メチルピリジン複合体 (27 mg 、 0 . 25 mmol 、 5 当量) を、攪拌下で混合物に添加した。次いで、混合物を 25 で 20 分間攪拌した。次いで、酢酸 (6 mg 、 0 . 10 mmol 、 2 当量) および (2 R) - 2 - [[7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシ] プロパナール (24 mg 、 0 . 05 mmol 、 1 当量) を 0 で添加した。次いで、反応混合物を 25 で 12 時間攪拌した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 9 : 1) によって精製した。 tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [[1 - [(2 R) - 2 - [[7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシ] プロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキシ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキシ - エチル] - N - メチル - カルバメート (26 mg 、 0 . 02 mmol 、 収率 39%) を桃色油状物として得た。 LC / MS (ESI) m / z : 1307 . 5 [M + 1]⁺。

20

30

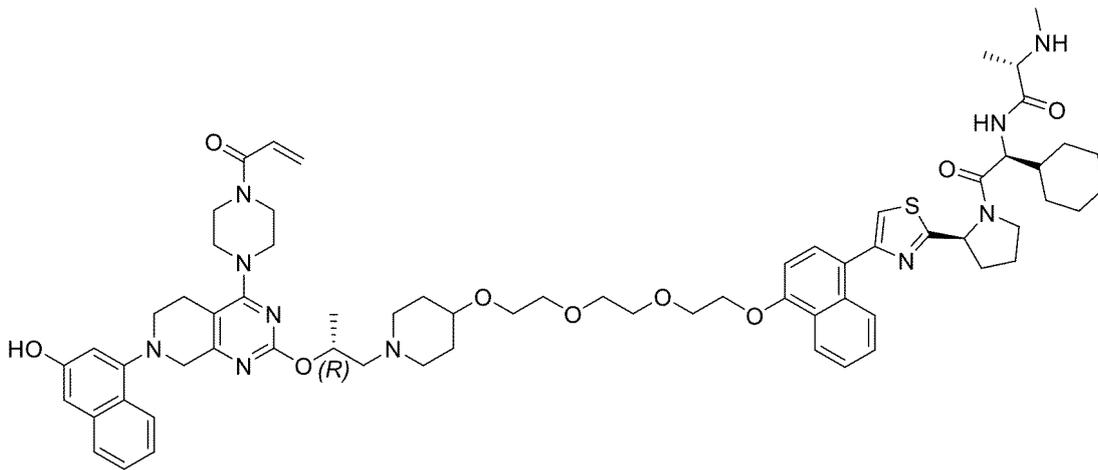
【 2 3 5 3 】

工程 7 : (S) - N - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((4 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((1 - ((R) - 2 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキシエチル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミドの調製

40

【 2 3 5 4 】

【化 7 5 4】



10

【 2 3 5 5】

ジクロロメタン (2.5 mL) 中の *tert*-ブチル *N*-[(1*S*)-2-[[[(1*S*)-1-シクロヘキシル-2-[(2*S*)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[[1-[(2*R*)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]-*N*-メチル-カルバメート (26 mg、0.02 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (3.38 mmol、0.25 mL) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。次いで、混合物を炭酸水素ナトリウム溶液で pH = 7 ~ 8 に調整し、次いで、混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC で精製した。化合物 (2*S*)-*N*-[(1*S*)-1-シクロヘキシル-2-[(2*S*)-2-[4-[4-[2-[2-[2-[[1-[(2*R*)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]-2-(メチルアミノ)プロパンアミド (12.4 mg、0.01 mmol、収率 48%、純度 95%、ギ酸塩) を桃色固体として得た。LC/MS (ESI) *m/z*: 604.4 [M/2 + 1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-*d*₆) 8.29 - 8.20 (m、4H)、8.07 - 7.96 (m、2H)、7.71 - 7.62 (m、2H)、7.59 - 7.57 (d、*J* = 8.0 Hz、1H)、7.56 - 7.49 (m、2H)、7.42 - 7.35 (m、1H)、7.30 - 7.20 (m、1H)、7.03 - 7.01 (d、*J* = 8.0 Hz、1H)、6.88 - 6.74 (m、3H)、6.19 - 6.10 (m、1H)、5.75 - 5.68 (m、1H)、5.48 - 5.39 (m、1H)、5.23 - 5.11 (m、1H)、4.55 - 4.47 (m、1H)、4.34 - 4.27 (m、2H)、4.05 (s、2H)、3.93 - 3.88 (m、2H)、3.82 - 3.77 (m、2H)、3.73 - 3.62 (m、8H)、3.58 - 3.55 (m、3H)、3.26 - 3.17 (m、6H)、3.14 - 3.05 (m、2H)、2.92 - 2.83 (m、2H)、2.79 - 2.68 (m、2H)、2.31 - 2.24 (m、2H)、2.23 - 2.17 (m、4H)、2.14 - 1.99 (m、5H)、1.88 - 1.47 (m、10H)、1.39 - 1.28 (m、2H)、1.23 - 1.21 (d、*J* = 8.0 Hz、3H)、1.16 - 0.94 (m、9H)。

20

30

40

【 2 3 5 6】

(*S*)-*N*-((*S*)-2-((*S*)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((*R*)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナ

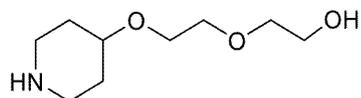
50

フタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (例示的な化合物 446) の例示的な合成

工程 1 : 2 - (2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) エトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【 2 3 5 7 】

【 化 7 5 5 】



10

【 2 3 5 8 】

塩酸塩 / メタノール (4 M、 3 mL、 3.47 当量) 中の tert - ブチル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g、 3.46 mmol、 1 当量) の溶液に、混合物を 25 で 1 時間攪拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、生成物 2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エタノール (600 mg、 塩酸塩) を白色固体として得た。

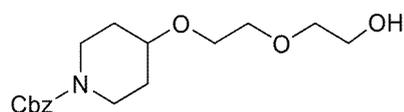
【 2 3 5 9 】

工程 2 : ベンジル 4 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 2 3 6 0 】

【 化 7 5 6 】



【 2 3 6 1 】

2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エタノール (600 mg、 3.17 mmol、 1 当量) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、クロロギ酸ベンジル (568 mg、 3.33 mmol、 0.5 mL、 1.05 当量) およびトリエチルアミン (481 mg、 4.76 mmol、 0.7 mL、 1.5 当量) を添加し、混合物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (20 mL x 2) および塩酸溶液 (1 M) (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、生成物ベンジル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (625 mg) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 324.2 [M + 1]⁺。

30

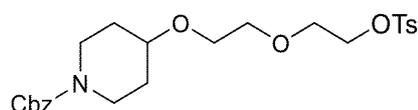
【 2 3 6 2 】

工程 3 : ベンジル 4 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 3 6 3 】

40

【 化 7 5 7 】



【 2 3 6 4 】

ベンジル 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (625 mg、 1.93 mmol、 1 当量) のジクロロメタン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (587 mg、 5.80 mmol、 0.8 mL、 3 当量) を添加し、次いで p - トルエンシルホニルクロリド (553 mg、 2.90 mmol、 1.5 当量) を混合物に添加し、混合物を 25 で 16 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL

50

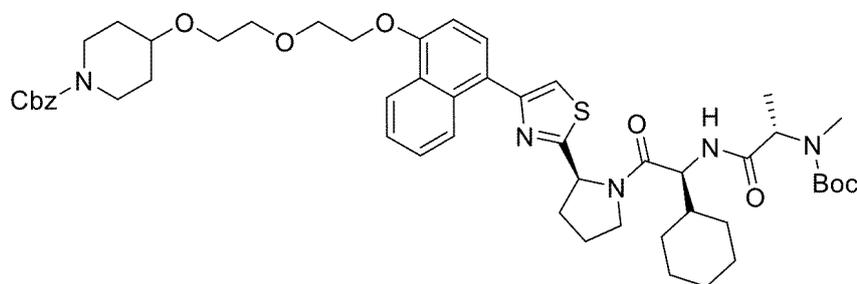
)でクエンチし、ジクロロメタン(50 mL × 2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、カラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル=30:1~1:1)によって精製した。化合物ベンジル 4-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(650 mg、1.36 mmol、収率70%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400 MHz、CD₃OD) 7.82-7.76(m、2H)、7.42(d、J=8.0 Hz、2H)、7.38-7.28(m、5H)、5.11(s、2H)、4.17-4.13(m、2H)、3.79-3.69(m、2H)、3.68-3.61(m、2H)、3.58-3.49(m、5H)、3.22(s、2H)、2.47-2.40(m、3H)、1.87-1.77(m、2H)、1.47(tdd、J=4.4、8.4、12.8 Hz、2H)。

【2365】

工程4:ベンジル 4-(2-(2-(4-(2-(S)-1-(S)-2-(S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロパンアミド)-2-シクロヘキシルアセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製

【2366】

【化758】



【2367】

ベンジル 4-[2-[2-(p-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(231 mg、0.48 mmol、1当量)、tert-ブチル N-[(1S)-2-[[4-[2-[(2S)-1-[(2S)-2-[[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロパノイル]アミノ]-2-シクロヘキシル-アセチル]ピロリジン-2-イル]チアゾール-4-イル]-1-ナフチル]オキシ]エトキシ]エトキシ]ピペリジン-1-カルボキシレート(400 mg、0.36 mmol、収率74%、純度83%)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 926.5 [M+1]⁺。

【2368】

工程5:tert-ブチル(S)-1-((S)-1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-(S)-2-(4-(4-(2-(2-(ピペリジン-4-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)エチル)アミノ)-1-オキソプロパン-2-イル)(メチル)カルバメートの調製

【2369】

10

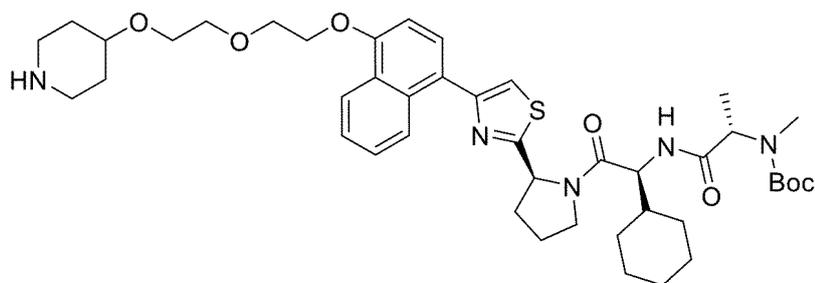
20

30

40

50

【化759】



【2370】

ベンジル 4 - [2 - [2 - [[4 - [2 - [(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチル] ピロリジン - 2 - イル] チアゾール - 4 - イル] - 1 - ナフチル] オキシ] エトキシ] エトキシ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (350 mg、0.38 mmol、1 当量) のトリフルオロエタノール (20 mL) 溶液に、活性炭上パラジウム触媒 (100 mg、0.38 mmol、10% 純度、1 当量) を窒素下で添加した。懸濁物を真空下で脱気し、水素で数回バージした。混合物を、水素 (15 psi) 下、25 で 2 時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (111 mg、0.14 mmol、収率 37%) を無色油状物として得た。

10

20

【2371】

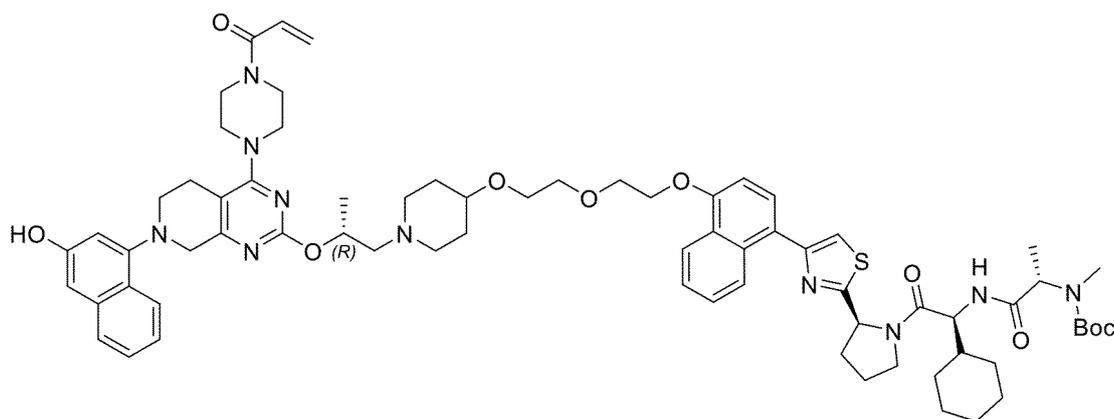
工程 6 : tert - ブチル ((S) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - ((1 - ((R) - 2 - ((4 - (4 - (アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) プロピル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

30

40

【2372】

【化760】



【2373】

tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - (4 - ピペリジルオキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (81 mg

50

、0.1 mmol、1当量)のメタノール(3 mL)溶液に、酢酸ナトリウム(17 mg、0.21 mmol、2当量)を添加し、次いで、ジクロロメタン(1 mL)中のボラン; 2-メチルピリジン(44 mg、0.41 mmol、4当量)を0 で0.5時間かけて添加した。(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロパナール(50 mg、0.1 mmol、1当量)および酢酸(0.62 mg、0.01 mmol、0.1当量)を添加し、混合物を25 で11.5時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製した。化合物tert-ブチル N-[(1S)-2-[[[(1S)-1-シクロヘキシル-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]-N-メチル-カルバメート(60 mg、0.05 mmol、収率46%)を無色油状物として得た。

10

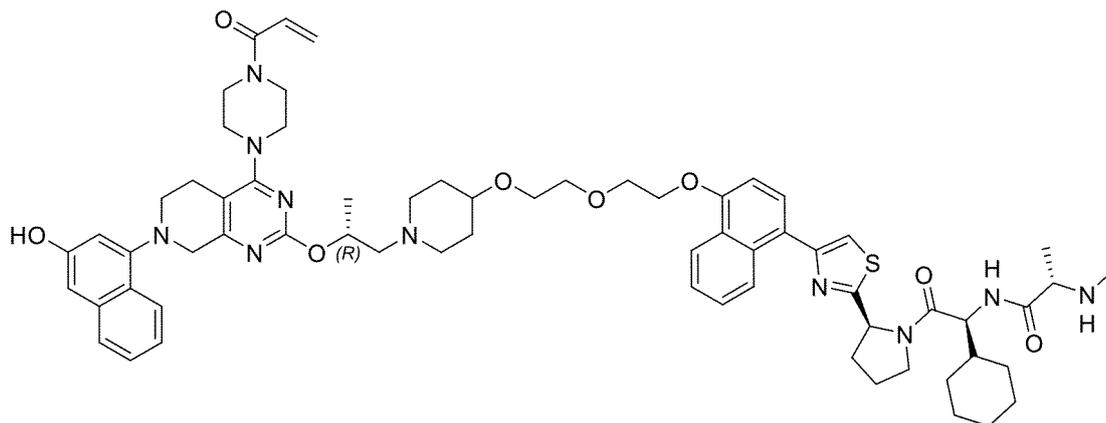
【2374】

工程7:(S)-N-((S)-2-((S)-2-((4-(4-(2-(2-(1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミドの調製

20

【2375】

【化761】



30

【2376】

tert-ブチル N-[(1S)-2-[[[(1S)-1-シクロヘキシル-2-[(2S)-2-[4-[4-[2-[2-[[1-[(2R)-2-[[7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-4-(4-プロパ-2-エノイルピペラジン-1-イル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシ]プロピル]-4-ピペリジル]オキシ]エトキシ]エトキシ]-1-ナフチル]チアゾール-2-イル]ピロリジン-1-イル]-2-オキソ-エチル]アミノ]-1-メチル-2-オキソ-エチル]-N-メチル-カルバメート(60 mg、0.05 mol、1当量)のジクロロメタン(2 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(308 mg、2.70 mmol、0.2 mL、56.89当量)を添加し、混合物を25 で10分間撹拌した。反応物を重炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ入れ、pHを約7~8に調整した。反応混合物を水(30 mL)でクエンチし、酢酸エチル(20 mL x 2)で抽出し、合わせた有機層をブライン(3

40

50

0 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 (2S) - N - [(1S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [[1 - [(2R) - 2 - [[7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシ] プロピル] - 4 - ピペリジル] オキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (6.6 mg、0.01 mmol、収率 11%、純度 95%) を桃色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1185.6 [M+23]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 8.33 (s、1H)、8.28 - 8.21 (m、2H)、8.04 - 7.90 (m、2H)、7.71 - 7.63 (m、2H)、7.60 - 7.48 (m、3H)、7.38 (t、J = 7.4 Hz、1H)、7.26 (t、J = 7.2 Hz、1H)、7.02 (d、J = 8.1 Hz、1H)、6.86 - 6.75 (m、3H)、6.14 (dd、J = 2.4、16.7 Hz、1H)、5.71 (d、J = 12.7 Hz、1H)、5.42 (d、J = 5.6 Hz、1H)、5.24 - 5.14 (m、1H)、4.57 - 4.48 (m、1H)、4.31 (s、2H)、4.05 (s、2H)、3.91 (s、2H)、3.80 (t、J = 7.1 Hz、2H)、3.71 - 3.63 (m、6H)、3.56 (d、J = 5.4 Hz、3H)、2.99 (q、J = 7.1 Hz、3H)、2.88 (s、2H)、2.75 - 2.65 (m、3H)、2.35 - 2.14 (m、10H)、2.12 - 2.02 (m、4H)、1.81 - 1.53 (m、10H)、1.36 (s、2H)、1.23 (d、J = 6.1 Hz、3H)、1.13 - 1.02 (m、7H)。

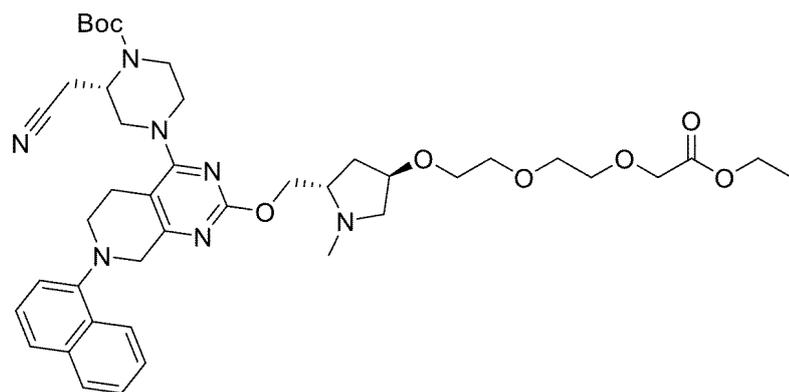
【2377】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 500) の例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシルートの調製

【2378】

【化762】



【2379】

ジクロロメタン (10 mL) 中の tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) -

10

20

30

40

50

4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] - 1 -
 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒド
 ロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレ
 ート (3 0 0 m g , 0 . 4 3 m m o l , 1 当量) の混合物に、酢酸ロジウム (i i) 二量
 体 (9 m g , 0 . 0 4 2 m m o l , 0 . 1 当量) を添加し、次いで 2 - ジアゾ酢酸エチル
 (1 4 6 m g , 1 . 2 8 m m o l , 3 当量) を 0 で添加し、次いで、反応混合物を 2 5
 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取 T L C (ジクロロメ
 タン : メタノール = 1 0 : 1) によって精製し、化合物 t e r t - ブチル (2 S) - 2 -
 (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - (2 - エトキシ -
 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メ
 トキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 1 1 m g , 0 . 1 4 m m o l
 、収率 3 3 %) を黄色油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 7 8 8 . 3 [M + 1] ⁺。

10

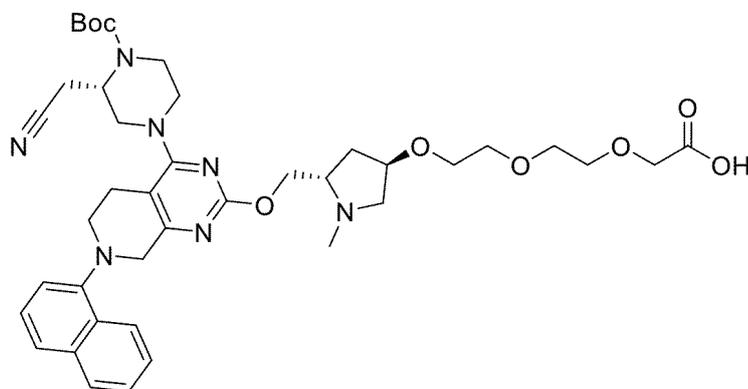
【 2 3 8 0 】

工程 2 : 2 - (2 - (2 - ((3 R , 5 S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - (t e
 r t - ブトキシカルボニル) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナ
 フタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン
 - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ)
 エトキシ) 酢酸の調製

20

【 2 3 8 1 】

【 化 7 6 3 】



30

【 2 3 8 2 】

水 (1 m L) およびテトラヒドロフラン (1 m L) およびメタノール (1 m L) 中の t
 e r t - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 -
 [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - メチ
 ル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5
 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 1 0 m g , 0 . 1 4 m m o l , 1 当量) の混合物に、水酸化リチウム一水和物 (1 2 6
 m g , 3 m m o l , 2 1 . 4 9 当量) を添加し、次いで反応混合物を 2 5 で 2 時間攪拌
 した。テトラヒドロフラン (5 m L) および水 (w a s t e r) (5 m L) を添加し、次いで、
 反応混合物を p H 2 ~ 3 に調整し、水相をジクロロメタンおよびメタノール (1 0 : 1)
 (2 0 m L x 4) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して
 、化合物 2 - [2 - [2 - [(3 R , 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 4 - t e r t -
 ブトキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチ
 ル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメ
 チル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] 酢酸 (1 3 1
 m g) を黄色油状物として得た。

40

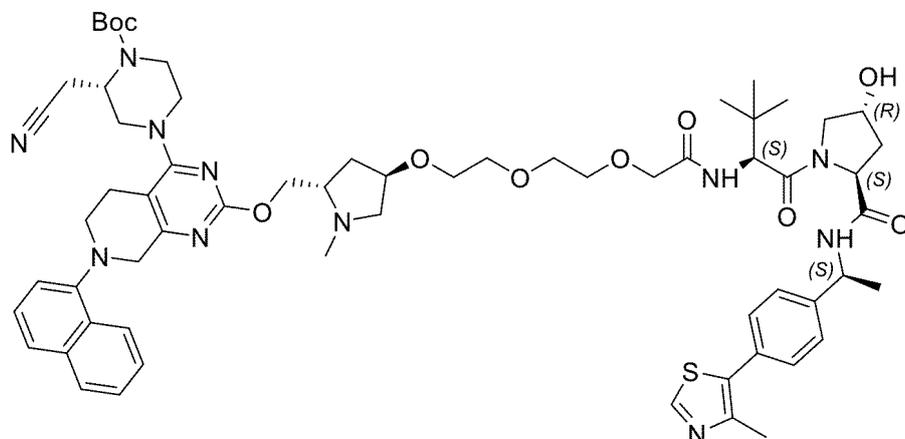
【 2 3 8 3 】

50

工程 3 : tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキソエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 3 8 4 】

【 化 7 6 4 】



10

20

【 2 3 8 5 】

N - メチル - 2 - ピロリドン (4 mL) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (134 mg、0.28 mmol、2 当量、塩酸塩) および 2 - [2 - [2 - [(3 R , 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 4 - tert - ブトキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] 酢酸 (106 mg、0.14 mmol、1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (28 mg、0.21 mmol、1.5 当量)、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (40 mg、0.21 mmol、1.5 当量)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (108 mg、0.84 mmol、0.1 mmol、6 当量) を添加し、次いで、反応混合物を 20 で 12 時間攪拌した。残渣を氷水 (20 mL) に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製し、化合物 tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (90 mg) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 594.0 [M / 2 + 1]⁺。

30

40

【 2 3 8 6 】

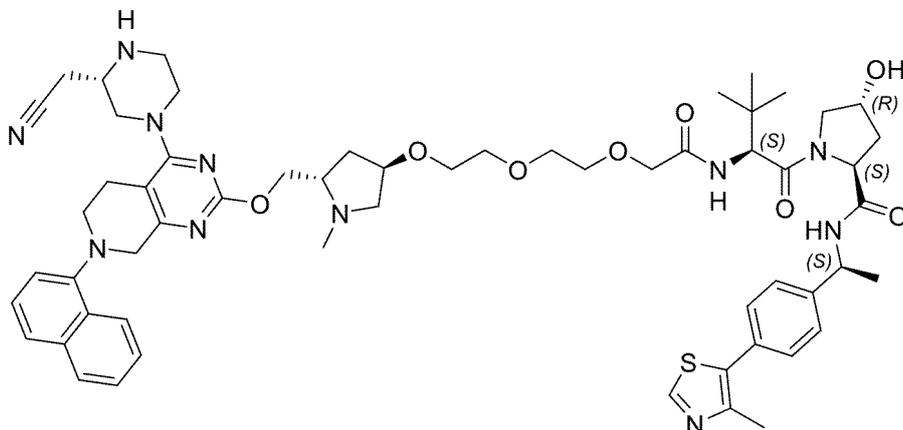
工程 4 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (2 - (2 - (((3 R , 5 S) - 5 - (((4 - ((S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン -

50

2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 3 8 7 】

【 化 7 6 5 】



10

【 2 3 8 8 】

tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[[(1S)-1-[4-(4-(メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(35mg、0.030mmol、1当量)のジクロロメタン(3mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(462mg、4.05mmol、0.3mL、137.35当量)を添加した。混合物を15で20分間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、化合物(2S,4R)-1-[(2S)-2-[2-[2-[2-[[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシメチル]-1-メチル-ピロリジン-3-イル]オキシエトキシ]エトキシ]アセチル]アミノ]-3,3-ジメチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(35mg、0.030mmol、収率99%、トリフルオロ酢酸塩)を黄色油状物として得た。LC/MS(ESI) m/z : 1086.7 [M+1]⁺。

20

30

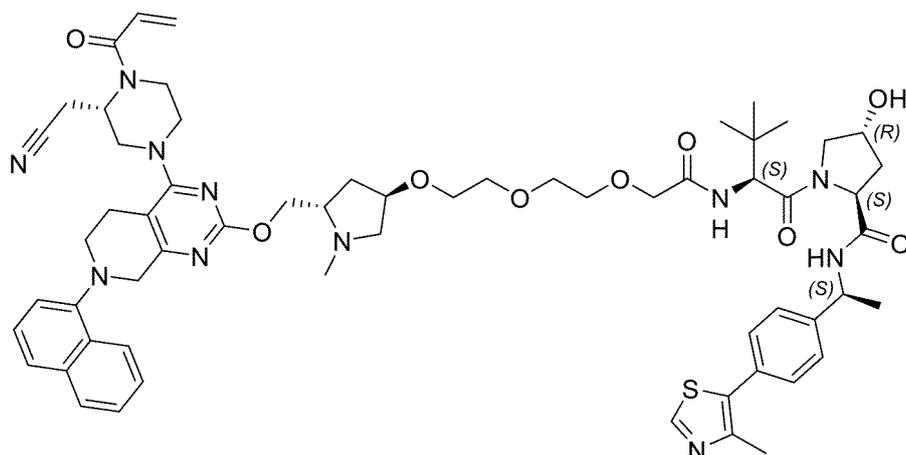
【 2 3 8 9 】

工程5:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-((3R,5S)-5-((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【 2 3 9 0 】

【化 7 6 6】



10

【 2 3 9 1】

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d]

20

ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (30 mg, 0.025 mmol, 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物に、2, 6 - ルチジン (27 mg, 0.25 mmol, 10 当量) を添加し、次いで、ジクロロメタン (1.8 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (2 mg, 0.022 mmol, 0.9 mL 当量) を - 65 で添加し、次いで反応混合物を - 65

30

で 10 分間攪拌した。水 (10 mL) を添加し、0.5 分間攪拌した。水相をジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出し、真空中で濃縮した。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製し、次いで、集めた画分を濃縮して、アセトニトリルの大部分を除去した。溶液を凍結乾燥して、化合物 (2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d]

40

ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (9.1 mg, 0.007 mmol, 収率 30%、純度 97%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 570.8 [M/2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆)

50

8.98 (s, 1H), 8.44 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 - 8.14 (m, 1H), 7.97 - 7.88 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.49 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 3H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.88 (br s, 1H), 6.20 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 5.78 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.06 - 4.63 (m, 2H), 4.55 (br d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.45 (br t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 4.17 - 4.09 (m, 3H), 4.08 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.61 (br d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.58 (br d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.54 (br s, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 4H), 3.29 (br dd, J = 6.2, 9.5 Hz, 2H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 4H), 2.78 - 2.63 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.19 (br dd, J = 6.0, 9.4 Hz, 1H),

2.10 - 2.00 (m, 1H)、1.92 - 1.72 (m, 3H)、1.37 (br d, J = 7.0 Hz, 3H)、0.94 (s, 9H)。

【2392】

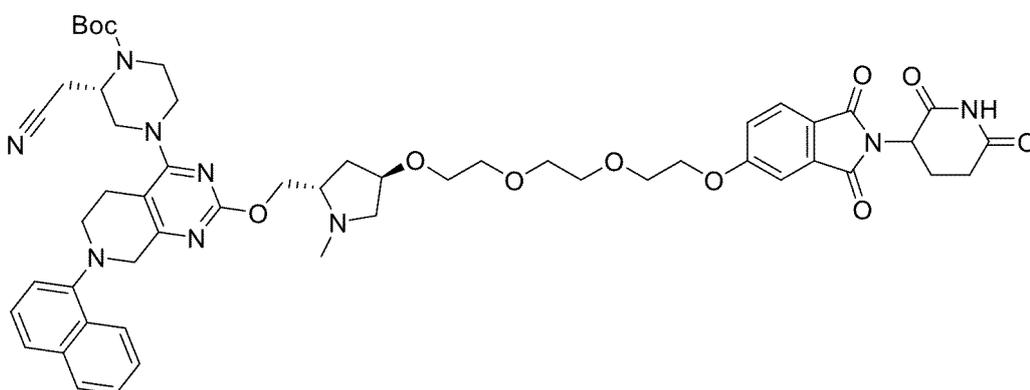
2 - ((2S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (例示的な化合物 504) の例示的な合成

工程 1: tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

10

【2393】

【化767】



20

【2394】

N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (100 mg、0.11 mmol、1 当量) および 2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 5 - ヒドロキシ - イソインドリン - 1, 3 - ジオン (152 mg、0.56 mmol、5 当量) の混合物に、炭酸カリウム (46 mg、0.33 mmol、3 当量) を添加し、次いで反応混合物を 50 で 12 時間攪拌した。残渣を 0.1 M 塩酸 (30 mL) に注ぎ入れた。水相を酢酸エチル (50 mL x 4) で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 TLC (石油エーテル: 酢酸エチル = 0 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (70 mg、0.07 mmol、収率 63%) を黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 1002.6 [M + 1]⁺。

30

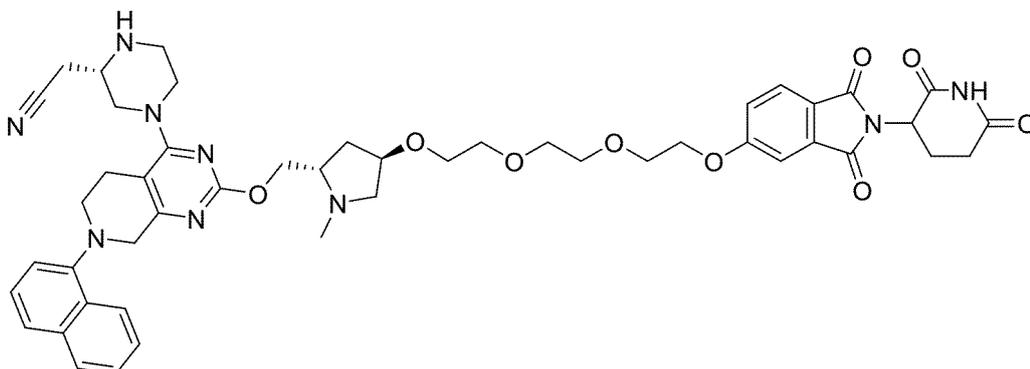
40

【2395】

工程 2: 2 - ((2S) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン -

50

5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリルの調製
 【2396】
 【化768】



10

【2397】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (35 mg, 0.035 mmol, 1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g, 13.51 mmol, 1 mL, 386.70 当量) を添加し、次いで反応混合物を 20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。化合物 2 - [[(2S) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1, 3 - ジオキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (35 mg, 0.034 mmol, 収率 99%、トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。

20

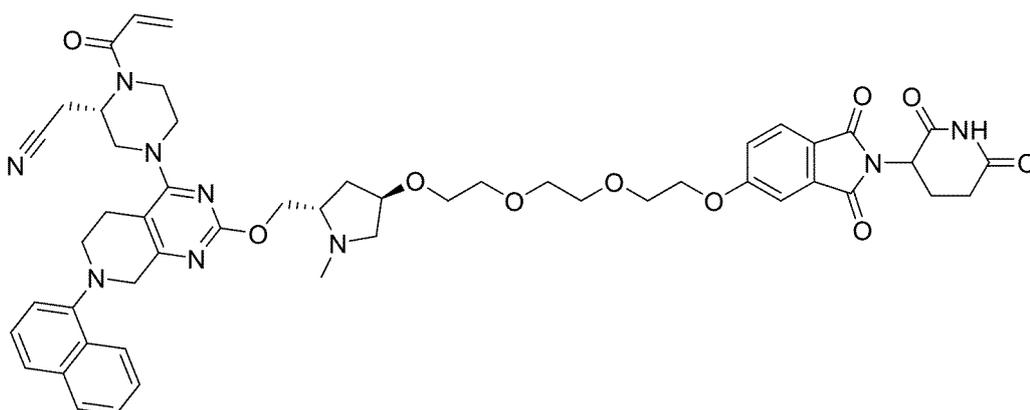
30

【2398】

工程 3 : 2 - ((2S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリルの調製

【2399】

【化769】



40

50

【2400】

ジクロロメタン(4 mL)中の2-[(2S) - 4 - [2 - [(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ] - 7 - (1-ナフチル) - 6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(35 mg、0.034 mol、1当量、トリフルオロ酢酸塩)の混合物に、2, 6-ルチジン(37 mg、0.34 mmol、10当量)を添加し、次いで、ジクロロメタン(2 mL)中のプロパ-2-エノイル塩化物(3 mg、0.03 mol、0.85当量)を-65で10分間添加した。水(10 mL)を添加し、0.5分間撹拌した。水相をジクロロメタン(20 mL x 2)で抽出し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を半分取逆相HPLCによって精製した。化合物2-[(2S) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) - 1, 3-ジオキソ-イソインドリン-5-イル]オキシエトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ] - 7 - (1-ナフチル) - 6, 8-ジヒドロ-5H-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル] - 1-プロパ-2-エノイル-ピペラジン-2-イル]アセトニトリル(6.2 mg、0.06 mmol、収率18%、純度95%)をオフホワイト色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 956.5 [M+1]⁺; ¹H-NMR(400 MHz, DMSO-d₆) 11.10(br s, 1H)、8.37-8.06(m, 2H)、7.96-7.77(m, 2H)、7.63(br s, 1H)、7.58-7.42(m, 4H)、7.36(br s, 1H)、7.22(br s, 1H)、6.86(br s, 1H)、6.19(br d, J=17.0 Hz, 1H)、5.78(br d, J=8.8 Hz, 1H)、5.11(br d, J=7.9 Hz, 1H)、5.03-4.71(m, 1H)、4.41(br s, 1H)、4.34-4.23(m, 3H)、4.13(br s, 4H)、4.02(br d, J=12.3 Hz, 4H)、3.78(br s, 4H)、3.59(br s, 2H)、3.54(br s, 2H)、3.49(br s, 4H)、3.30-3.16(m, 1H)、3.06-2.86(m, 6H)、2.67(br s, 1H)、2.32(br s, 3H)、2.16(br s, 1H)、2.04(br s, 1H)、1.85(br s, 3H)。

10

20

30

【2401】

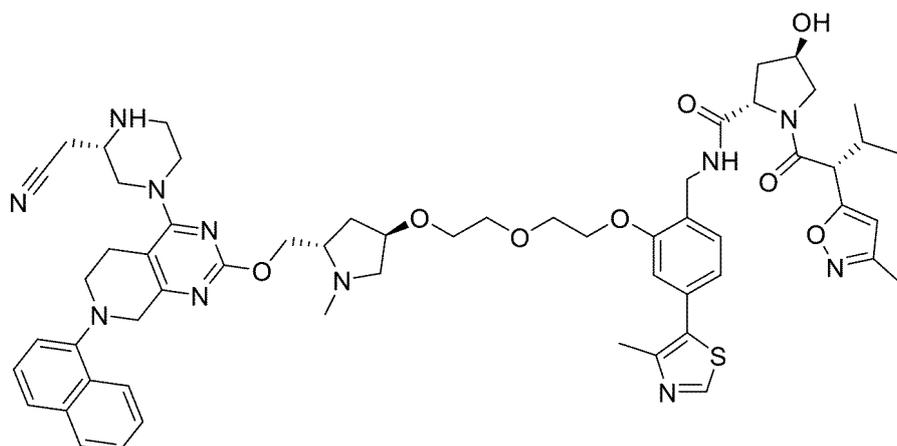
(2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル)ピペラジン-1-イル) - 7 - (ナフタレン-1-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル) - 1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ) - 4 - (4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル) - 4-ヒドロキシ-1 - ((R) - 3-メチル-2 - (3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物506)の例示的な合成

工程1: (2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 3 - (シアノメチル)ピペラジン-1-イル) - 7 - (ナフタレン-1-イル) - 5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル) - 1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ) - 4 - (4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル) - 4-ヒドロキシ-1 - ((R) - 3-メチル-2 - (3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【2402】

【化 770】



10

【2403】

tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボニル]アミノ]メチル]-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(80mg、0.067mmol、1当量)のジクロロメタン(8mL)溶液に、トリフルオロ酢酸(3.08g、27.0mmol、2.0mL、400当量)を添加した。混合物を20℃で2時間攪拌した。反応混合物を真空下で蒸発させて、生成物である(2S,4R)-N-[[2-[2-[2-[[(3R,5S)-5-[[4-[(3S)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]オキシメチル]-1-メチル-ピロリジン-3-イル]オキシエトキシ]エトキシ]-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]-4-ヒドロキシ-1-[(2R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド(73mg)を黄色油状物として得た。

20

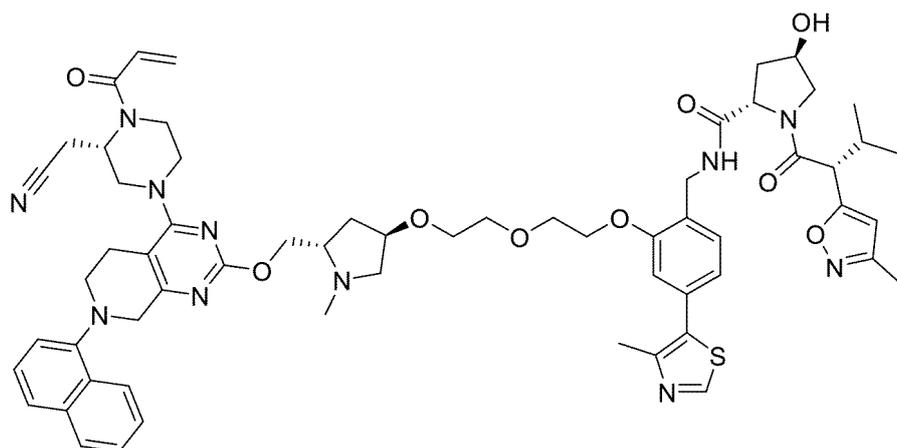
30

【2404】

工程2:(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3R,5S)-5-(4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2405】

【化 771】



10

【2406】

ジクロロメタン (8 mL) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合溶媒中の (2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (73 mg、0.067 mmol、1 当量) および 2, 6 - ルチジン (230 mg、2.15 mmol、32 当量) の溶液に、窒素中、ジクロロメタン (0.2 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (6.1 mg、0.067 mmol、1 当量) を添加した。混合物を -65 で 10 分間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) によってクエンチした後、25 まで加温し、次いで、ジクロロメタン (20 mL x 3) によって抽出した。合わせた有機層を合わせ、真空下で蒸発させて、残渣を得た。残渣を分取 HPLC を通して精製した。生成物 (2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (44.1 mg、0.034 mmol、収率 50%、純度 96%、トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1136.3 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.98 (s、1H)、8.33 - 8.30 (m、1H)、8.19 - 8.17 (m、1H)、7.95 - 7.92 (m、1H)、7.65 (d、J = 8.0 Hz、1H)、7.55 - 7.53 (m、2H)、7.47 (t、J = 7.6 Hz、1H)、7.32 - 7.21 (m、2H)、7.08 - 6.97 (m、2H)、6.87 (s、1H)、6.22 - 6.18 (m、2H)、5.81 - 5.78 (m、1H)、5.00 - 4.76 (m、1H)、4.62 - 4.59 (m、1H)、4.48 - 4.41 (m、3H)、4.33 - 4.08 (m、12H)、3.98 - 3.88 (m、1H)、3.85 (d、J = 8.4 Hz、1H)、3.83 - 3.71 (m、3H)、3.65 - 3.59 (m、6H)、3.55 - 3.44 (m、1H)、3.41 - 3.33 (m、1H)、3.31 - 3.14 (m、4H)、3.08 - 3.29 (m、7H)、2.46 - 2.44 (m、3H)、2.37 - 2.23 (m、2H)、2.21 - 2.13 (m、3H)、2.08 - 1.86 (m、2H)、1.00 - 0.55 (m、6H)。

20

30

40

【2407】

(2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S

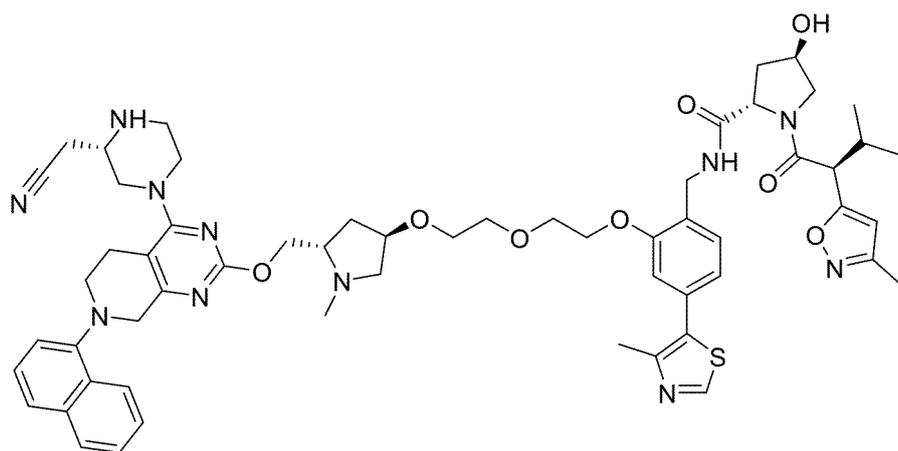
50

) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 507) の例示的な合成

工程 1 : (2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2408】

【化772】



【2409】

tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] メチル] - 5 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェノキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (60 mg、0.051 mmol、1 当量) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (2.31 g、20.26 mmol、1.5 mL、400 当量) を添加した。混合物を 20 で 2 時間攪拌した。混合物を真空下で蒸発させて、生成物 (2S, 4R) - N - [[2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (50 mg) を黄色油状物として得た。

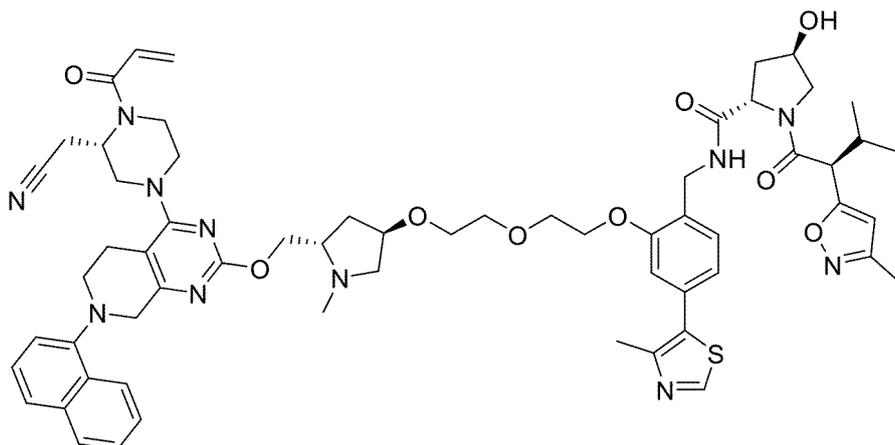
【2410】

工程 2 : (2S, 4R) - N - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) - 4 - ヒドロキシ -

1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 4 1 1 】

【 化 7 7 3 】



10

【 2 4 1 2 】

ジクロロメタン (4 mL) および N , N - ジメチルホルムアミド (0 . 5 mL) の混合溶媒中の (2 S , 4 R) - N - [[2 - [2 - [2 - [(3 R , 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (50 mg 、 0 . 046 mmol 、 1 当量) および 2 , 6 - ルチジン (184 mg 、 1 . 72 mmol 、 0 . 2 mL 、 37 当量) の溶液に、窒素中、ジクロロメタン (0 . 2 mL) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (3 . 7 mg 、 0 . 042 mmol 、 0 . 9 当量) を添加した。混合物を - 65 で 10 分間攪拌した。混合物を水 (10 mL) によってクエンチし、酢酸エチルによって抽出した (20 mL x 3) 。有機層を合わせ、真空下で蒸発させて、残渣 (50 mg) を得た。残渣を分取 HPLC を通して精製した。生成物 (2 S , 4 R) - N - [[2 - [2 - [2 - [(3 R , 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (28 . 5 mg 、 0 . 024 mmol 、 収率 52 % 、 純度 96 % 、 トリフルオロ酢酸塩) をオフホワイト色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1136 . 3 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (400 MHz 、 DMSO - d₆) 8 . 99 (s 、 1 H) 、 8 . 65 - 8 . 37 (m 、 1 H) 、 8 . 20 - 8 . 17 (m 、 1 H) 、 7 . 95 - 7 . 93 (m 、 1 H) 、 7 . 67 (d 、 J = 8 . 0 Hz 、 1 H) 、 7 . 56 - 7 . 54 (m 、 2 H) 、 7 . 47 (t 、 J = 7 . 6 Hz 、 1 H) 、 7 . 36 (d 、 J = 7 . 6 Hz 、 1 H) 、 7 . 24 - 7 . 22 (m 、 1 H) 、 7 . 06 - 7 . 00 (m 、 2 H) 、 6 . 88 (s 、 1 H) 、 6 . 23 - 6 . 18 (m 、 2 H) 、 5 . 81 - 5 . 78 (m 、 1 H) 、 4 . 99 - 4 . 78 (m 、 1 H) 、 4 . 63 - 4 . 59 (m 、 1 H) 、 4 . 48 - 4 . 17 (m 、 12 H) 、 4 . 10 - 4 . 07 (m 、 3 H) 、 3 . 96 - 3 . 92 (m 、 1 H) 、 3 . 82 - 3 . 73 (m 、 5 H) 、 3 . 67 - 3 . 55 (m 、 5 H) 、 3 . 46 - 3 . 37 (m 、 2 H) 、 3 . 30 - 3 . 17 (m 、 4 H) 、 3 . 00 - 2 . 97 (m 、 7 H) 、 2 . 48 - 2 . 44 (m 、 3 H) 、 2 . 39 - 2 . 22 (m 、 2 H) 、 2 . 21 - 2 . 13 (m 、 3 H) 、 2 . 09 - 1 . 88 (m 、 2 H) 、 0 . 97

20

30

40

50

- 0.93 (m, 3H)、0.79 - 0.76 (m, 3H)。

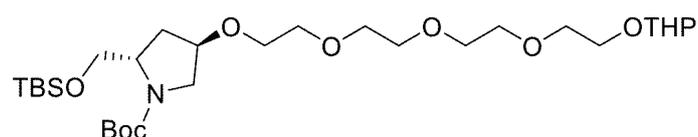
【2413】

2 - ((2S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (例示的な化合物 518) の例示的な合成

工程 1 : tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2414】

【化774】



【2415】

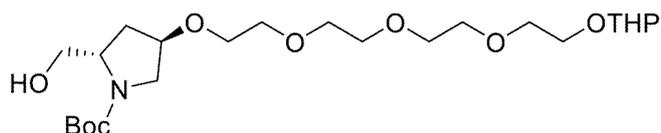
Tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - [[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 4 - ヒドロキシ - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (6 g, 18.10 mmol, 1 当量) の乾燥テトラヒドロフラン (80 mL) (ナトリウムによって乾燥し、再蒸留した) 溶液に、水素ナトリウム (1.45 g, 36.20 mmol, 純度 60%、2 当量) を 20 で添加した。反応混合物を 20 で 30 分間攪拌した。次いで、2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (8.3 g, 19.19 mmol, 1.06 当量) のテトラヒドロフラン (40 mL) 溶液を添加し、反応混合物を 50 でさらに 14 時間攪拌した。酢酸エチル (40 mL) を添加し、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (40 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、石油エーテル中 0 ~ 100% 酢酸エチル) によって精製して、tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - [[tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (3.7 g, 6.25 mmol, 収率 34%) を淡黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.67 - 4.62 (m, 1H)、4.26 - 4.08 (m, 1H)、3.98 (br s, 1H)、3.90 - 3.84 (m, 2H)、3.71 - 3.65 (m, 1H)、3.65 - 3.61 (m, 3H)、3.61 - 3.48 (m, 5H)、3.45 - 3.37 (m, 1H)、2.19 (td, J = 5.4, 12.9 Hz, 1H)、2.09 - 1.94 (m, 1H)、1.89 - 1.69 (m, 2H)、1.62 (br d, J = 4.0 Hz, 1H)、1.66 - 1.60 (m, 1H)、1.58 - 1.49 (m, 3H)、1.46 (s, 9H)、1.30 - 1.24 (m, 1H)、0.88 (s, 9H)、0.07 - 0.03 (m, 6H)。

【2416】

工程 2 : tert - ブチル (2S, 4R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2417】

【化 7 7 5】



【 2 4 1 8】

tert-ブチル(2S, 4R)-2-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(3.7g、6.25mmol、1当量)のテトラヒドロフラン(40mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1M、6.25mL、1当量)を20℃で添加した。反応混合物を20℃で6時間撹拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中30%酢酸エチルから100%酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチル(2S, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(2.9g、6.07mmol、収率97%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 4.91(br d、J=8.4Hz、1H)、4.67-4.61(m、1H)、4.13-3.97(m、2H)、3.92-3.84(m、2H)、3.71-3.62(m、13H)、3.61-3.54(m、4H)、3.54-3.48(m、1H)、3.41(br dd、J=4.5、11.9Hz、1H)、2.20-2.11(m、1H)、1.89-1.79(m、1H)、1.77-1.69(m、1H)、1.56(br s、1H)、1.64-1.51(m、4H)、1.47(s、9H)。

10

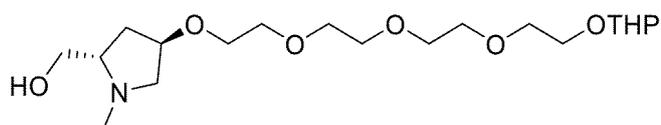
20

【 2 4 1 9】

工程3：((2S, 4R)-1-メチル-4-(2-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メタノールの調製

【 2 4 2 0】

【化 7 7 6】



30

【 2 4 2 1】

tert-ブチル(2S, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシレート(9.8g、20.52mmol、1当量)のテトラヒドロフラン溶液(70mL)に、水素化アルミニウムリチウム(2.34g、61.56mmol、3当量)を20℃で添加した。反応混合物を60℃で14時間撹拌した。反応混合物を10℃まで冷却し、テトラヒドロフラン(300mL)を添加した。氷水(2mL)をゆっくり添加して、撹拌しながら反応物をクエンチした。珪藻土(30g)を懸濁物に添加し、20℃で10分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをテトラヒドロフラン(50mL×3)で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、((2S, 4R)-1-メチル-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル)メタノール(6.5g、16.60mmol、収率80%)を無色油状物として得た。¹H-NMR(400MHz、CDCl₃) 4.68-4.60(m、1H)、4.06-3.96(m、1H)、3.92-3.83(m、2H)、3.71-3.61(m、14H)、3.61-3.54(m、2H)、3.54-3.47(m、1H)、3.44-3.36(m、2H)、2.69-2.59(m、1H)、2.39(dd、J=6.2、9.7Hz、

40

50

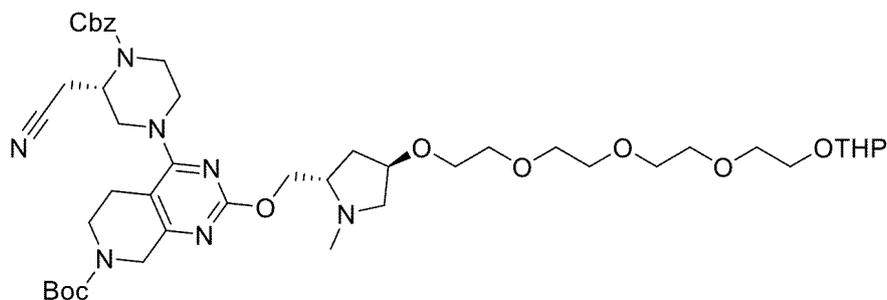
1 H)、2.34 (s、3 H)、2.09 (td、J = 8.0、13.4 Hz、1 H)、1.94 - 1.80 (m、2 H)、1.77 - 1.68 (m、1 H)、1.66 - 1.57 (m、3 H)、1.51 (br d、J = 3.3 Hz、1 H)。

【2422】

工程4: tert-ブチル 4-((S)-4-(ベンジルオキシ)カルボニル)-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-2-(((2S,4R)-1-メチル-4-(2-(2-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,8-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-7(6H)-カルボキシレートの調製

【2423】

【化777】



【2424】

[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メタノール(1.37 g、3.50 mmol、1.32 当量)、tert-ブチル 4-[(3S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-クロロ-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(1.4 g、2.66 mmol、1 当量)のジオキサソ(35 mL)溶液に、炭酸セシウム(2.60 g、7.97 mmol、3 当量)およびメタンスルホナト(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2,6-ジ-*i*-プロポキシ-1,1-ビフェニル)(2-アミノ-1,1-ビフェニル-2-イル)パラジウム(*iii*)(222 mg、0.266 mmol、0.1 当量)を添加した。反応混合物を脱気し、窒素を3回投入し、次いで、90 で2時間攪拌した。酢酸エチル(50 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(30 mL)を添加し、混合物を分離した。水層を酢酸エチル(40 mL)で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中50%酢酸エチルから100%酢酸エチル、次いでテトラヒドロフラン中5%メタノール)によって精製して、tert-ブチル 4-[(3S)-4-ベンジルオキシカルボニル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル]-2-[[[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-[2-(2-テトラヒドロピラン-2-イルオキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-7-カルボキシレート(1.6 g、1.81 mmol、収率68%)を淡褐色ガム状物として得た。

【2425】

工程5: ベンジル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2426】

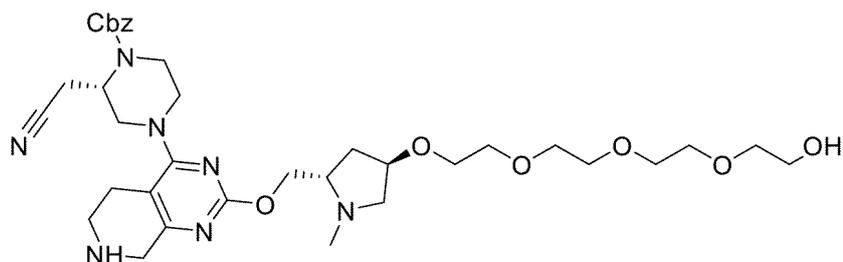
10

20

30

40

【化 778】



【2427】

tert-ブチル 4 - [(3S) - 4 - ベンジルオキシカルボニル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - [[(2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - テトラヒドロピラン - 2 - イルオキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 7 - カルボキシレート (1.2 g、1.36 mmol、1 当量) のジクロロメタン (15 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.62 g、40.52 mmol、3.00 mL、29.78 当量) を添加した。反応混合物を 20 で 2 時間攪拌した。反応溶液を、重炭酸ナトリウムの飽和溶液 (30 mL) に注いで添加し、混合物の pH をトリエチルアミンで 7 に調整し、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。この生成物をテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、次いで 1 N 水酸化ナトリウム (5 mL) で 10 分間攪拌した。次いで、水 (30 mL) を添加し、混合物をジクロロメタン (25 mL × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (660 mg、0.95 mmol、収率 69%) を無色ガム状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 698.4 [M+1]⁺。

10

20

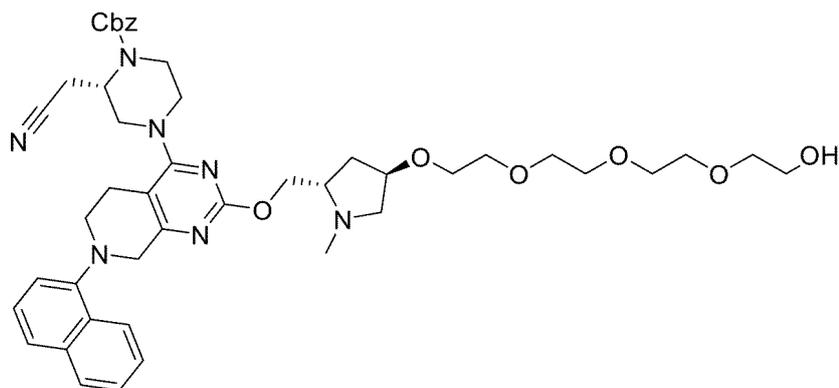
【2428】

工程 6 : ベンジル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【2429】

【化 779】



40

【2430】

ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4

50

- d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 6 g、2 . 2 9 mmol、1 当量)、1 - ブロモナフタレン (9 5 0 mg、4 . 5 9 mmol、0 . 6 4 mL、2 当量)、メタンスルホナト (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 , 6 - ジ - i - プロポキシ - 1 , 1 - ビフェニル) (2 - アミノ - 1 , 1 - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (ii) (1 9 2 mg、0 . 2 3 mmol、0 . 1 当量) および炭酸セシウム (2 . 2 4 g、6 . 8 8 mmol、3 当量) の混合物に、ジオキサソ (3 0 mL) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素を 3 回投入し、次いで、9 0 ° で 1 4 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 0 mL) および水 (2 0 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (4 0 mL × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 3 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル、次いでテトラヒドロフラン中 5 % メタノール) によって精製して、ベンジル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 0 5 g、1 . 0 3 mmol、収率 4 5 %、純度 8 1 %) を淡褐色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 8 2 4 . 3 [M + 1] ⁺。

10

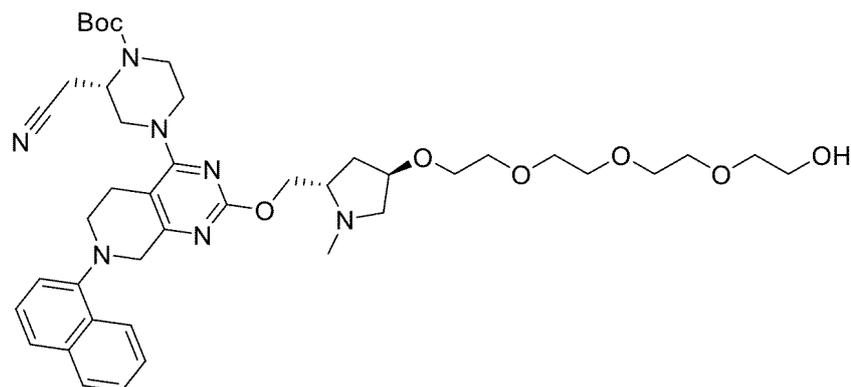
【 2 4 3 1 】

工程 7 : tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 2 4 3 2 】

【 化 7 8 0 】



30

【 2 4 3 3 】

ベンジル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 . 1 7 g、1 . 4 2 mmol、1 当量)、水酸化アンモニウム (1 . 8 2 g、1 7 . 1 4 mmol、2 mL、純度 3 3 %、1 2 . 0 7 当量) のメタノール (3 0 mL) 溶液に、炭素上パラジウム (1 5 0 mg、純度 5 %) を添加した。反応混合物を脱気し、水素を 3 回投入し、次いで、2 0 ° で (1 5 p s i) で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を (1 5 p s i) で 2 0 ° でさらに 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、2 - [(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4

40

50

- d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 2 - イル]アセトニトリル (980 mg) を無色ガム状物として得た。2 - [(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 2 - イル]アセトニトリル (980 mg 、 1 . 42 mmol 、 1 当量) のジクロロメタン (20 mL) 溶液に、トリエチルアミン (431 mg 、 4 . 26 mmol 、 3 当量) およびジ - tert - ブチルカーボネート (1 . 55 g 、 7 . 10 mmol 、 1 . 63 mL 、 5 当量) を添加した。反応混合物を15 で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲル (ジクロロメタン中の0 ~ 5 % メタノール) によって精製して、tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 g) を無色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 690 . 3 [M + 1] ⁺。

10

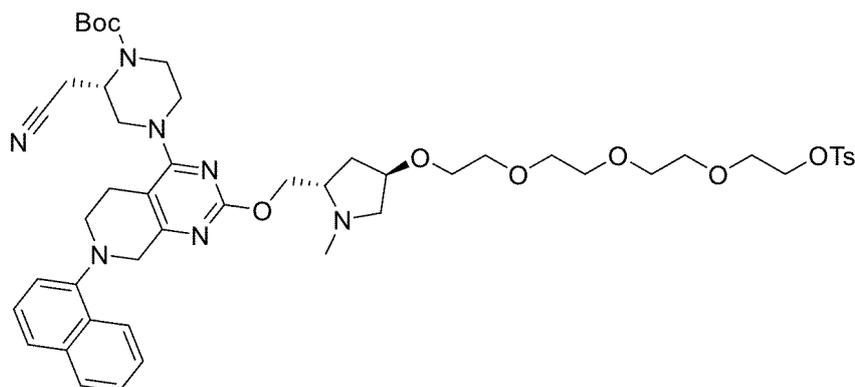
【 2434 】

工程8 : tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - (((2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ] - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

20

【 2435 】

【 化 781 】



30

【 2436 】

tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (500 mg 、 0 . 63 mmol 、 1 当量) のジクロロメタン (8 mL) 溶液に、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (241 mg 、 1 . 27 mmol 、 2 当量) 、 トリエチルアミン (192 mg 、 1 . 90 mmol 、 3 当量) および N , N - ジメチルピロリジン - 4 - アミン (15 mg 、 0 . 13 mmol 、 0 . 2 当量) を添加した。反応混合物を25 で14時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取TLC (ジクロロメタン中10 % メタノール) によって精製して、tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン -

40

50

1 - カルボキシレート (400 mg、0.42 mmol、収率66%) を無色ガム状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 944.3 [M+1]⁺。

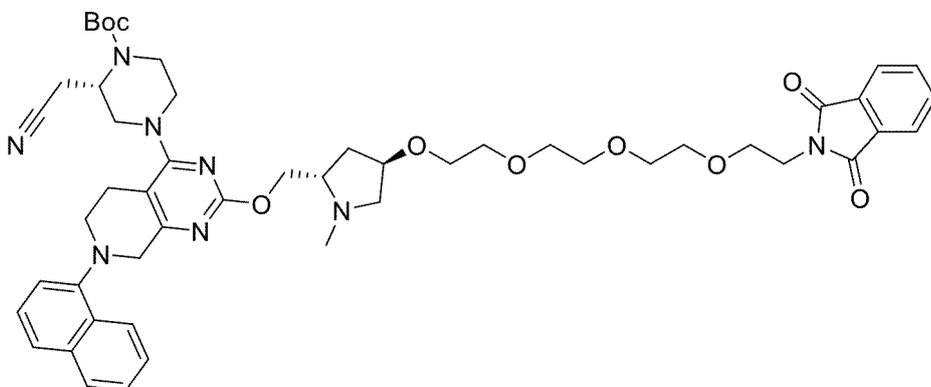
【2437】

工程9: tert-ブチル(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2438】

【化782】

10



20

【2439】

N,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)中のtert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-1-メチル-4-[2-[2-[2-[2-(ブトリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(200 mg、0.21 mmol、1当量)および(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)カリウム(78 mg、0.42 mmol、2当量)の混合物を、80 で2時間攪拌した。酢酸エチル(40 mL)を添加し、混合物を水(30 mL)で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取TLC(ジクロロメタン中10%のメタノール)によって精製して、tert-ブチル(2S)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2S,4R)-4-[2-[2-[2-[2-(1,3-ジオキソ-3a,7a-ジヒドロイソインドール-2-イル)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(140 mg、0.15 mmol、収率72%) を無色ガム状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 919.4 [M+1]⁺。

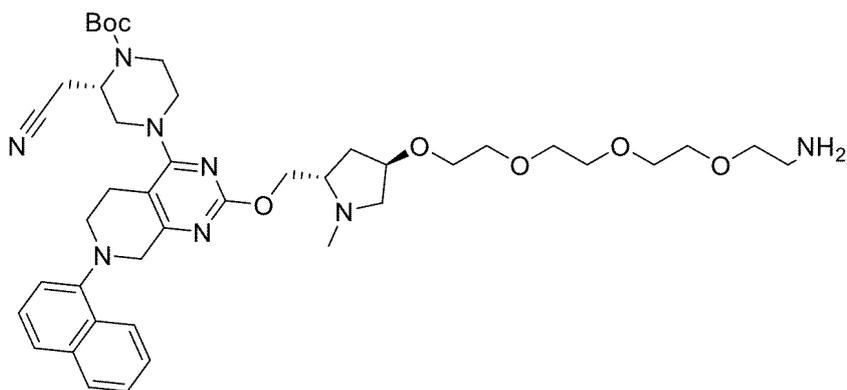
30

工程10: tert-ブチル(S)-4-(2-((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【2440】

【化 7 8 3】



10

【2 4 4 1】

エタノール (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*)-2-(シアノメチル)-4-[2-[[(2*S*, 4*R*)-4-[2-[2-[2-(1,3-ジオキソ-3*a*, 7*a*-ジヒドロイソインドール-2-イル)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (140 mg、0.15 mmol、1 当量) の混合物に、ヒドラジン水和物 (155 mg、3.04 mmol、0.2 mL、純度 98%、20 当量) を添加した。反応混合物を 70 °C で 5 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、固体をエタノール (30 mL) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、*tert*-ブチル (2*S*)-4-[2-[[(2*S*, 4*R*)-4-[2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル]-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (140 mg) を無色ガム状物として得た。

20

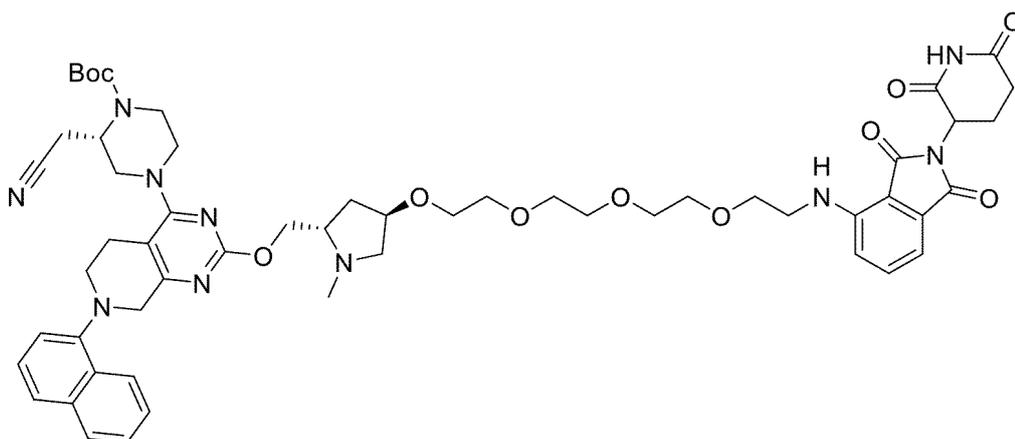
【2 4 4 2】

工程 11: *tert*-ブチル (2*S*)-2-(シアノメチル)-4-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

30

【2 4 4 3】

【化 7 8 4】



40

【2 4 4 4】

ジメチルスルホキシド (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2*S*)-4-[2-[[(2*S*, 4*R*)-4-[2-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

50

キシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (7 0 m g , 0 . 0 8 8 m m o l , 1 当量) , 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 4 - フルオロ - イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (4 9 m g , 0 . 1 8 m m o l , 2 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 6 m g , 0 . 3 5 m m o l , 4 当量) の混合物を、9 0 で 3 時間加熱した。反応混合物を水 (2 5 m L) に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル (2 0 m L) で抽出した。有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 T L C (ジクロロメタン中 1 0 % メタノール) により精製して、tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 5 m g , 0 . 0 2 1 m m o l , 収率 2 4 % , 純度 8 8 %) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1 0 4 5 . 6 [M + 1] ⁺。

10

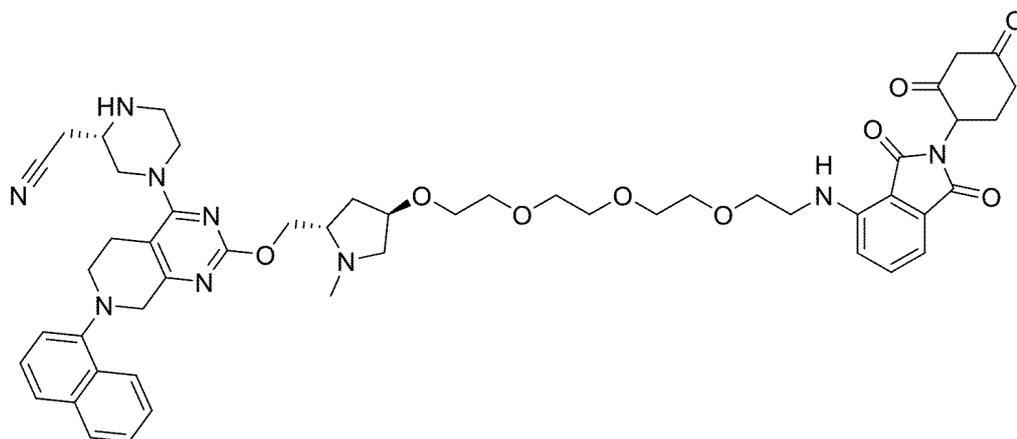
【 2 4 4 5 】

工程 1 2 : 2 - ((2 S) - 4 - (2 - ((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2 , 4 - ジオキソシクロヘキシル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリルの調製

20

【 2 4 4 6 】

【 化 7 8 5 】



30

【 2 4 4 7 】

tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 0 m g , 0 . 0 2 8 m m o l , 1 当量) のジクロロメタン (5 m L) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (1 . 5 4 g , 1 3 . 5 1 m m o l , 1 m L , 4 7 0 . 5 5 当量) を添加した。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、化合物 2 - [(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル]メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3

40

50

, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン - 2 - イル]アセトニトリル (3 0 m g 、
0 . 0 2 8 m m o l 、 収率 9 9 % 、 トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。

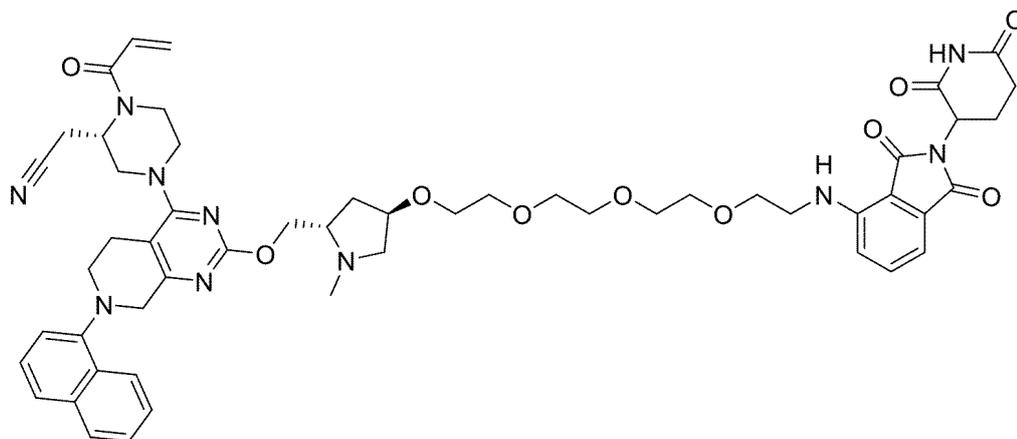
【 2 4 4 8 】

工程 1 3 : 2 - ((2 S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 -
(2 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3
- ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) エトキ
シ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) -
5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン
- 2 - イル) アセトニトリルの調製

【 2 4 4 9 】

【 化 7 8 6 】

10



20

【 2 4 5 0 】

ジクロロメタン (5 m L) 中の 2 - [(2 S) - 4 - [2 - [(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオ
キソ - イソインドリン - 4 - イル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ]
- 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジ
ヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - イル] ア
セトニトリル (3 0 m g 、 0 . 0 2 8 m m o l 、 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物
に、2 , 6 - ルチジン (3 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l 、 1 0 当量) を添加し、次いで、ジ
クロロメタン (2 m L) 中のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (2 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l
、 0 . 9 当量) を - 6 5 で添加し、次いで反応混合物を - 6 5 で 1 0 分間攪拌した。
水 (1 0 m L) を添加し、0 . 5 分間攪拌した。水相をジクロロメタン (2 0 m L × 2)
で抽出し、真空中で濃縮した。残渣を半分取逆相 H P L C によって精製した。化合物 2 -
[(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソ - イソインドリン - 4 - イル]
アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イ
ル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン - 4 - イル] - 1 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 2 - イル] アセト
ニトリル (1 5 . 8 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、 収率 5 4 % 、 純度 9 7 %) を黄色固体と
して得た。LC / MS (ESI) m / z : 9 9 9 . 5 [M + 1] ⁺ ; ¹ H - NMR (4
0 0 M H z 、 DMSO - d₆) 1 1 . 0 9 (s 、 1 H) 、 8 . 2 2 - 8 . 1 6 (m
、 1 H) 、 7 . 9 7 - 7 . 9 0 (m 、 1 H) 、 7 . 6 5 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 1 H) 、
7 . 6 1 - 7 . 5 1 (m 、 3 H) 、 7 . 4 7 (t 、 J = 7 . 8 H z 、 1 H) 、 7 . 2 3 (d
、 J = 7 . 3 H z 、 1 H) 、 7 . 1 4 (d 、 J = 8 . 7 H z 、 1 H) 、 7 . 0 4 (d
、 J = 7 . 0 H z 、 1 H) 、 6 . 8 8 (b r s 、 1 H) 、 6 . 6 0 (b r t 、 J = 5 .
7 H z 、 1 H) 、 6 . 2 0 (d d 、 J = 2 . 0 、 1 6 . 6 H z 、 1 H) 、 5 . 8 5 - 5 .
7 5 (m 、 1 H) 、 5 . 0 5 (d d 、 J = 5 . 4 、 1 2 . 9 H z 、 1 H) 、 5 . 0 2 - 4
. 7 3 (m 、 1 H) 、 4 . 2 6 (b r d d 、 J = 4 . 6 、 1 0 . 9 H z 、 1 H) 、 4 .

30

40

50

1.4 (s, 2H)、4.12 - 4.07 (m, 1H)、4.06 - 3.94 (m, 3H)、3.62 (br t, J = 5.4 Hz, 2H)、3.57 - 3.53 (m, 4H)、3.52 - 3.49 (m, 4H)、3.49 - 3.47 (m, 2H)、3.46 (br s, 2H)、3.43 (br d, J = 6.1 Hz, 2H)、3.27 (br dd, J = 6.2, 9.5 Hz, 3H)、3.21 - 3.17 (m, 2H)、3.10 - 2.83 (m, 4H)、2.75 - 2.66 (m, 2H)、2.60 (br d, J = 2.7 Hz, 4H)、2.35 - 2.31 (m, 3H)、2.17 (br dd, J = 6.0, 9.5 Hz, 1H)、2.07 - 1.98 (m, 1H)、1.91 - 1.78 (m, 2H)。

【2451】

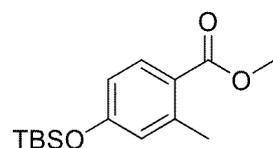
2 - ((2S) - 1 - アクリロイル - 4 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (例示的な化合物 521) の例示的な合成

10

工程 1: メチル 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 2 - メチルベンゾエートの調製

【2452】

【化787】



20

【2453】

メチル 4 - ヒドロキシ - 2 - メチル - ベンゾエート (5.00 g, 30.09 mmol, 1.00 当量) のジメチルホルムアミド (100 mL) 溶液に、イミダゾール (6.15 g, 90.27 mmol, 3.00 当量) を添加した。混合物を 15 で 0.5 時間攪拌し、次いで、クロロトリメチルシラン (6.80 g, 45.14 mmol, 5.5 mL, 1.50 当量) を添加した。得られた混合物を 15 でさらに 14.5 時間攪拌した。混合物を飽和ブライン (300 mL) に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル (300 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を 1 M 塩酸 (300 mL x 2)、ブライン (300 mL x 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - ベンゾエート (8.00 g, 28.53 mmol, 収率 95%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 281.2 [M + 1]⁺。

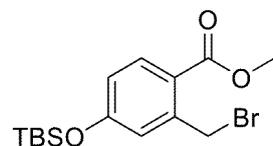
30

【2454】

工程 2: メチル 2 - (プロモメチル) - 4 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) ベンゾエートの調製

【2455】

【化788】



40

【2456】

メチル 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 2 - メチル - ベンゾエート (3.00 g, 10.70 mmol, 1.00 当量) の四塩化炭素 (40 mL) 溶液に、N - プロモスクシンイミド (2.29 g, 12.84 mmol, 1.20 当量) および 2, 2 - アゾビスイソブチロニトリル (88 mg, 0.54 mmol, 0.05 当量) を添加した。混合物を 15 で 0.5 時間攪拌し、次いで、80 まで加熱し、80 でさ

50

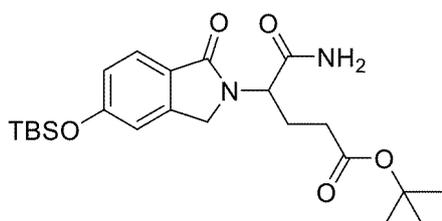
らに 2.5 時間撹拌した。混合物を水 (300 mL) に注ぎ入れ、有機層を分離させた。水相をジクロロメタン (200 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン (300 mL × 3) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、メチル 2 - (プロモメチル) - 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - ベンゾエート (4.00 g、8.39 mmol、収率 78%、純度 75%) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 359.0 / 361.0 [M + 1]⁺。

【2457】

工程 3 : tert - ブチル 5 - アミノ - 4 - (5 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノエートの調製

【2458】

【化 789】



【2459】

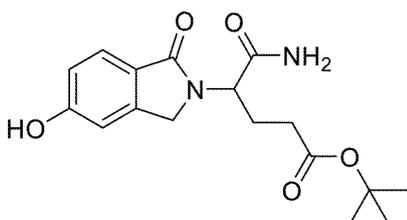
アセトニトリル (70 mL) 中のメチル 2 - (プロモメチル) - 4 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - ベンゾエート (9.12 g、25.38 mmol、1.00 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (13.12 g、101.52 mmol、1.8 mL、4.00 当量) の混合物に、tert - ブチル 4, 5 - ジアミノ - 5 - オキソ - ペンタノエート (5.13 g、25.38 mmol、1.00 当量) を窒素雰囲気下、0 °C で一度に添加した。混合物を 60 ~ 80 °C で 16 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。その後、水 (50 mL) を添加した。水相を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (100 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 3 / 1 ~ 1 / 1、次いでジクロロメタン / メタノール = 10 / 1) によって精製した。生成物 tert - ブチル 5 - アミノ - 4 - [5 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタン酸塩 (3.12 g、6.68 mmol、収率 26%、純度 96%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 449.1 [M + 1]⁺。

【2460】

工程 4 : tert - ブチル 5 - アミノ - 4 - (5 - ヒドロキシ - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 5 - オキソペンタノエートの調製

【2461】

【化 790】



【2462】

tert - ブチル 5 - アミノ - 4 - [5 - [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ - 1 - オキソ - イソインドリン - 2 - イル] - 5 - オキソ - ペンタノエート (3.12 g、6.95 mmol、1.00 当量) のメタノール (30 mL) 溶液に、テトラヒドロフラン (1.8 mL) 中のテトラブチルアンモニウムフルオリド (テトラヒドロフラン中 1 M、7 mL、1.00 当量) を添加した。反応混合物を 25 °C で 16 時間撹拌した。

10

20

30

40

50

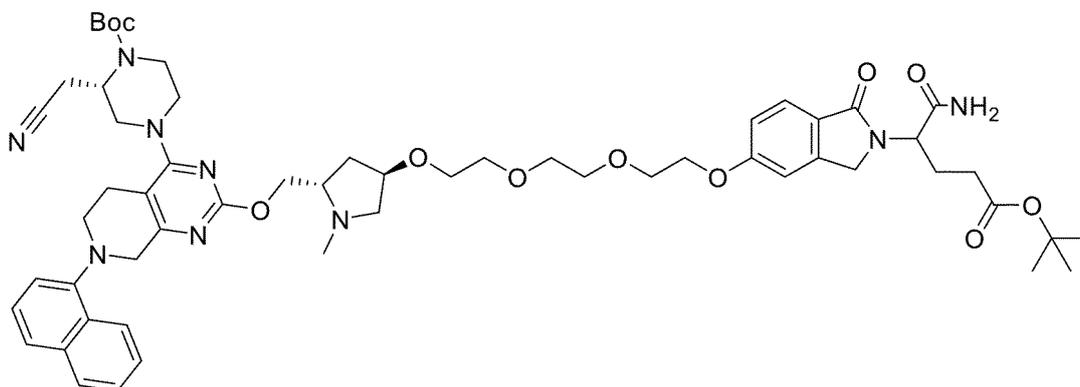
混合物を真空中で濃縮した。水(100 mL)を添加し、水相をジクロロメタン(100 mL × 2)で抽出した。合わせた有機相をブライン(100 mL × 3)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~70%酢酸エチル)によって精製した。生成物 *tert*-ブチル 5-アミノ-4-(5-ヒドロキシ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタノエート(2.50 g、6.78 mmol、収率97%、純度90%)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 357.0 [M+23]⁺。

【2463】

工程5: *tert*-ブチル(2*S*)-4-(2-(2-(2-(2-(1-アミノ-5-(*tert*-ブトキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル)-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2464】

【化791】



【2465】

tert-ブチル(2*S*)-2-(シアノメチル)-4-[2-[2-[2-(*p*-トリルスルホニルオキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(140 mg、0.16 mmol、1当量)および *tert*-ブチル 5-アミノ-4-(5-ヒドロキシ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-5-オキソ-ペンタノエート(78 mg、0.23 mmol、1.5当量)のアセトニトリル(3 mL)溶液に、炭酸カリウム(64 mg、0.47 mmol、3当量)を添加し、混合物を90度で12時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して粗生成物を得て、これを分取TLC(ジクロロメタン:メタノール=10:1)によって精製して、*tert*-ブチル(2*S*)-4-[2-[2-[2-(2-(2-(2-(2-(4-*tert*-ブトキシ-1-カルバモイル-4-オキソ-ブチル)-1-オキソ-イソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ]エトキシ]エトキシ]-1-メチル-ピロリジン-2-イル]メトキシ]-7-(1-ナフチル)-6,8-ジヒドロ-5*H*-ピリド[3,4-*d*]ピリミジン-4-イル]-2-(シアノメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(110 mg、103.55 μmol、収率66.6%)を褐色油状物として得た。

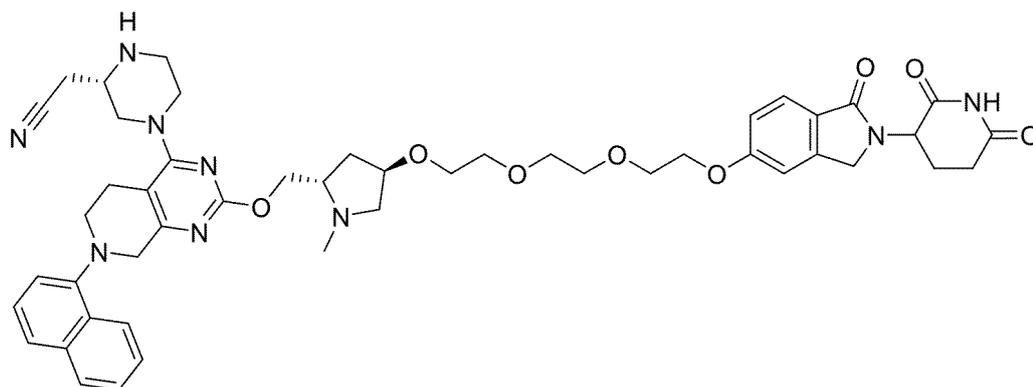
【2466】

工程6: 2-(2-(2*S*)-4-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4

- d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリルの調製

【 2 4 6 7 】

【 化 7 9 2 】



10

【 2 4 6 8 】

アセトニトリル (6 mL) 中の tert - ブチル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (4 - tert - ブトキシ - 1 - カルバモイル - 4 - オキソ - ブチル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (110 mg 、 0 . 1 mmol 、 1 当量) の混合物に、ベンゼンスルホン酸 (66 mg 、 0 . 4 mmol 、 4 当量) を窒素下、25 で一度に添加し、混合物を 80 で 10 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製して、2 - [(2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル (45 mg 、 0 . 05 mmol 、 収率 48 %) を黄色油状物として得た。

20

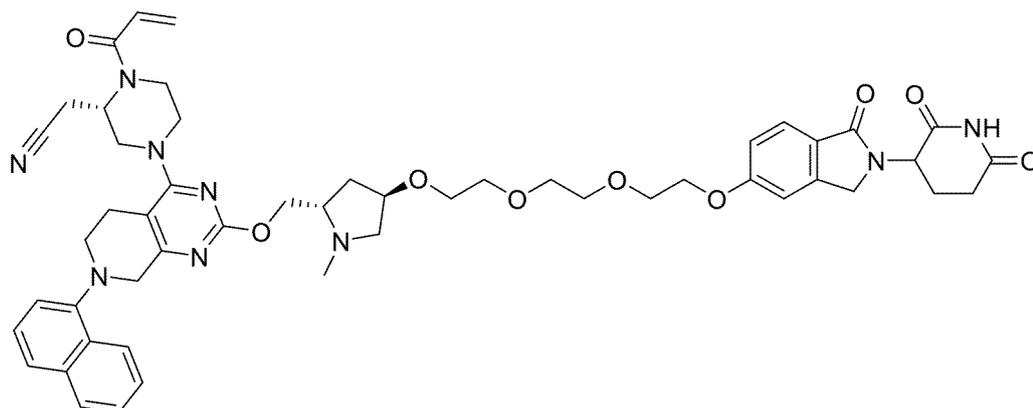
【 2 4 6 9 】

工程 7 : 2 - ((2 S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリルの調製

30

【 2 4 7 0 】

【 化 7 9 3 】



40

【 2 4 7 1 】

50

ジクロロメタン(10 mL)中の2-[(2S) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル(45 mg、0.05 mmol、1当量)の混合物に、2, 6 - ルチジン(54 mg、0.51 mmol、10当量)を窒素下で - 78 で一度に添加し、次いでジクロロメタン(1 mL)中のプロパ - 2 - エノイル塩化物(4.1 mg、0.05 mmol、0.03 mL、0.9当量)を添加した。混合物を - 78 で15分間攪拌した。混合物を水(20 mL)でクエンチした。水相を酢酸エチル(15 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相をブライン(15 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取HPLCにより精製して、2 - [(2S) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - (2, 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 - オキソ - イソインドリン - 5 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - 1 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 2 - イル] アセトニトリル(13 mg、0.012 mmol、収率25%、純度98%、ギ酸塩)を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 471.8 [M/2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 10.96 (s、1H)、8.24 (s、1H)、8.20 - 8.14 (m、1H)、7.95 - 7.89 (m、1H)、7.66 - 7.58 (m、2H)、7.56 - 7.51 (m、2H)、7.45 - 7.3 (m、1H)、7.25 - 7.2 (m、1H)、7.18 - 7.1 (m、1H)、7.06 - 6.9 (m、1H)、6.88 - 6.5 (m、1H)、6.23 - 6.14 (m、1H)、5.8 - 5.5 (m、1H)、5.06 - 5.0 (m、1H)、4.98 - 4.6 (m、1H)、4.49 - 4.32 (m、2H)、4.27 - 4.21 (m、2H)、4.19 - 4.15 (m、2H)、4.15 - 3.93 (m、8H)、3.79 - 3.74 (m、2H)、3.61 - 3.57 (m、3H)、3.55 - 3.53 (m、3H)、3.51 - 3.49 (m、4H)、3.30 - 3.14 (m、2H)、3.04 - 2.84 (m、4H)、2.75 - 2.65 (m、2H)、2.39 - 2.33 (m、5H)、2.16 - 2.1 (m、1H)、2.00 - 1.92 (m、1H)、1.88 - 1.79 (m、2H)。

10

20

30

【2472】

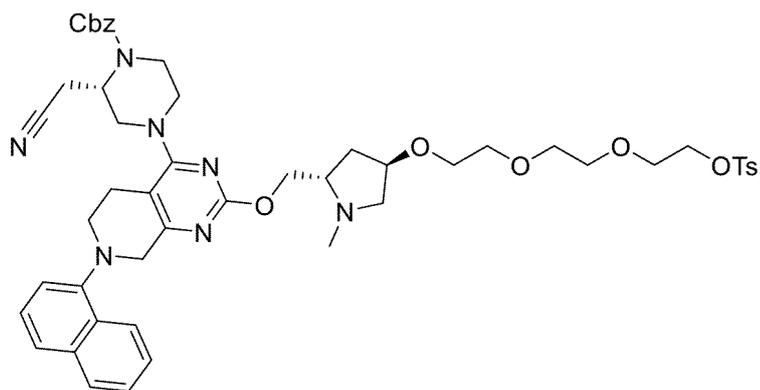
(S) - N - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド(例示的な化合物548)の例示的な合成

工程1: ベンジル(S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - (2 - (2 - (2 - (トシルオキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

【2473】

【化 7 9 4】



10

【2 4 7 4】

ジクロロメタン (2 mL) 中のベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - (2-ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1-ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (160 mg, 0.20 mmol, 1 当量) の混合物に、トリエチルアミン (0.1 mL, 3 当量)、p-トルエンスルホニルクロリド (78 mg, 0.41 mmol, 2 当量) およびジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.20 mmol, 1 当量) を添加した。次いで、反応混合物を 15 で 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製し、生成物を得た。化合物ベンジル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - (プトリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1-ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (160 mg, 0.17 mmol, 収率 83.5%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 934.5 [M+1]⁺。

20

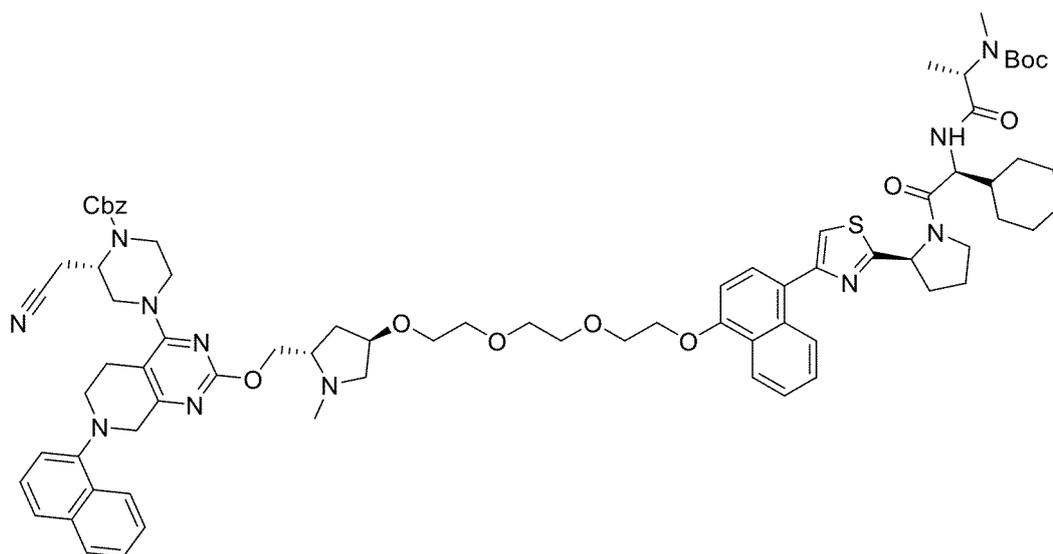
【2 4 7 5】

工程 2 : ベンジル (S) - 4 - (2 - (((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - ((4 - (2 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) プロパンアミド) - 2 - シクロヘキシルアセチル) ピロリジン - 2 - イル) チアゾール - 4 - イル) ナフタレン - 1 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【2 4 7 6】

【化 7 9 5】



10

【 2 4 7 7】

アセトニトリル (5 mL) 中の tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 1 - シクロヘキシル - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - (4 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - 20
 メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (106 mg、0.17 mmol、1 当量)、およびベンジル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S, 4 R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (160 mg、0.17 mmol、1 当量) の混合物に、炭酸カリウム (47 mg、0.34 mmol、2 当量) を添加した。混合物を 85 で 12 時間攪拌した。混合物を水 (20 mL) でクエンチした。次いで、混合物をジクロロメタン (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。ベンジル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S, 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [2 - [(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブトキシカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチル] ピロリジン - 2 - イル] チアゾール - 4 - イル] - 1 - ナフチル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (105 mg、0.07 mmol、収率 44.3%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1383.6 [M + 1]⁺。 30

20

30

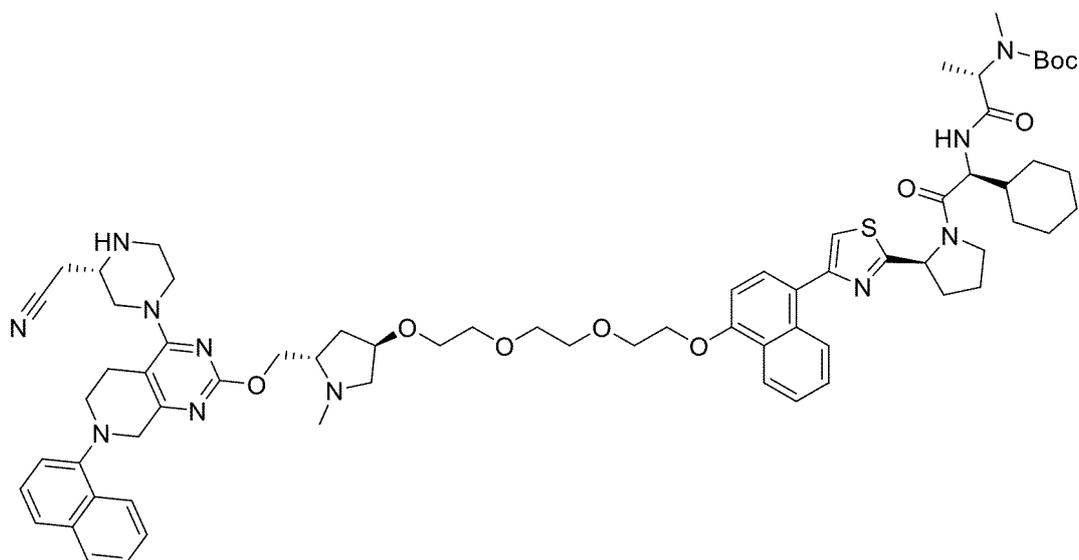
【 2 4 7 8】

工程 3 : tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (((3 R, 5 S) - 5 - ((4 - ((S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

40

【 2 4 7 9】

【化 7 9 6】



10

【 2 4 8 0】

テトラヒドロフラン (0.5 mL) およびメタノール (5 mL) 中のベンジル (2 S) - 4 - [2 - [((2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [2 - [(2 S) - 1 - [(2 S) - 2 - [[(2 S) - 2 - [tert - ブチルカルボニル (メチル) アミノ] プロパノイル] アミノ] - 2 - シクロヘキシル - アセチル] ピロリジン - 2 - イル] チアゾール - 4 - イル] - 1 - ナフチル] オキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (105 mg、0.07 mmol、1 当量) および水酸化アンモニウム (0.2 mL) の混合物に、活性炭上パラジウム触媒 (30 mg、10% 純度) を添加した。混合物を脱気し、水素を 3 回投入した。次いで、混合物を 25 で 12 時間攪拌した。混合物を濾過した。濾液を分取 HPLC で精製した。化合物 tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3 R , 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (35 mg、0.03 mmol、収率 36.9%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1248.8 [M + 1]⁺。

20

30

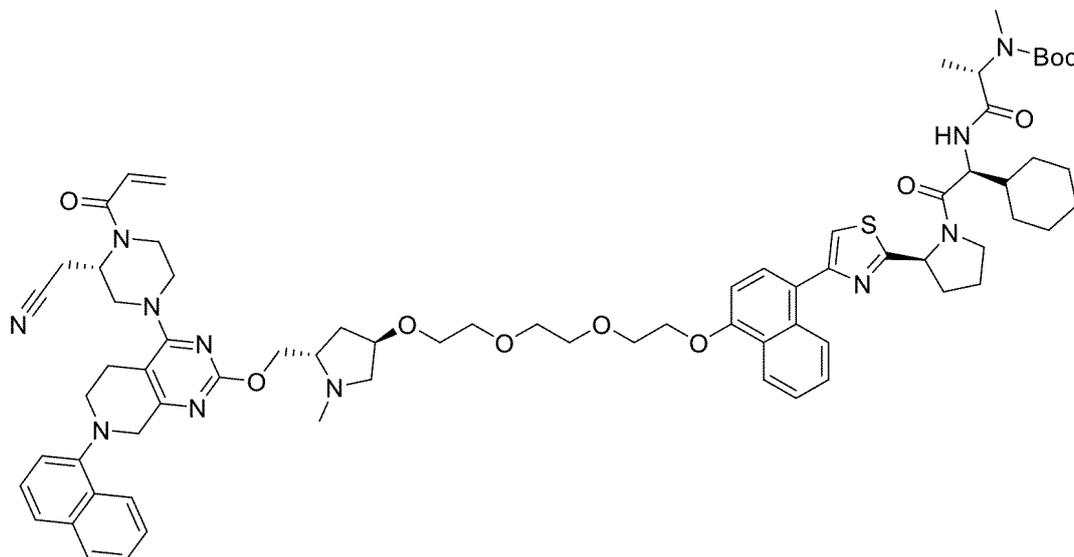
【 2 4 8 1】

工程 4 : tert - ブチル ((S) - 1 - (((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - (((3 R , 5 S) - 5 - ((4 - ((S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) アミノ) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメートの調製

40

【 2 4 8 2】

【化 7 9 7】



10

【 2 4 8 3】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3 R, 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (35 mg、0.03 mmol、1 当量) の混合物に、2, 6 - ルチジン (30 mg、0.28 mmol、1.0 当量) およびプロパ - 2 - エノイル塩化物 (2 mg、0.09 mmol 当量) を - 78 で添加した。次いで、混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。混合物を水 (3 mL) で希釈した。次いで、混合物を酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、残渣を得た。tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3 R, 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (35 mg) を桃色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1302.9 [M + 1]⁺。

20

30

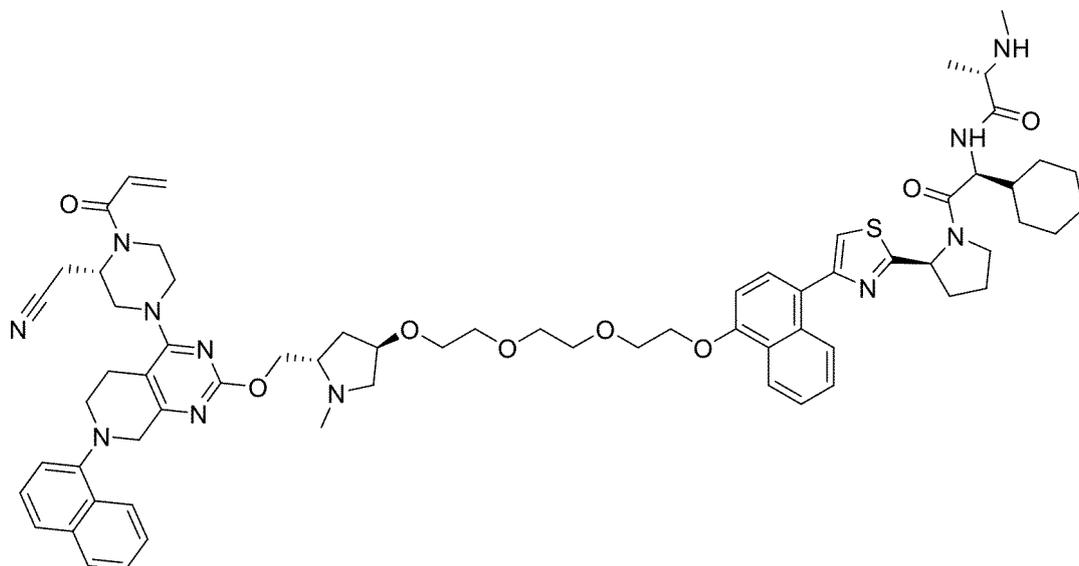
【 2 4 8 4】

工程 5 : (S) - N - ((S) - 2 - ((S) - 2 - (4 - (4 - (2 - (2 - (2 - ((3 R, 5 S) - 5 - ((4 - (S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) ナフタレン - 1 - イル) チアゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソエチル) - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミドの調製

40

【 2 4 8 5】

【化 7 9 8】



10

【 2 4 8 6】

ジクロロメタン (2 mL) 中の tert - ブチル N - [(1 S) - 2 - [[(1 S) - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3 R, 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] アミノ] - 1 - メチル - 2 - オキソ - エチル] - N - メチル - カルバメート (35 mg、0.03 mmol、1 当量) に、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を添加した。混合物を 25 で 30 分間攪拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に滴下した。次いで、混合物を溶液 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1, 30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物 (2 S) - N - [(1 S) - 2 - [(2 S) - 2 - [4 - [4 - [2 - [2 - [(3 R, 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイル - ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - ナフチル] チアゾール - 2 - イル] ピロリジン - 1 - イル] - 1 - シクロヘキシル - 2 - オキソ - エチル] - 2 - (メチルアミノ) プロパンアミド (9.4 mg、0.007 mmol、収率 26.3%、純度 98.7%、トリフルオロ酢酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1203.6 [M+1]⁺; ¹H-NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 10.13 - 9.85 (m、1H)、8.83 - 8.70 (m、2H)、8.28 - 8.22 (m、1H)、8.20 - 8.13 (m、1H)、7.97 - 7.90 (m、1H)、7.73 - 7.63 (m、2H)、7.61 - 7.50 (m、5H)、7.49 - 7.43 (m、1H)、7.21 - 7.19 (d、J = 7.46 Hz、1H)、7.03 - 7.01 (d、J = 8.0 Hz、1H)、6.94 - 6.73 (m、1H)、6.25 - 6.12 (m、1H)、5.82 - 5.72 (m、1H)、5.47 - 5.39 (m、1H)、5.06 - 4.91 (m、1H)、4.81 - 4.70 (m、1H)、4.65 - 4.38 (m、5H)、4.34 - 4.29 (m、2H)、4.27 - 4.22 (m、1H)、4.14 (s、2H)、4.10 - 4.00 (m、3H)、3.94 - 3.67 (m、12H)、3.63 - 3.54 (m、9H)、3.24 - 3.15 (m、2H)、3.01 - 2.93 (m、5H)、2.89 (s、1H)、2.73 (s、1H)、2.28 - 2.17 (m、2H)、2.08 - 1.96 (m、3H)、1.79 - 1.64 (m、4H)、1.62 - 1.53 (m、2H)、1.35 -

20

30

40

50

1.33 (d、J = 6.85 Hz、3 H)、1.24 - 1.00 (m、6 H)。

【2487】

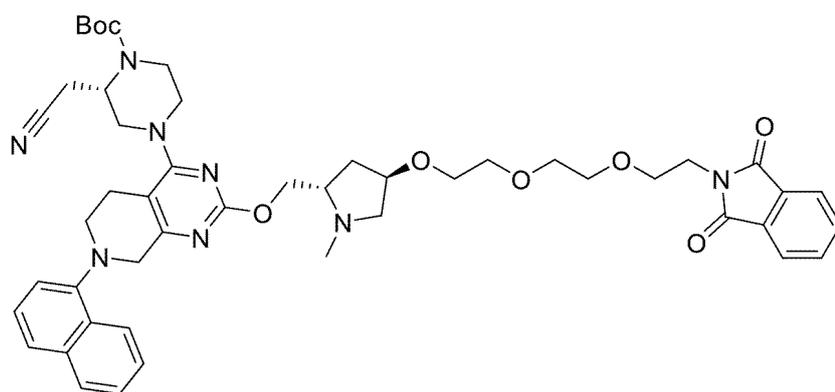
(2R, 3S, 4R, 5S) - N - (4 - (2 - (2 - (2 - ((3R, 5S) - 5 - ((4 - (S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 552)

の例示的な合成

工程1: tert - ブチル (S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2488】

【化799】



【2489】

N, N - ジメチルホルムアミド (4 mL) 中の tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [(2S, 4R) - 1 - メチル - 4 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、0.33 mmol、1 当量) の混合物に、(1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) カリウム (123 mg、0.67 mmol、2 当量) を添加し、次いで反応混合物を 80 で 2 時間攪拌した。水 (25 mL) を添加し、水相を酢酸エチル (25 mL x 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (25 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 : 0 ~ 30 : 1) によって精製し、化合物 tert - ブチル (2S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2S, 4R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (1, 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (220 mg、0.25 mmol、収率 75%) を黄色固体として得る。LC / MS (ESI) m / z : 875.5 [M + 1]⁺。

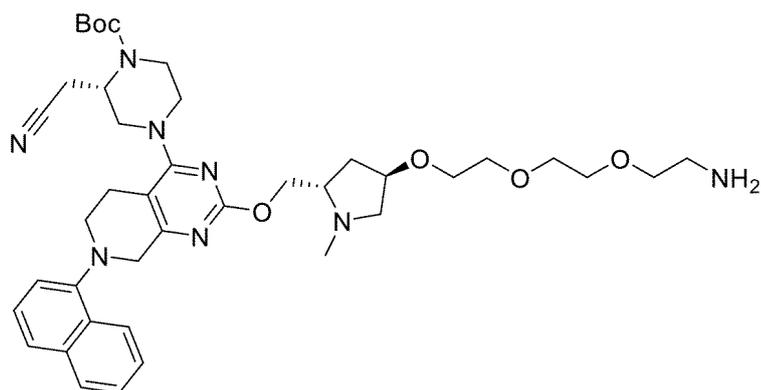
【2490】

工程2: tert - ブチル (S) - 4 - (2 - ((2S, 4R) - 4 - (2 - (2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4

- d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 4 9 1 】

【 化 8 0 0 】



10

【 2 4 9 2 】

tert - ブチル (2 S) - 2 - (シアノメチル) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - (1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 2 - イル) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (150 mg 、 0 . 17 mmol 、 1 当量) のエタノール (5 mL) 溶液に、ヒドラジン水和物 (86 mg 、 1 . 71 mmol 、 10 当量) を添加した。混合物を 80 で 2 時間攪拌した。反応混合物を 20 まで冷却し、次いで酢酸エチル (20 mL) を添加し、混合物を濾過し、真空下で濃縮した。化合物 tert - ブチル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (141 mg) を黄色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 745 . 5 [M + 1] ⁺。

20

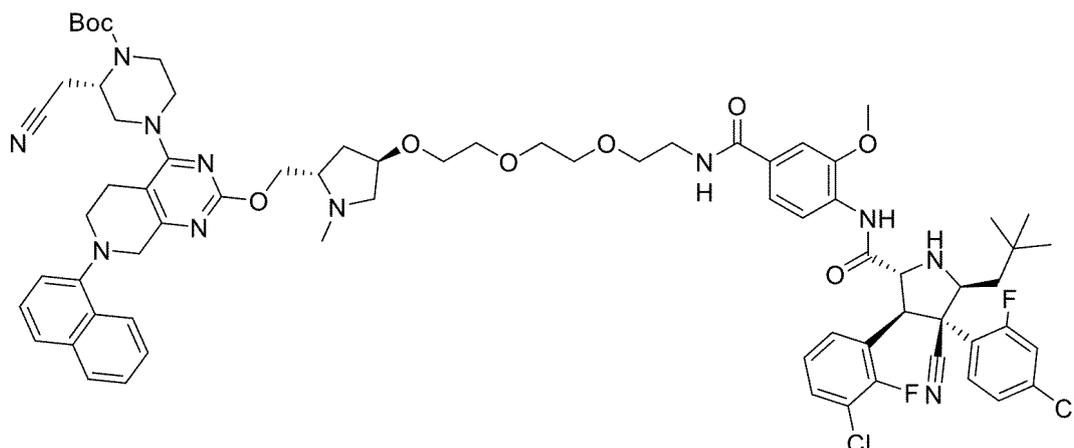
【 2 4 9 3 】

工程 3 : tert - ブチル (S) - 4 - (2 - (((2 S , 4 R) - 4 - (2 - (2 - (2 - (4 - ((2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミド) - 3 - メトキシベンズアミド) エトキシ) エトキシ) エトキシ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【 2 4 9 4 】

【化 8 0 1】



10

【2 4 9 5】

N, N - ジメチルホルムアミド (1 m L) 中の tert - ブチル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (4 0 m g 、 0 . 0 5 4 m m o l 、 1 . 1 当量) および 4 - [(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - 安息香酸 (3 0 m g 、 0 . 0 4 9 m m o l 、 1 当量) の混合物に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 0 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l 、 1 . 5 当量) および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 4 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l 、 1 . 5 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 9 m g 、 0 . 1 5 m m o l 、 3 当量) を添加し、反応混合物を 2 5 ° C で 1 2 時間攪拌した。水 (0 . 1 m L) を添加し、次いで、混合物を真空下で濃縮した。反応混合物を分取 T L C (ジクロロメタン : メタノール = 1 5 : 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [[(2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2 , 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6 , 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 0 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l 、 収率 4 6 %) を黄色油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 1 3 4 3 . 6 [M + 1] ⁺。

20

30

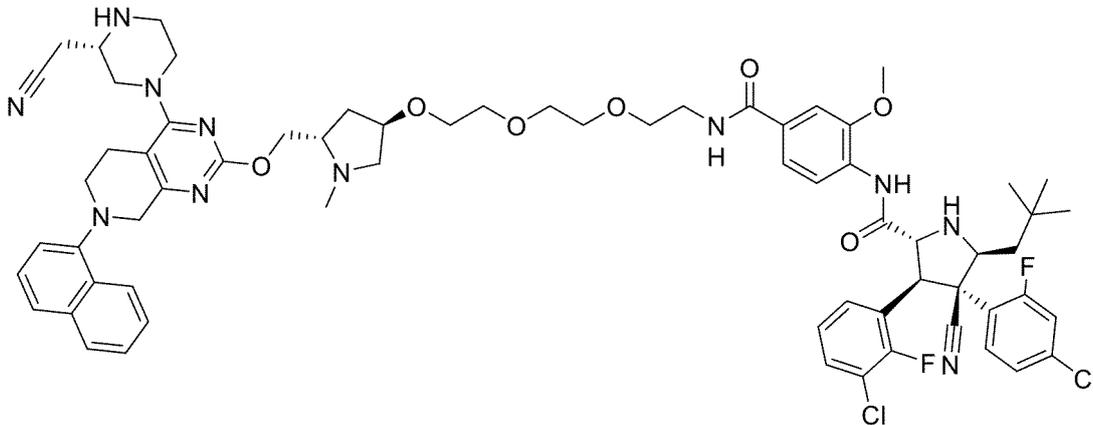
【2 4 9 6】

工程 4 : (2 R , 3 S , 4 R , 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - (((3 R , 5 S) - 5 - ((4 - ((S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【2 4 9 7】

【化 8 0 2】



10

【 2 4 9 8】

ジクロロメタン (5 mL) 中の tert - ブチル (2 S) - 4 - [2 - [[(2 S, 4 R) - 4 - [2 - [2 - [2 - [[4 - [(2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 3 - メトキシ - ベンゾイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - メチル - ピロリジン - 2 - イル] メトキシ] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (30 mg、0.022 mmol、1 当量) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (1.54 g、13.51 mmol、1 mL、604.79 当量) を添加し、次いで反応混合物を 25 で 30 分間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮した。化合物 (2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3 R, 5 S) - 5 - [[4 - [(3 S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5 H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (30 mg、0.022 mmol、収率 99%、トリフルオロ酢酸塩) を黄色油状物として得た。

20

30

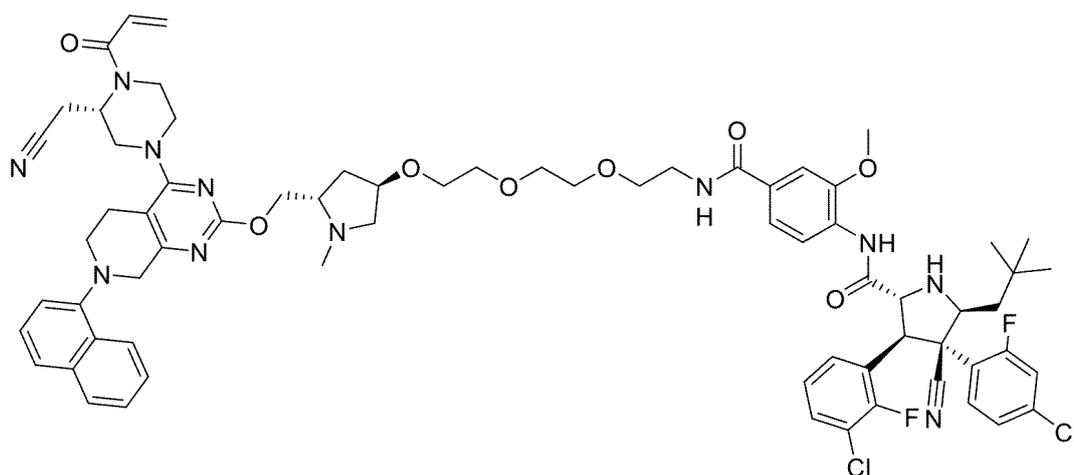
【 2 4 9 9】

工程 5 : (2 R, 3 S, 4 R, 5 S) - N - (4 - ((2 - (2 - (2 - ((3 R, 5 S) - 5 - ((4 - (S) - 4 - アクリロイル - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル) カルバモイル) - 2 - メトキシフェニル) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 4 - シアノ - 5 - ネオペンチルピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 5 0 0】

【化 8 0 3】



10

【 2 5 0 1】

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) ピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (30 mg、0.022 mmol、1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の混合物に、2, 6 - ルチジン (24 mg、0.22 mmol、10 当量)、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (2 mg、0.020 mmol、0.9 当量) を -65 で 10 分間添加した。水 (10 mL) を添加し、0.5 分間撹拌した。水相をジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出し、真空中で濃縮した。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 (2R, 3S, 4R, 5S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - (4 - クロロ - 2 - フルオロ - フェニル) - 4 - シアノ - N - [4 - [2 - [2 - [2 - [(3R, 5S) - 5 - [[4 - [(3S) - 3 - (シアノメチル) - 4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル] - 7 - (1 - ナフチル) - 6, 8 - ジヒドロ - 5H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] オキシメチル] - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - イル] オキシエトキシ] エトキシ] エチルカルバモイル] - 2 - メトキシ - フェニル] - 5 - (2, 2 - ジメチルプロピル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (6.0 mg、0.004 mmol、収率 20%、純度 99%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z: 640.0 [M/2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, DMSO - d₆) 10.41 (s, 1H)、8.49 (br t, J = 5.5 Hz, 1H)、8.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.22 (s, 1H)、8.20 - 8.14 (m, 1H)、7.96 - 7.89 (m, 1H)、7.72 (br t, J = 6.8 Hz, 1H)、7.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.60 - 7.50 (m, 5H)、7.50 - 7.43 (m, 2H)、7.41 - 7.32 (m, 3H)、7.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.98 - 6.74 (m, 1H)、6.25 - 6.11 (m, 1H)、5.78 (br d, J = 12.5 Hz, 1H)、5.06 - 4.72 (m, 1H)、4.62 - 4.51 (m, 2H)、4.51 - 4.28 (m, 2H)、4.24 (br dd, J = 4.7, 10.8 Hz, 1H)、4.15 - 3.93 (m, 8H)、3.91 (s, 3H)、3.55 - 3.51 (m, 6H)、3.50 - 3.47 (m, 4H)、3.45 - 3.43 (m, 4H)、3.25 (br d, J = 3.4 Hz, 1H)、3.16 (br s, 1H)、3.06 - 2.92 (m, 4H)、2.74 - 2.68 (m, 1H)、2.31 (s, 3H)、2.14 (dd, J = 6.1, 9.4 Hz, 1H)、1.91 - 1.74 (m, 2H)、1.63 (br dd, J = 9.9, 14.1 Hz, 1H)、1.31 - 1.10

20

30

40

50

(m、2H)、0.96(s、9H)。

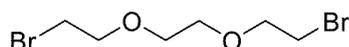
【2502】

(2S, 4R) - 1 - (4 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 462) の例示的な合成

工程 1: 1, 2 - ビス(2 - プロモエトキシ)エタンの調製

【2503】

【化804】



【2504】

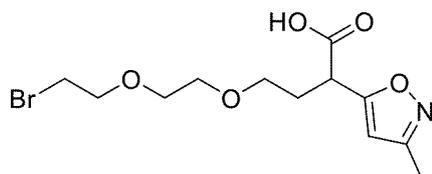
2 - [2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ)エトキシ]エトキシ]エタノール(20 g、102.97 mmol、17.70 mL、1当量)および四臭化炭素(75.13 g、226.54 mmol、2.2当量)のテトラヒドロフラン(200 mL)溶液に、トリフェニルホスフィン(58.07 g、221.39 mmol、2.15当量)を0で30分間にわたって滴下した。添加後、混合物を20で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/酢酸エチル = 50/1 ~ 20/1)によって精製した。化合物 1 - (2 - プロモエトキシ) - 2 - [2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ]エタン(30 g、89.06 mmol、収率 86%、純度 95%)を無色油状物として得た。

【2505】

工程 2: 4 - (2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ) - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタン酸の調製

【2506】

【化805】



【2507】

テトラヒドロフラン(60 mL)中の2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)酢酸(4.09 g、28.99 mmol、1当量)の混合物に、n - ブチルリチウム(2.5 M、28.99 mL、2.5当量)を-78で滴下して添加した。添加後、混合物を0で0.5時間撹拌した。次いで、1, 2 - ビス(2 - プロモエトキシ)エタン(16 g、57.98 mmol、2当量)を-78で滴下した。混合物を-78で1時間撹拌した。次いで、混合物を室温(25)まで加温し、25で10.5時間撹拌した。混合物を氷水(100 mL)に注ぎ入れ、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、溶液を塩基性化した(pH > 8)。溶液を酢酸エチル(100 mL)で抽出し、有機層を捨てた。飽和クエン酸溶液を添加して水相を酸性化し(pH = 4)、溶液を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 4 - [2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタン酸(150 mg、240.94 μmol、収率 0.8%、純度 54%)を褐色ガム状物として得た。LC/MS (ESI) m/z: 336.0 [M + 1]⁺。

【2508】

工程 3: (2S, 4R) - 1 - (4 - (2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ) - 2 -

10

20

30

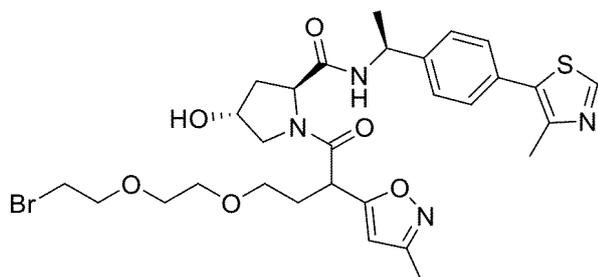
40

50

(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2509】

【化806】



10

【2510】

4-[2-(2-プロモエトキシ)エトキシ]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸(150mg、446.19 μ mol、1当量)およびHATU(508.97mg、1.34mmol、3当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(4mL)溶液に、(2S,4R)-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(147.88mg、446.19 μ mol、1当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(230.67mg、1.78mmol、310.87 μ L、4当量)を添加した。反応混合物を25 $^{\circ}$ Cで12時間撹拌した。反応混合物を水(10mL)で0 $^{\circ}$ Cでクエンチし、次いで、酢酸エチル(10mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10mL \times 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メチルアルコール=10/1)によって精製した。化合物(2S,4R)-1-[4-[2-(2-プロモエトキシ)エトキシ]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(0.13g、200.12 μ mol、収率44%)を褐色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 651.1[M+1]⁺。

20

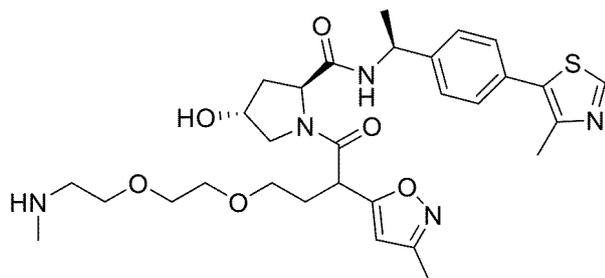
30

【2511】

工程4:(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-(4-(2-(2-(メチルアミノ)エトキシ)エトキシ)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-N-(S)-1-(4-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

【2512】

【化807】



40

【2513】

(2S,4R)-1-[4-[2-(2-プロモエトキシ)エトキシ]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カル

50

ボキサミド (0.1 g、153.94 μmol 、1当量) およびメチルアミン/エチルアルコール (100.00 mmol、10 mL、純度30%) の混合物を60 で12時間攪拌した。混合物を濃縮して、生成物 (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、150.07 μmol 、収率97%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 600.2 [M+1]⁺。

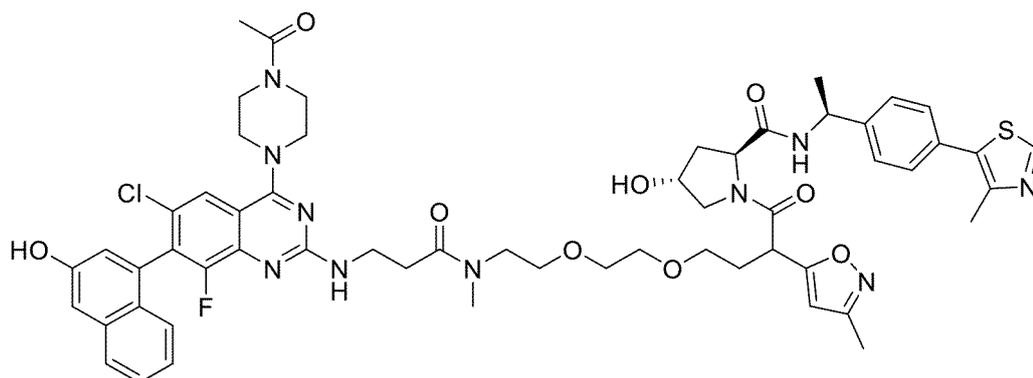
【2514】

工程5 : (2S, 4R) - 1 - (4 - (2 - (2 - (3 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルプロパンアミド) エトキシ) エトキシ) - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

10

【2515】

【化808】



20

【2516】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (90 mg、150.07 μmol 、1当量) および 3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパン酸 (88.80 mg、165.07 μmol 、1.1当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (40.55 mg、300.13 μmol 、2当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (77.58 mg、600.26 μmol 、104.55 L、4当量) を添加した。混合物を25 で0.15時間攪拌した。1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (57.54 mg、300.13 μmol 、2当量) を混合物に添加した。得られた混合物を25 で2時間攪拌した。反応混合物を水 (15 mL) で0 でクエンチし、次いで、酢酸エチル (10 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC によって精製した。化合物 (2S, 4R) - 1 - [4 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] プロパノイル - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (74.7 mg、66.05 μmol 、収率44%、純度99%) を黄色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1119.4 [M+

30

40

50

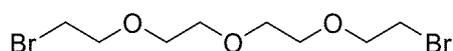
1] + ; ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.90 - 8.75 (m, 1 H)、7.82 - 7.65 (m, 2 H)、7.45 - 7.29 (m, 5 H)、7.23 (br s, 2 H)、7.18 - 7.09 (m, 1 H)、7.03 (br s, 1 H)、6.27 - 6.04 (m, 1 H)、5.03 - 4.93 (m, 1 H)、4.61 - 4.52 (m, 1 H)、4.48 - 4.16 (m, 2 H)、3.84 - 3.41 (m, 2 H)、3.31 (br d, J = 1.5 Hz, 2 H)、3.07 (br d, J = 9.5 Hz, 1 H)、2.99 - 2.65 (m, 4 H)、2.43 (s, 3 H)、2.25 - 1.91 (m, 10 H)、1.46 (br d, J = 6.5 Hz, 3 H)、1.38 - 1.19 (m, 2 H)、0.88 (br d, J = 9.2 Hz, 1 H).

(2S, 4R) - 1 - (1 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 16 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 7, 10, 13 - トリオキサ - 4 - アザヘプタデカン - 17 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 463) の例示的な合成

工程 1: 1 - ブロモ - 2 - (2 - (2 - (2 - ブロモエトキシ) エトキシ) エトキシ) エタンの調製

【2517】

【化809】



【2518】

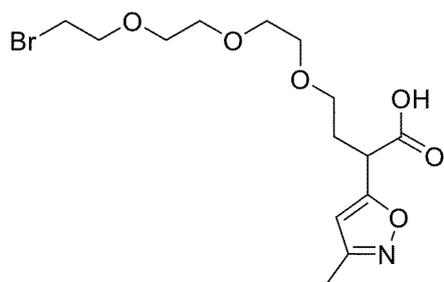
2 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ] エタノール (30 g, 199.77 mmol, 26.79 mL, 1 当量) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、トリフェニルホスフィン (112.66 g, 429.51 mmol, 2.15 当量) および四臭化炭素 (145.75 g, 439.49 mmol, 2.2 当量) を添加した。混合物を 20 で 12 時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 100 / 1 ~ 40 / 1) によって精製した。化合物 1, 2 - ビス (2 - ブロモエトキシ) エタン (50 g, 173.93 mmol, 収率 87%) を黄色油状物として得た。

【2519】

工程 2: 4 - (2 - (2 - (2 - ブロモエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタン酸の調製

【2520】

【化810】



【2521】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) 酢酸 (1.8 g, 12.75 mmol, 1 当量) の混合物に、n - ブチルリチウム (2.5 M, 12.75 mL, 2.5 当量) を -78 で滴下した。添加後、混合物を 0 で 0.5 時間撹拌した。次いで、1 - (2 - ブロモエトキシ) - 2 - [2 - (2 - ブロモエトキシ) エトキシ] エタン (8.16 g, 25.51 mmol, 2 当量) を -78 で滴下した。混合物を -78 で 1 時間撹拌した。次いで、混合物を室温 (25) まで加温し

10

20

30

40

50

、25 で10.5時間撹拌した。混合物を氷水(50 mL)に注ぎ入れ、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加して、溶液を塩基性化した(pH > 8)。溶液を酢酸エチル(30 mL)で抽出し、有機層を捨てた。飽和クエン酸溶液を添加して水相を酸性化し(pH = 4)、溶液を酢酸エチル(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣をHPLCで精製した。化合物4-[2-[2-(2-プロモエトキシ)エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸(0.15 g、394.50 μmol、収率3%)を褐色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 380.1 [M+1]⁺。

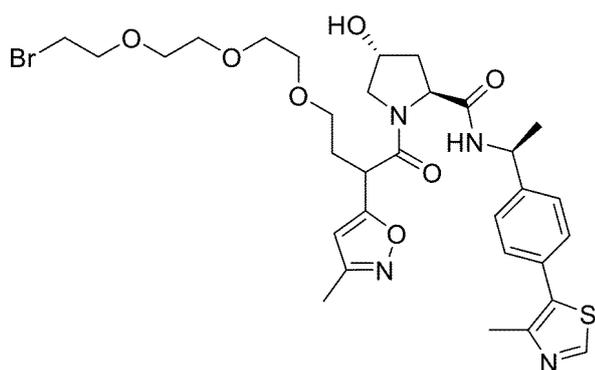
【2522】

工程3: (2S, 4R) - 1 - (4 - (2 - (2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ)エトキシ) - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

10

【2523】

【化811】



20

【2524】

4-[2-[2-(2-プロモエトキシ)エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタン酸(0.12 g、315.60 μmol、1当量)およびHATU(360.00 mg、946.79 μmol、3当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(4 mL)溶液に、(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(104.60 mg、315.60 μmol、1当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(163.16 mg、1.26 mmol、219.89 μL、4当量)を添加した。反応混合物を25 で12時間撹拌した。反応混合物を水(10 mL)で0 でクエンチし、次いで、酢酸エチル(10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メチルアルコール = 10/1)によって精製した。化合物(2S, 4R) - 1 - [4 - [2 - [2 - (2 - プロモエトキシ)エトキシ]エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド(0.13 g、187.42 μmol、収率59%)を褐色ガム状物として得た。LC/MS(ESI) m/z: 695.2 [M+1]⁺。

30

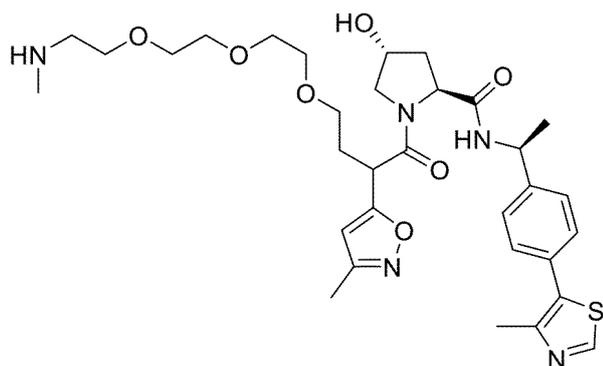
40

【2525】

工程4: (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (14 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザペンタデカン - 15 - オイル) - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル)エチル)ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2526】

【化 8 1 2】



10

【 2 5 2 7】

(2S, 4R) - 1 - [4 - [2 - [2 - (2 - プロモエトキシ) エトキシ] エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (0.1 g、144.17 μmol、1 当量) およびメチルアミン / エチルアルコール (144.17 μmol、10 mL、純度 30%、1 当量) の混合物を 60 で 12 時間攪拌した。反応物を濃縮して、生成物である (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (80 mg、124.26 μmol、収率 86%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 644.3 [M + 1] ⁺。

20

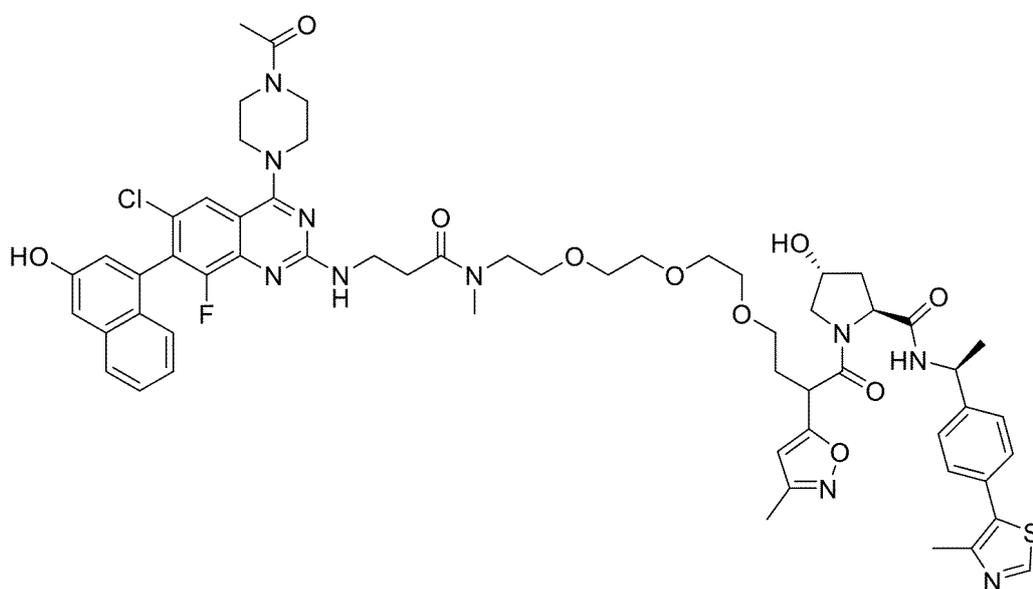
【 2 5 2 8】

工程 5 : (2S, 4R) - 1 - (1 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 4 - メチル - 16 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - オキソ - 7, 10, 13 - トリオキサ - 4 - アザヘプタデカン - 17 - オイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

30

【 2 5 2 9】

【化 8 1 3】



40

【 2 5 3 0】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [4 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エ

50

トキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(80mg、124.26 μ mol、1当量)および3-[[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパン酸(73.54mg、136.69 μ mol、1.1当量)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(33.58mg、248.53 μ mol、2当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(64.24mg、7.4905 μ mol、86.58 μ L、4当量)を添加した。混合物を25 $^{\circ}$ Cで0.15時間撹拌した。1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(47.64mg、248.53 μ mol、2当量)を混合物に添加した。得られた混合物を25 $^{\circ}$ Cで2時間撹拌した。反応混合物を水(15mL)で0 $^{\circ}$ Cでクエンチし、次いで、酢酸エチル(10mL \times 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相HPLCによって精製した。化合物(2S,4R)-1-[4-[2-[2-[2-[3-[[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-2-イル]アミノ]プロパノイル-メチル-アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ]-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(62.4mg、53.08 μ mol、収率42%、純度99%)を黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 1163.3[M+1]⁺; ¹H-NMR(400MHz, CD₃OD) 8.90-8.83(m, 1H)、7.78-7.70(m, 2H)、7.41-7.35(m, 5H)、7.23(br s, 2H)、7.20-7.11(m, 1H)、7.03(br s, 1H)、6.23-6.13(m, 1H)、5.00(td, J=7.0, 18.7Hz, 1H)、4.61-4.54(m, 1H)、4.48-4.27(m, 2H)、3.75(br d, J=16.5Hz, 8H)、3.58-3.51(m, 8H)、3.10(br d, J=7.6Hz, 1H)、2.91(br d, J=7.0Hz, 2H)、2.83-2.70(m, 2H)、2.65(s, 1H)、2.45(d, J=2.4Hz, 3H)、2.24-2.10(m, 10H)、1.47(br dd, J=3.1, 6.5Hz, 3H)、1.28(s, 1H)、0.88(br d, J=8.9Hz, 1H)。

10

20

30

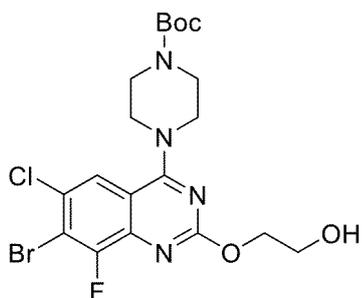
(2S,4R)-1-((2S)-20-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(例示的な化合物473)の例示的な合成

工程1: tert-ブチル 4-(7-プロモ-6-クロロ-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシエトキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

40

【2531】

【化 8 1 4】



【2 5 3 2】

10

エチレングリコール (1.29 g、20.83 mmol、1.2 mL、5 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、水素化ナトリウム (200 mg、5.00 mmol、鉱油中 60%、1.2 当量) を 0 で添加し、混合物を 0 で 30 分間攪拌し、次いで N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 2, 6 - ジクロロ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (2 g、4.17 mmol、1 当量) を 0 で添加し、混合物を 20 で 1 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) によってクエンチし、酢酸エチル (100 mL、2 回) で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をフラッシュ (酢酸エチル : 石油エーテル = 0 : 1 ~ 1 : 1) によって精製して、化合物 tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1.15 g、2.09 mmol、収率 50%、純度 92%) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 506.9 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.72 (d、J = 2.0 Hz、1H)、4.66 - 4.54 (m、2H)、4.04 - 3.97 (m、2H)、3.86 - 3.76 (m、4H)、3.69 - 3.60 (m、4H)、1.50 (s、9H)。

20

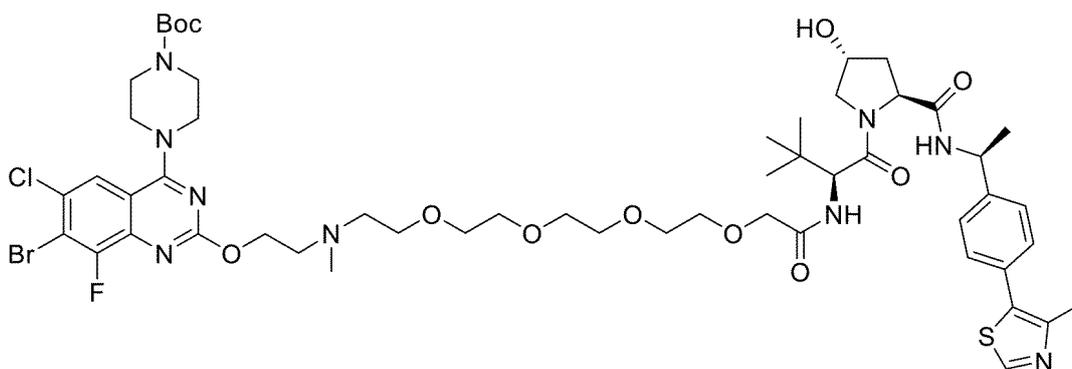
【2 5 3 3】

工程 2 : tert - ブチル 4 - (7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 19 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 20, 20 - トリメチル - 17 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3, 18 - ジアザヘンイコシル) オキシ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

30

【2 5 3 4】

【化 8 1 5】



40

【2 5 3 5】

ジクロロメタン (3 mL) およびジメチルスルホキシド (1.00 g、12.80 mmol、1 mL、32.37 当量) 中の tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (200 mg、0.40 mmol、1 当量) 溶液に、トリエチルア

50

ミン (200 mg、1.98 mmol、5 当量) を添加し、次いで三酸化硫黄ピリジン (189 mg、1.19 mmol、3 当量) を添加し、混合物を 20 で 10 時間撹拌した。混合物に、(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (371 mg、0.54 mmol、0.9 当量)、トリエチルアミン (121 mg、1.19 mmol、2 当量)、ジクロロメタン (4 mL) およびジメチルスルホキシド (5 mL) を窒素下で 20 で投入した。混合物を 20 で 30 分間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (631 mg、2.98 mmol、5 当量) を添加した。混合物を 20 で 1 時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮した。反応混合物を半分取逆相 HPLC により精製して、化合物 tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソエトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ -] エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (250 mg、0.20 mmol、収率 34%、ギ酸塩) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 590.5 [M/2 + 1]⁺。

10

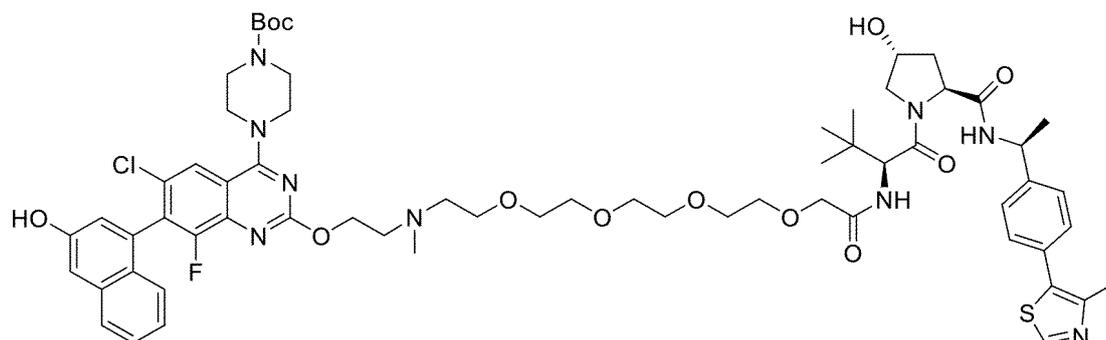
【2536】

20

工程 3 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((S) - 19 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 3, 20, 20 - トリメチル - 17 - オキソ - 6, 9, 12, 15 - テトラオキサ - 3, 18 - ジアザヘンイコシル) オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2537】

【化 816】



30

【2538】

テトラヒドロフラン (3 mL) 中の tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] エトキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0.04 mmol、1 当量)、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) ナフタレン - 2 - オール (17 mg、0.06 mmol、1.5 当量)、[2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1+) ; ジシクロヘキシル - [2 - (2, 4, 6 - トリイソプロピル) フェニル] フェニル] ホスファン ; メタンスルホネート (4 mg、0.004 mmol、0.1 mmol 当量) およびリン酸カリウム (H₂O 中 1.5 M、0.08 mL、3.0 当量) の混合物

40

50

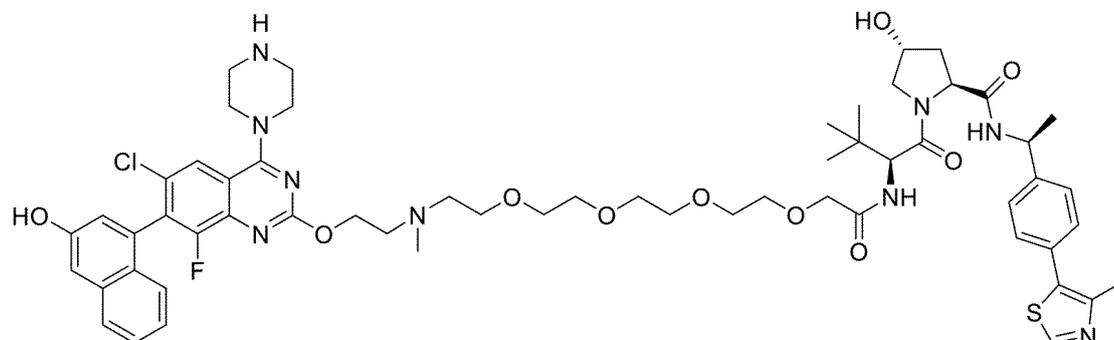
を脱気し、窒素でパージし（3回）、次いで、混合物を窒素雰囲気下で65℃で12時間
 攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取薄層クロマトグラフィー
 （シリカゲルプレート、ジクロロメタン/メタノール=7/1）によって精製して、化
 合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 -
 [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S)
) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル]
 ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキシ -
 エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] エトキシ] - 7 -
 (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシ
 レート (40 mg、0 . 03 mmol、収率 76%) を黄色固体として得た。LC / MS
 (ESI) m / z : 1244 . 0 [M + 1]⁺。

【2539】

工程4：(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 20 - ((6
 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラ
 ジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) - 18 - メチル - 4 - オキシ - 6 , 9
 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 , 18 - ジアザイコサノイル) - 4 - ヒドロキシ - N -
 ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジ
 ン - 2 - カルボキサミドの調製

【2540】

【化817】



【2541】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [2 - [2 - [2 - [2 -
 [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S)
) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル]
 ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキシ - エ
 トキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル - メチル - アミノ] エトキシ] - 7 - (3 -
 ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレ
 ート (40 mg、0 . 03 mmol、1 当量) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、ジオ
 キサン中の塩酸 HCl (4 M、3 mL) を添加した。混合物を20℃で0 . 5時間攪拌し
 た。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキ
 シ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシエチル
 - メチル - アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3
 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メ
 チルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (40
 mg、塩酸塩) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 1143 . 6 [M + 1]⁺。

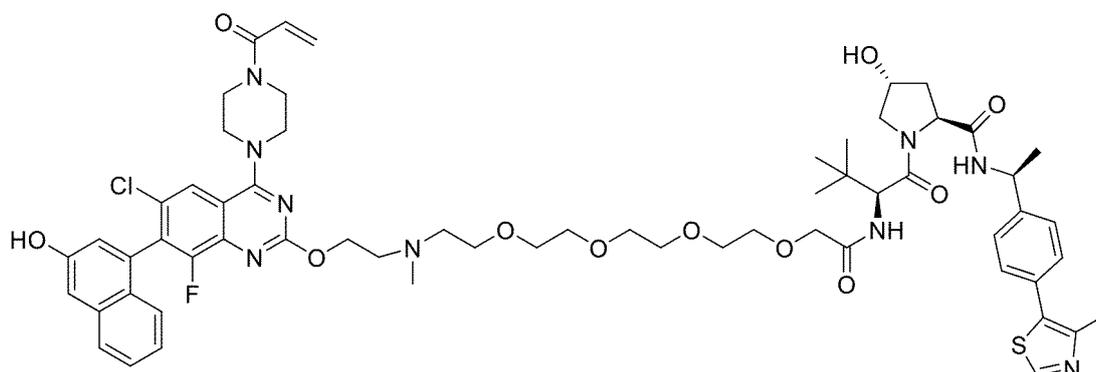
【2542】

工程5：(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 20 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラ
 ジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 -
 イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) - 2 - (tert - ブチル) - 18 - メチル - 4

- オキシ - 6 , 9 , 12 , 15 - テトラオキサ - 3 , 18 - ジアザイコサノイル) - 4 -
 ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル)
 エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2543 】

【 化 818 】



10

20

30

40

50

【 2544 】

ジクロロメタン (5 mL) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 -
 [2 - [2 - [2 - [2 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナ
 フチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシエチル - メチル -
 アミノ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメ
 チル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾ
 ール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (40 mg , 0 .
 033 mmol , 1 当量、塩酸塩) および 2 , 6 - ルチジン (106 mg , 0 . 99 mm
 ol , 30 当量) の混合物を - 78 °C まで冷却し、次いで、ジクロロメタン (1 mL) 中
 のプロパ - 2 - エノイル塩化物 (3 mg , 0 . 033 mmol , 1 当量) を添加した。混
 合物を - 78 °C で 0 . 5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (20 mL)
 でクエンチし、次いで、ジクロロメタン (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機
 層をブライン (20 mL x 1 回) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減
 圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 HPLC により精製して、化合物 (2 S
 , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [2 - [6 - クロロ
 - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノ
 イルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシエチル - メチル - アミノ] エ
 トキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタ
 ノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 -
 イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (25 . 6 mg , 0 . 019
 mmol , 収率 56 % , 純度 95 % , トリフルオロ酢酸塩) を黄色固体として得た。LC
 / MS (ESI) m / z : 589 . 9 [M / 2 + 1] ⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz
 , CD₃OD) 9 . 01 - 8 . 89 (m , 1 H) , 8 . 17 - 8 . 05 (m , 1 H) , 7 . 76 (d , J = 8 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 58 - 7 . 38 (m , 5 H) , 7 . 2
 8 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 25 - 7 . 16 (m , 2 H) , 7 . 05 (d , J
 = 2 . 4 Hz , 1 H) , 6 . 89 - 6 . 73 (m , 1 H) , 6 . 36 - 6 . 23 (m , 1
 H) , 5 . 86 - 5 . 75 (m , 1 H) , 5 . 04 - 4 . 94 (m , 1 H) , 4 . 82 -
 4 . 75 (m , 1 H) , 4 . 69 - 4 . 63 (m , 1 H) , 4 . 58 - 4 . 51 (m , 1
 H) , 4 . 46 - 4 . 31 (m , 1 H) , 4 . 16 - 4 . 06 (m , 4 H) , 4 . 05 -
 3 . 99 (m , 2 H) , 3 . 98 - 3 . 89 (m , 4 H) , 3 . 88 - 3 . 80 (m , 3
 H) , 3 . 80 - 3 . 39 (m , 18 H) , 3 . 11 - 2 . 99 (m , 3 H) , 2 . 51
 - 2 . 42 (m , 3 H) , 2 . 40 - 2 . 13 (m , 1 H) , 2 . 03 - 1 . 90 (m ,
 1 H) , 1 . 60 - 1 . 43 (m , 3 H) , 1 . 07 - 0 . 96 (m , 9 H) 。

【 2545 】

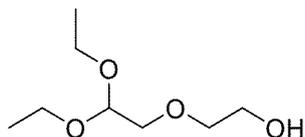
(2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (2 - (4 - ((4 - (4

- アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 475) の例示的な合成

工程 1: 2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エタン - 1 - オールの調製

【2546】

【化819】



【2547】

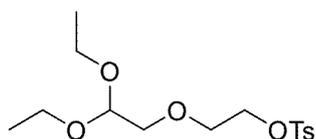
温度計、攪拌装置および還流冷却器を備えた、内容物容積 100 mL の 3 ッ口フラスコに、エチレングリコール (9.45 g、152.23 mmol、8.5 mL、2 当量) を投入した。フラスコを氷浴上で冷却した。水酸化カリウム (6.41 g、114.17 mmol、1.5 当量) を 0 ~ 50 の間でゆっくりと添加した。次いで、2 - ブロモ - 1, 1 - ジエトキシ - エタン (15 g、76.12 mmol、11.45 mL、1 当量) を添加し、反応混合物を 20 時間かけて 110 まで加熱した。反応混合物を 20 まで冷却し、次いで、水 (30 mL) を添加した。混合物の pH を、1 N 塩酸を添加して 8 に調整した。次いで、混合物を酢酸エチル (50 mL x 5) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5 ~ 80 % 酢酸エチル) によって精製して、2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エタノール (3.71 g、20.82 mmol、収率 27 %) を淡黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 4.65 (t、J = 5.2 Hz、1 H)、3.78 - 3.68 (m、4 H)、3.67 - 3.62 (m、2 H)、3.62 - 3.54 (m、4 H)、2.43 (br s、1 H)、1.24 (t、J = 7.1 Hz、6 H)。

【2548】

工程 2: 2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【2549】

【化820】



【2550】

2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エタノール (300 mg、1.68 mmol、1 当量) のジクロロメタン (6 mL) 溶液に、トリエチルアミン (511 mg、5.05 mmol、0.7 mL、3 当量) および 4 - メチルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (481 mg、2.52 mmol、1.5 当量) を添加した。反応混合物を 25 で 20 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 5 ~ 15 % 酢酸エチル) によって精製して、2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (404 mg、1.22 mmol、収率 72 %) を無色油状物として得た。

【2551】

工程 3: エチル 2 - (4 - (2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) アセテートの調製

10

20

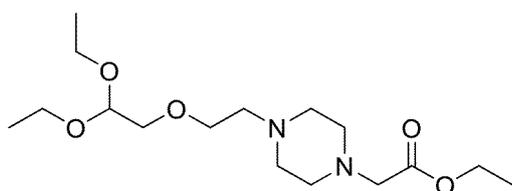
30

40

50

【2552】

【化821】



【2553】

エチル 2 - ピペラジン - 1 - イルアセテート (1 . 0 6 g 、 5 . 0 8 m m o l 、 1 . 3 当量、塩酸塩) および 2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (1 . 3 g 、 3 . 9 1 m m o l 、 1 当量) のアセトニトリル (1 0 m L) 溶液に、炭酸カリウム (1 . 6 2 g 、 1 1 . 7 6 m m o l 、 3 . 0 1 当量) を添加した。混合物を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。水 (1 0 m L) を添加し、次いで、混合物を酢酸エチル (2 0 m L × 3) で抽出し、混合物を無水硫酸ナトリウムで抽出し、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を分取 H P L C で精製した。化合物エチル 2 - [4 - [2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセテート (5 0 0 m g 、 1 . 5 0 m m o l 、 収率 3 8 %) を黄色油状物として得た。L C / M S (E S I) m / z : 3 3 3 . 6 [M + 1] ⁺。

10

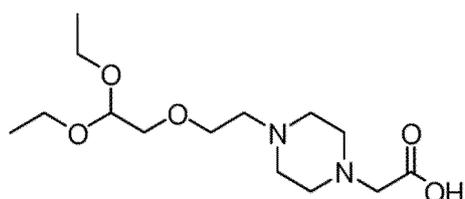
【2554】

工程 4 : 2 - (4 - (2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) 酢酸の調製

20

【2555】

【化822】



30

【2556】

テトラヒドロフラン (4 m L) およびメタノール (2 m L) の混合物中のエチル 2 - [4 - [2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセテート (4 0 0 m g 、 1 . 2 0 m m o l 、 1 当量) の溶液に、水 (2 . 5 m L) および水酸化リチウム - 水和物 (1 0 1 m g 、 2 . 4 1 m m o l 、 2 当量) を添加した。反応混合物を 2 0 で 2 時間攪拌した。2 M 硫酸を添加して、混合物の pH を 7 に調整した。次いで、混合物を真空下で濃縮して、有機溶媒のほとんどを除去し、次いで、凍結乾燥させた。メタノール (2 m L) およびジクロロメタン (2 0 m L) を添加した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、2 - [4 - [2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] 酢酸 (3 2 0 m g 、 1 . 0 5 m m o l 、 収率 8 7 %) を淡黄色油状物として得た。¹H - N M R (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 4 . 6 2 (t 、 J = 5 . 1 H z 、 1 H) 、 3 . 7 4 - 3 . 6 2 (m 、 4 H) 、 3 . 5 6 (q d 、 J = 7 . 1 、 9 . 4 H z 、 2 H) 、 3 . 4 9 (b r s 、 3 H) 、 3 . 3 3 (b r s 、 2 H) 、 3 . 0 5 (b r s 、 4 H) 、 2 . 7 8 (b r s 、 4 H) 、 2 . 6 7 (b r s 、 2 H) 、 1 . 2 2 (t 、 J = 7 . 0 H z 、 6 H) 。

40

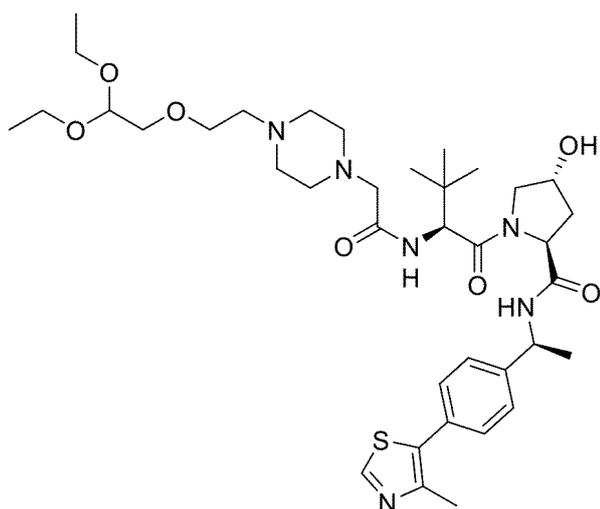
【2557】

工程 5 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

50

【 2 5 5 8 】

【 化 8 2 3 】



10

【 2 5 5 9 】

2 - [4 - [2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] 酢酸 (1 5 2 m g 、 0 . 5 0 m m o l 、 1 . 2 当量) 、 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (2 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l 、 1 当量、塩酸塩) 、 ヒドロキシベンゾトリアゾール (7 3 m g 、 0 . 5 4 m m o l 、 1 . 3 当量) 、 および 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (1 0 4 m g 、 0 . 5 4 m m o l 、 1 . 3 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド (4 m L) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 6 1 m g 、 1 . 2 5 m m o l 、 0 . 2 2 m L 、 3 当量) を添加した。反応混合物を 2 0 °C で 4 時間攪拌した。次いで、反応混合物を 2 0 °C でさらに 1 4 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を添加し、混合物を酢酸エチル (2 0 m L × 2) で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン中 1 0 % メタノール) により精製して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [4 - [2 - (2 , 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 9 2 m g 、 0 . 2 4 m m o l 、 収率 5 8 % 、 純度 9 2 %) を無色ガム状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 7 3 1 . 5 [M + 1] ⁺。

20

30

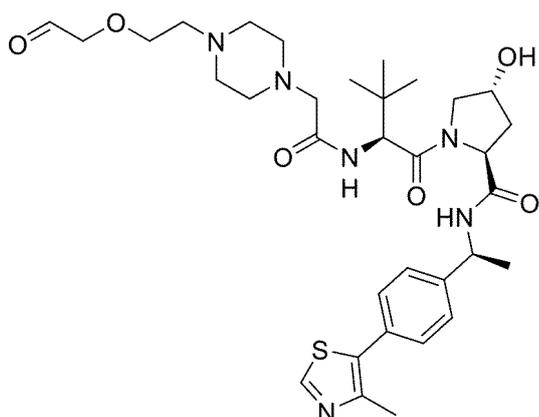
【 2 5 6 0 】

工程 6 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 3 , 3 - ジメチル - 2 - (2 - (4 - (2 - (2 - オキシエトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 5 6 1 】

【化 8 2 4】



10

【 2 5 6 2】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - [[2 - [4 - [2 - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg, 0.14 mmol, 1 当量) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に、硫酸 (2 M, 0.5 mL, 7.31 当量) を添加した。反応混合物を 60 で 1 時間攪拌した。固体硫酸ナトリウムを混合物中に添加して pH を 7 に調整した。次いで、テトラヒドロフラン (30 mL) およびメタノール (2 mL) を添加し、混合物を硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を真空下で濃縮して、(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - [[2 - [4 - [2 - (2 - オキソエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (73 mg) を無色ガム状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 679.4 [M+23]⁺。

20

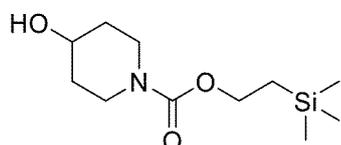
【 2 5 6 3】

工程 7 : 2 - (トリメチルシリル) エチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2 5 6 4】

30

【化 8 2 5】



【 2 5 6 5】

ピペリジン - 4 - オール (1.17 g, 11.57 mmol, 3 当量) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液に、トリエチルアミン (1.17 g, 11.57 mmol, 1.61 mL, 3 当量)、(2, 5 - ジオキソピロリジン - 1 - イル) 2 - トリメチルシリルエチルカーボネート (1 g, 3.86 mmol, 1 当量) を混合物に添加し、反応物を 25 で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル = 5 : 1 ~ 0 : 1) によって精製して、化合物 2 - トリメチルシリルエチル 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボキシレート (985 mg) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 4.22 - 4.16 (m, 4H)、3.71 - 3.67 (m, 10H)、3.60 - 3.56 (m, 1H)、3.31 - 3.13 (m, 1H)、1.81 - 1.61 (m, 2H)、1.50 - 1.47 (m, 2H)、1.47 (s, 9H)、1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

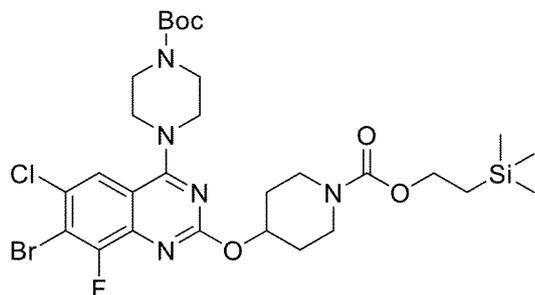
50

【2566】

工程8: tert-ブチル 4-(7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

【2567】

【化826】



10

【2568】

アセトニトリル(25 mL)中の tert-ブチル 4-(7-ブromo-2,6-ジクロロ-8-フルオロ-キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(500 mg、1.04 mmol、1当量)、2-トリメチルシリエチル 4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(511 mg、2.08 mmol、2当量、カリウム(432 mg、3.12 mmol、3当量)および1,4-ジアザビスクロ[2.2.2]オクタン(12 mg、0.10 mmol、0.1当量)の混合物を、85 で14時間加熱した。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮し、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中0~15%酢酸エチル)によって精製して、tert-ブチル 4-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[1-(2-トリメチルシリルエトキシ)カルボニル]-4-ピペリジン]オキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(240 mg、0.35 mmol、収率33%)を黄色固体として得た。

20

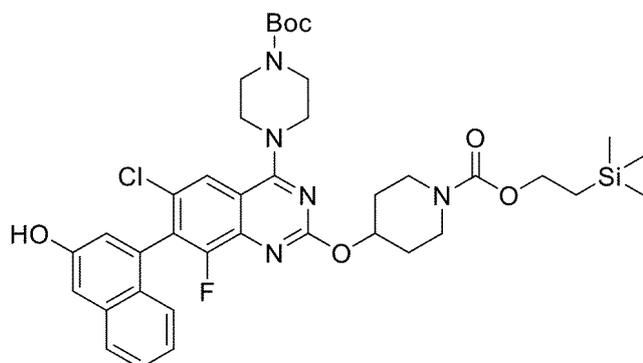
【2569】

工程9: tert-ブチル 4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-2-(1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)オキシ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの調製

30

【2570】

【化827】



40

【2571】

tert-ブチル 4-[7-ブromo-6-クロロ-8-フルオロ-2-[[1-(2-トリメチルシリルエトキシ)カルボニル]-4-ピペリジン]オキシ]キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート(230 mg、33.77 μmol、1当量)、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)ナフタレン-2-オール(117 mg、0.43 mmol、1.3当量)のテトラヒドロフ

50

ラン溶液 (8 mL) に、リン酸カリウム (1.5 M、0.67 mL、3 当量) およびメタン
 スルホナト (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2, 4, 6 - トリ - i - プロピル - 1
 , 1 - ビフェニル) (2 - アミノ - 1, 1 - ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (iii)
 (28 mg、0.33 mmol、0.1 当量) を添加した。反応混合物を脱気し、窒素を
 3 回投入し、次いで、16 時間かけて 65 °C まで加熱した。酢酸エチル (30 mL) を添
 加し、混合物を水 (30 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで
 、真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取 TLC (石油エーテル中 60% 酢酸エチ
 ル) によって精製して、tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3
 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - [[1 - (2 - トリメチルシリルエトキシカルボニ
 ル) - 4 - ピペリジル] オキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレ
 ート (200 mg) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 752 .
 1 [M + 1] ⁺。

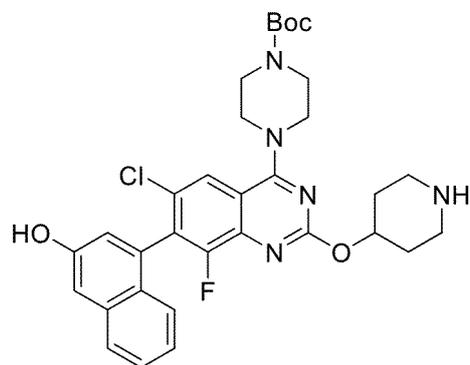
10

【2572】

工程 10 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ
 シナフタレン - 1 - イル) - 2 - (ピペリジン - 4 - イルオキシ) キナゾリン - 4 - イル
) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2573】

【化 8 2 8】



20

【2574】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナ
 フチル) - 2 - [[1 - (2 - トリメチルシリルエトキシカルボニル) - 4 - ピペリジル
] オキシ] キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (180 mg、0
 .24 mmol、1 当量) のテトラヒドロフラン (4 mL) 溶液に、テトラブチルアンモ
 ニウムフルオリド (1 M、0.26 mL、1.1 当量) を添加した。反応混合物を 14 時
 間かけて 50 °C まで加熱した。反応溶液を真空下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、分取
 HPLC によって精製して、tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 -
 (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 2 - (4 - ピペリジルオキシ) キナゾリン - 4 - イ
 ル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (130 mg、0.18 mmol、収率 75%、
 トリフルオロ酢酸塩) を淡黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 608
 .3 [M + 1] ⁺。

30

40

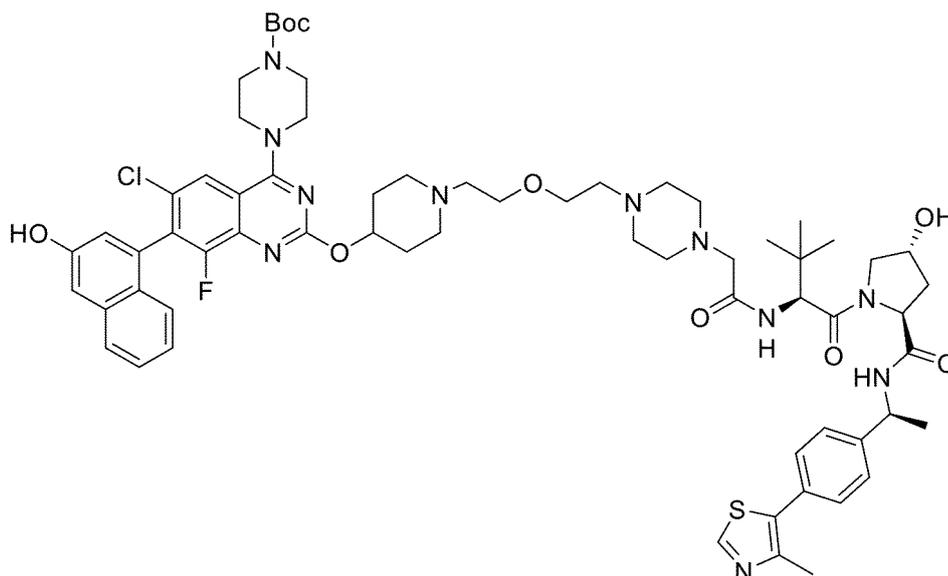
【2575】

工程 11 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((1 - (2 -
 (2 - (4 - (2 - ((S) - 1 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S)
) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル)
 ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) アミノ) -
 2 - オキソエチル) ピペラジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) ピペリジン - 4 - イル)
 オキシ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラ
 ジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2576】

50

【化 8 2 9】



10

【 2 5 7 7】

tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)-2-(4-ピペリジルオキシ)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (70 mg、0.1 mmol、1当量、トリフルオロ酢酸塩) のメタノール溶液 (1 mL) に、酢酸ナトリウム (24 mg、0.29 mmol、3当量) を 20 で添加した。反応混合物を 20 で 20 分間攪拌した。次いで、酢酸 (12 mg、0.2 mmol、2当量) および (2S, 4R)-1-[[2-[[4-[[2-(2-オキソエトキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]アセチル]アミノ]ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]ピロリジン-2-カルボキサミド (73 mg、0.11 mmol、1.15当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液を添加し、混合物を 0 まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (9 mg、0.15 mmol、1.5当量) を添加し、混合物を 20 で 14 時間攪拌した。溶液を分取 TLC (ジクロロメタン中 8%メタノール) によって精製して、tert-ブチル 4-[6-クロロ-8-フルオロ-2-[[1-[[2-[[4-[[2-[[[(1S)-1-[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]エチル]カルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2,2-ジメチル-プロピル]アミノ]-2-オキソ-エチル]ピペラジン-1-イル]エトキシ]エチル]-4-ピペリジル]オキシ]-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (53 mg、0.04 mmol、収率 38%、純度 87%) を無色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1238.6 [M+1]⁺。

20

30

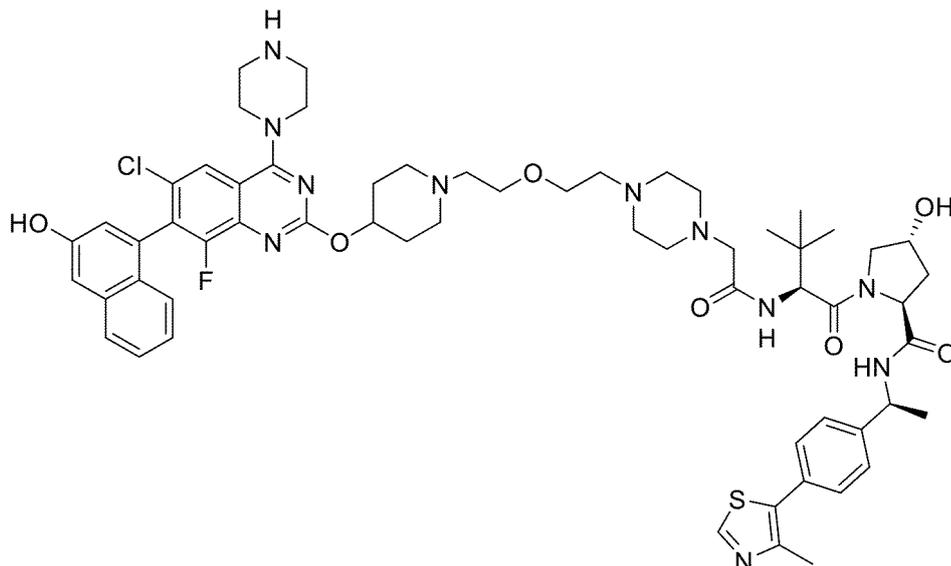
【 2 5 7 8】

工程 12 : (2S, 4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(ピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

40

【 2 5 7 9】

【化 8 3 0】



10

【2580】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [[1 - [2 - [2 - [4 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エチル] ピペラジン - 1 - イル] エトキシ] エチル] - 4 - ピペリジル] オキシ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (52 mg、0.04 mmol、1 当量) のジクロロメタン (3 mL) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.5 M、0.08 mL、1 当量) を添加した。混合物を 15 で 1 時間攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [4 - [2 - [2 - [4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] エトキシ] エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (52 mg、トリフルオロ酢酸塩) を無色油状物として得た。

20

30

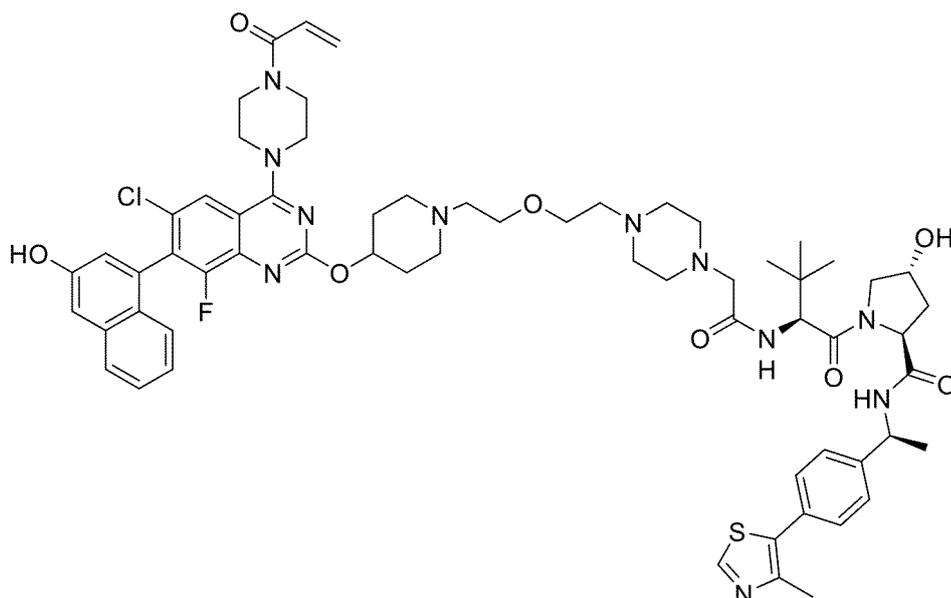
【2581】

工程 13 : (2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 2 - (2 - (4 - (2 - (2 - (4 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) オキシ) ピペリジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) アセトアミド) - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2582】

40

【化 8 3 1】



10

【 2 5 8 3 】

N, N - ジメチルホルムアミド (1 m L) およびジクロロメタン (5 m L) 中の (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [4 - [2 - [2 - [4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] エトキシ] エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (5 2 m g 、 4 1 . 1 8 u m o l 、 1 当量、トリフルオロ酢酸塩) の溶液に、2, 6 - ルチジン (1 7 6 m g 、 1 . 6 5 m m o l 、 4 0 当量) を添加した。反応混合物を - 7 0 ° C まで冷却した。その後、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (2 . 6 1 m g 、 0 . 0 3 m m o l 、 0 . 7 当量) のジクロロメタン (0 . 2 3 m L) 溶液を添加し、混合物を - 7 0 ° C で 1 0 分間攪拌した。ジクロロメタン (2 0 m L) および水 (1 5 m L) を添加し、混合物を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、次いで、濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 H P L C により精製して、(2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [4 - [2 - [2 - [4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] オキシ - 1 - ピペリジル] エトキシ] エチル] ピペラジン - 1 - イル] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 0 . 2 m g 、 0 . 0 0 8 m m o l 、 収率 2 0 % 、 純度 9 8 %) を白色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 1 2 0 2 . 6 [M + 1] + ; ¹H - NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 7 4 - 8 . 3 8 (m , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 2 H) , 8 . 0 0 (s , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 8 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 4 - 7 . 4 9 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 7 . 3 8 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 7 . 2 8 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 6 (m , 2 H) , 7 . 0 6 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 6 . 8 3 (d d , J = 1 0 . 5 , 1 6 . 6 H z , 1 H) , 6 . 1 8 (d d , J = 2 . 3 , 1 6 . 7 H z , 1 H) , 5 . 7 8 - 5 . 7 0 (m , 1 H) , 5 . 0 3 (t d , J = 4 . 4 , 8 . 3 H z , 1 H) , 4 . 8 8 (q u i n , J = 7 . 0 H z , 1 H) , 4 . 5 3 - 4 . 3 3 (m , 2 H) , 4 . 3 0 - 4 . 2 0 (m , 1 H) , 3 . 9 2 (b r d , J = 2 . 5 H z , 4 H) , 3 . 8 5 (b r s , 2 H) , 3 . 7 7 (b r s , 2 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 5 (m , 4 H) , 3 . 4 9 (b r s , 1 0 H) , 3 . 0 2 (b r d , J = 1 6 . 1 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 8 3 (m , 2 H) , 2 . 7 8 (b r s , 2 H) , 2 . 4 7 (b r s , 4 H)

20

30

40

50

, 2.45 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 2H), 2.10 - 1.95 (m, 3H), 1.80 - 1.62 (m, 1H), 1.80 - 1.62 (m, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 3H), 0.90 (s, 8H)。

【2584】

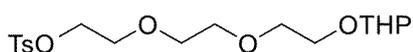
(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 14 - (4 - (4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 6, 9, 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 483) の例示的な合成

10

工程 1: 2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネートの調製

【2585】

【化832】



【2586】

2 - (2 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (32.70 g、107.44 mmol、1.00 当量) のジクロロメタン (300 mL) 溶液に、4 - メチルベンゼンスルホン酸; ピリジン (2.97 g、11.82 mmol、0.11 当量) を添加し、その後、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ピラン (14.28 g、169.75 mmol、15.5 mL、1.58 当量) を 15 で滴下した。混合物を 15 で 3 時間撈拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、その後、水 (300 mL) で希釈し、酢酸エチル (300 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (300 mL x 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物を得た。化合物 2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (37.40 g、89.92 mmol、収率 84%、純度 93%) を白色液体として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.82 (d、J = 8.0 Hz、2H)、7.36 (d、J = 8.4 Hz、2H)、4.64 (t、J = 3.2 Hz、1H)、4.18 (t、J = 4.8 Hz、2H)、3.73 - 3.53 (m、12H)、2.47 (s、3H)、1.84 - 1.73 (m、2H)、1.61 - 1.52 (m、4H)。

20

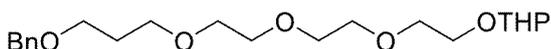
30

【2587】

工程 2: 2 - ((1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2H - ピランの調製

【2588】

【化833】



【2589】

2 - (2 - (2 - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (37.00 g、95.24 mmol、1.00 当量) のキシレン (370 mL) 溶液に、水酸化カリウム (6.41 g、114.29 mmol、1.20 当量) および 3 - (ベンジルオキシ) プロパン - 1 - オール (15.83 g、95.24 mmol、15.1 mL、1.00 当量) を添加した。混合物を 130 で 3 時間撈拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル (800 mL) で希釈した。合わせた有機層を水 (300 mL x 2) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。化合物 2 - ((1 - フェニル - 2, 6, 9, 12 - テトラオキサテトラデカン - 14 - イル) オキシ) テトラヒドロ - 2

40

50

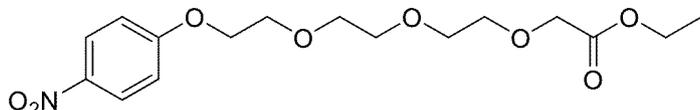
H - ピラン (19.00 g、41.23 mmol、収率 43%、純度 83%) を白色固体として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 7.35 - 7.28 (m、5 H)、4.64 (t、J = 3.6 Hz、1 H)、4.51 (s、2 H)、3.88 - 3.49 (m、18 H)、2.05 - 1.26 (m、8 H)。

【 2590 】

工程 3 : エチル 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセテートの調製

【 2591 】

【 化 834 】



10

【 2592 】

エチル 2 - [2 - [2 - [2 - (p - トリルスルホニルオキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート (3 g、7.68 mmol、1 当量) および 4 - ニトロフェノール (1.28 g、9.22 mmol、1.2 当量) のジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.12 g、15.37 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を 50 で 12 時間撹拌した。反応混合物を、水 (20 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (30 mL) で希釈し、濾過し、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。所望の化合物エチル 2 - [2 - [2 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート (1.3 g、3.64 mmol、収率 47%) を淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 835.4 [M + 1]⁺ ; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 8.27 - 8.15 (m、2 H)、7.04 - 6.94 (m、2 H)、4.28 - 4.17 (m、4 H)、4.14 (s、2 H)、3.95 - 3.87 (m、2 H)、3.79 - 3.66 (m、8 H)、1.28 (t、J = 7.2 Hz、3 H)。

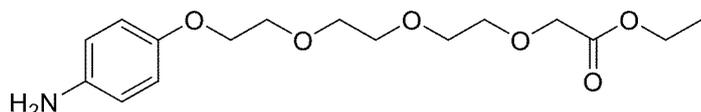
20

【 2593 】

工程 4 : エチル 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - アミノフェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) アセテートの調製

【 2594 】

【 化 835 】



30

【 2595 】

エチル 2 - [2 - [2 - [2 - (4 - ニトロフェノキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート (1.3 g、3.64 mmol、1 当量) のエチルアルコール (10 mL) 溶液に、炭素上パラジウム (500 mg、純度 10%) を添加した。反応混合物を水素 (15 Psi) で 40 で 12 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、生成物である化合物エチル 2 - [2 - [2 - [2 - (4 - アミノフェノキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート (1.1 g、3.36 mmol、収率 92%) を淡黄色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 6.82 - 6.73 (m、2 H)、6.69 - 6.60 (m、2 H)、4.22 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、4.15 (s、2 H)、4.09 - 4.03 (m、2 H)、3.86 - 3.79 (m、2 H)、3.78 - 3.66 (m、9 H)、1.34 - 1.21 (m、4 H)。

40

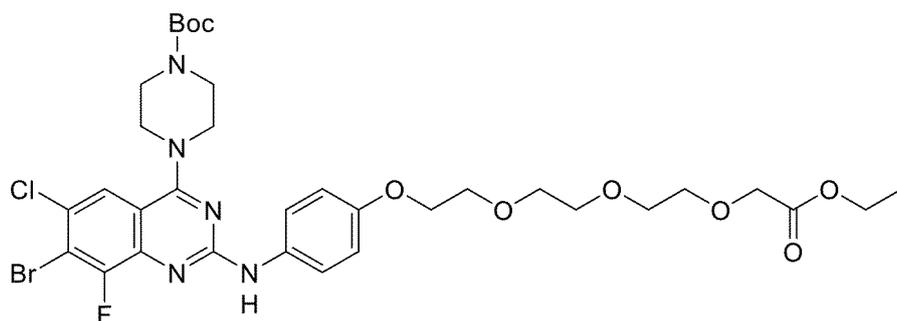
【 2596 】

50

工程 5 : tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((4 - ((11 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデシル) オキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【 2597 】

【 化 836 】



10

【 2598 】

エチル 2 - [2 - [2 - [2 - (4 - アミノフェノキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセテート (545 mg、1.67 mmol、2 当量) および tert - ブチル 4 - (7 - ブロモ - 2 , 6 - ジクロロ - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、0.83 mmol、1 当量) のイソプロパノール (10 mL) 溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (431 mg、3.33 mmol、4 当量) を添加した。反応混合物を 95 で 12 時間攪拌した。反応混合物を、水 (20 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (30 mL) で希釈し、濾過し、酢酸エチル (40 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル : 酢酸エチル = 20 : 1 ~ 3 : 1) によって精製した。所望の化合物 tert - ブチル 4 - [7 - ブロモ - 6 - クロロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、0.65 mmol、収率 77%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 772.1 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.66 - 7.51 (m, 3H)、7.08 (s, 1H)、6.92 - 6.88 (m, 2H)、6.80 - 6.71 (m, 1H)、6.69 - 6.59 (m, 1H)、4.27 - 4.18 (m, 3H)、4.18 - 4.11 (m, 5H)、4.08 - 4.04 (m, 1H)、3.89 - 3.85 (m, 1H)、3.83 - 3.79 (m, 1H)、3.78 - 3.60 (m, 13H)、1.54 - 1.48 (m, 9H)、1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

30

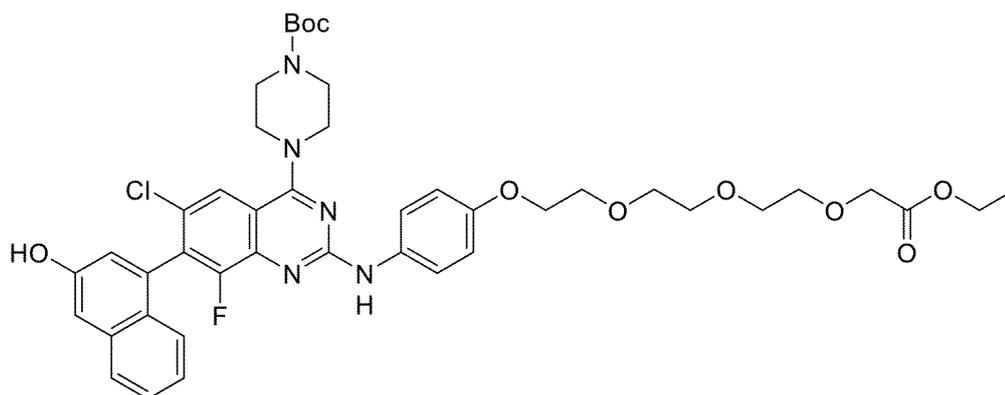
【 2599 】

工程 6 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 2 - ((4 - ((11 - オキソ - 3 , 6 , 9 , 12 - テトラオキサテトラデシル) オキシ) フェニル) アミノ) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

40

【 2600 】

【化 8 3 7】



10

【2 6 0 1】

tert - ブチル 4 - [7 - プロモ - 6 - クロロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 8 - フルオロ - キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (3 4 0 mg 、 0 . 4 4 mmol 、 1 当量) および 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ナфтаレン - 2 - オール (1 4 3 mg 、 0 . 5 3 mmol 、 1 . 2 当量) のテトラヒドロフラン溶液 (1 0 mL) に、リン酸カリウム (1 . 5 M 、 0 . 9 mL 、 3 当量) および [2 - (2 - アミノフェニル) フェニル] パラジウム (1 +) ; ジシクロヘキシル - [2 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル) フェニル) フェニル] ホスファン ; メタンスルホネート (3 7 mg 、 0 . 0 4 mmol 、 0 . 1 当量) を添加した。反応混合物を 6 0 で 1 2 時間攪拌した。反応混合物を、水 (1 0 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (2 0 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 0 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 0 mL x 1) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (石油エーテル : 酢酸エチル = 1 : 1) によって精製した。所望の化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフトル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (1 2 2 mg 、 0 . 1 5 mmol 、 収率 3 3 %) を白色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 8 3 4 . 4 [M + 1] + ; ¹H - NMR (4 0 0 MHz , CDCl₃) 7 . 7 6 (d 、 J = 8 . 0 Hz , 1 H) 、 7 . 7 0 (s , 1 H) 、 7 . 5 4 (d 、 J = 7 . 8 Hz , 2 H) 、 7 . 4 3 (t , J = 7 . 6 Hz , 1 H) 、 7 . 3 8 - 7 . 3 1 (m , 2 H) 、 7 . 2 6 - 7 . 2 0 (m , 2 H) 、 7 . 1 5 (s , 1 H) 、 6 . 9 0 (d , J = 8 . 8 Hz , 2 H) 、 4 . 1 7 - 4 . 0 9 (m , 5 H) 、 3 . 8 6 (t , J = 4 . 4 Hz , 2 H) 、 3 . 8 0 - 3 . 6 0 (m , 1 6 H) 、 1 . 5 2 (s , 9 H) 、 1 . 3 3 - 1 . 2 2 (m , 3 H) 。

20

30

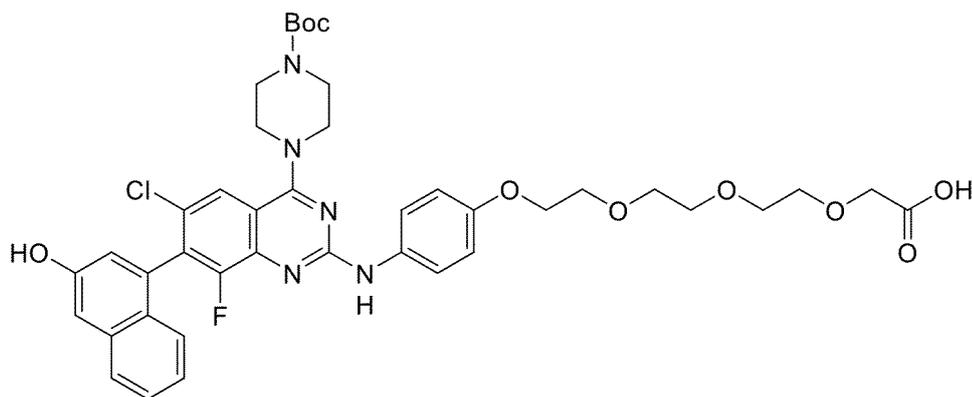
【2 6 0 2】

工程 7 : 2 - (2 - (2 - (2 - (4 - ((4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフトレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) 酢酸の調製

40

【2 6 0 3】

【化 8 3 8】



10

【2604】

テトラヒドロフラン溶液 (5 mL) および水 (2 mL) 中の tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - (2 - エトキシ - 2 - オキソ - エトキシ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (180 mg、0.21 mmol、1 当量) の溶液に、水酸化リチウム一水和物 (18 mg、0.43 mmol、2 当量) を添加した。反応混合物を 15 で 12 時間攪拌した。残渣を 1 M 塩化水素で pH = 4 ~ 5 に調整し、次いで酢酸エチル (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、生成物である化合物 2 - [2 - [2 - [2 - [4 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (170 mg、0.2 mmol、収率 92%、純度 94%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 806.4 [M + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃)

20

7.74 (d、J = 7.2 Hz、1H)、7.66 (s、1H)、7.60 - 7.29 (m、5H)、7.10 - 6.96 (m、1H)、6.83 (s、2H)、4.07 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.88 - 3.57 (m、14H)、2.33 - 2.24 (m、2H)、1.58 - 1.40 (m、9H)、1.01 - 0.78 (m、4H)。

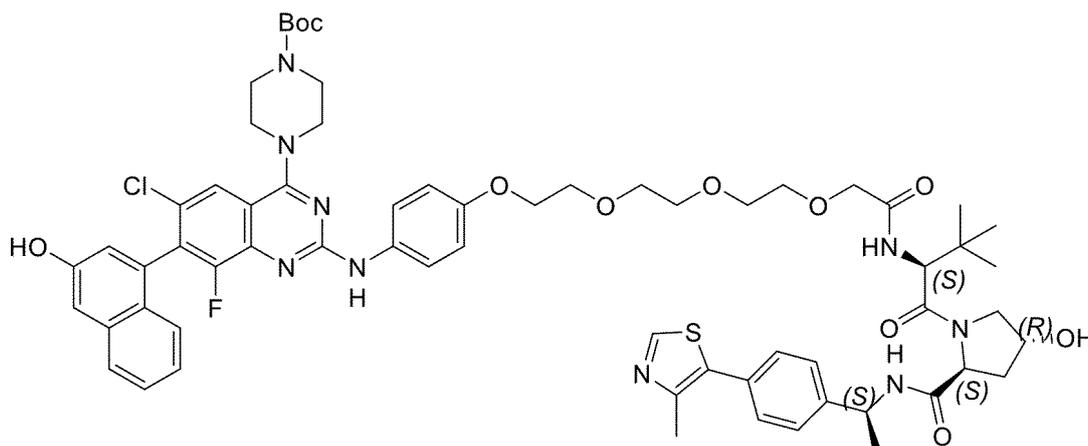
30

【2605】

工程 8 : tert - ブチル 4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - ((4 - ((S) - 13 - ((2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボニル) - 14, 14 - ジメチル - 11 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) オキシ) フェニル) アミノ) - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの調製

【2606】

【化 8 3 9】



10

【2607】

(2S, 4R) - 1 - [(2S) - 2 - アミノ - 3, 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (94 mg, 0.21 mmol, 1 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (82 mg, 0.63 mol, 3 当量) および 2 - [2 - [2 - [2 - [4 - [[4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] 酢酸 (170 mg, 0.21 μmol, 1 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (34 mg, 0.25 mmol, 1 当量) を添加し、反応混合物を 15 で 0.15 時間攪拌し、次いで混合物に 1 - (3 - ジメチルプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド (49 mmol, 0.25 mmol, 1.2 当量) を添加した。反応混合物を 15 で 0.15 時間攪拌した。次いで、2 時間かけて 30 まで加熱した。反応混合物を、水 (10 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (30 mL) で希釈し、濾過し、酢酸エチル (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (80 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取 TLC (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1) によって精製した。所望の化合物 tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1S) - 1 - [(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2, 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (180 mg, 0.14 mmol, 収率 65%、純度 94%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 617.2 [M / 2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.67 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 3.2, 8.4 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 3H), 7.46 - 7.29 (m, 6H), 7.25 - 7.09 (m, 2H), 6.92 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 6.8, 11.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.75 (m, 1H), 4.59 - 4.41 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 2H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.80 (m, 2H), 3.77 - 3.55 (m, 16H), 2.49 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 2.10 - 1.97 (m, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.04 (d, J = 4.4 Hz, 9H), 0.93 - 0.79 (m, 1H)。

20

30

40

【2608】

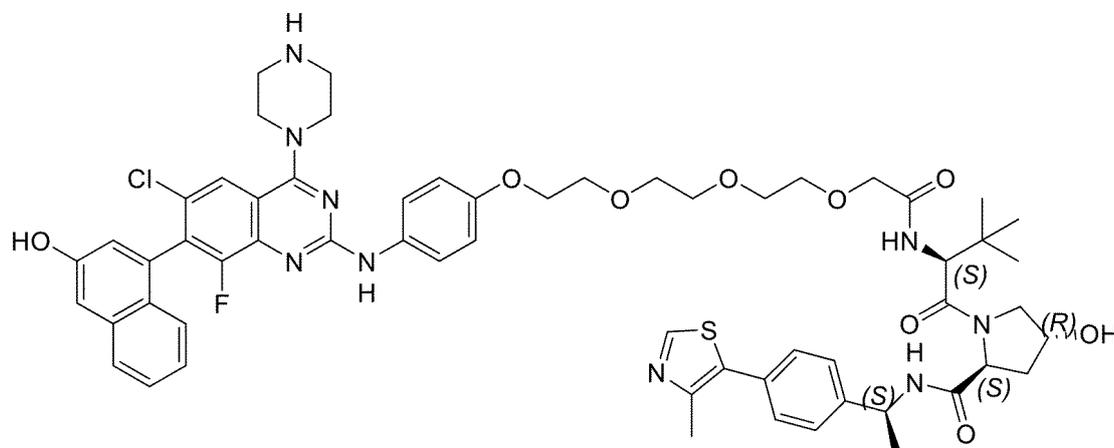
工程 9 : (2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (tert - ブチル) - 14 - (4 -

50

((6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) - 4 - オキソ - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 6 0 9 】

【 化 8 4 0 】



10

【 2 6 1 0 】

tert - ブチル 4 - [6 - クロロ - 8 - フルオロ - 2 - [4 - [2 - [2 - [2 - [2 - [[(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] カルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 , 2 - ジメチル - プロピル] アミノ] - 2 - オキソ - エトキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アニリノ] - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート (180 mg 、 0 . 15 mmol 、 1 当量) のジクロロメタン (2 mL) 溶液に、塩化水素 / ジオキサソ (4 M 、 2 mL 、 55 当量) を添加した。反応混合物を 15 で 0 . 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。アセトニトリルを生成物に添加し、次いで、減圧下で濃縮して、生成物を得た。所望の化合物 (2 S , 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [4 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 S) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (170 mg 、 HCl) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 567 . 3 [M / 2 + 1] ⁺。

20

30

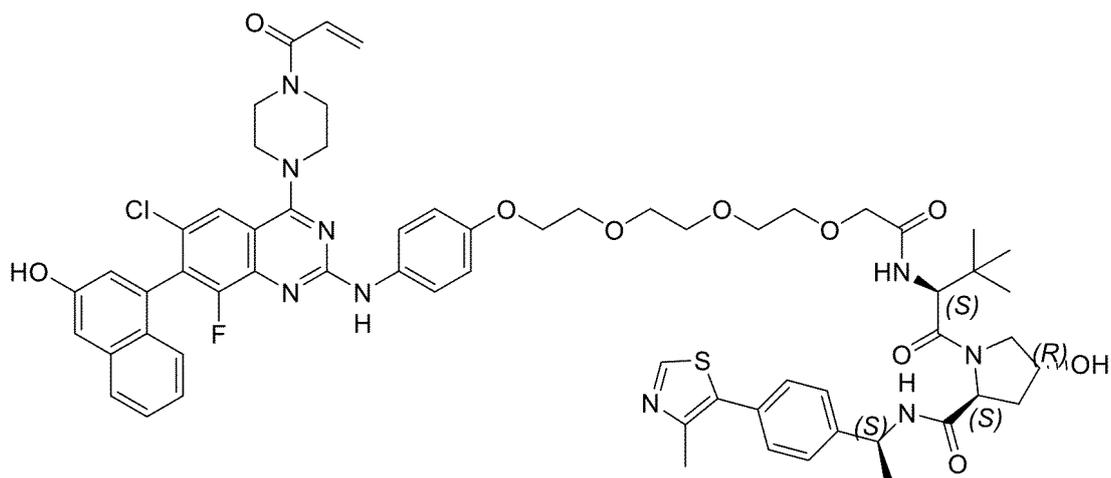
【 2 6 1 1 】

工程 10 : (2 S , 4 R) - 1 - ((2 S) - 14 - (4 - ((4 - (4 - アクリロイルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) - 2 - (tert - ブチル) - 4 - オキソ - 6 , 9 , 12 - トリオキサ - 3 - アザテトラデカノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((S) - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 6 1 2 】

【化 8 4 1】



10

20

30

40

50

【2613】

(2*S*, 4*R*) - 1 - [(2*S*) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [4 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - キナゾリン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1*S*) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (70 mg、0.06 mmol、1 当量、HCl) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、2, 6 - ルチジン (64 mg、0.6 mmol、10 当量) を添加した。混合物を 15 で 0.15 時間攪拌し、次いで混合物に、プロパ - 2 - エノイル塩化物 (5 mg、0.06 mmol、1 当量) を - 78 で添加した。反応混合物を - 78 で 0.15 時間攪拌した。反応混合物を、水 (10 mL) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (20 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣を得た。残渣を分取 HPLC で精製した。所望の化合物 (2*S*, 4*R*) - 1 - [(2*S*) - 2 - [[2 - [2 - [2 - [2 - [4 - [[6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) - 4 - (4 - プロパ - 2 - エノイルピペラジン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ] エトキシ] エトキシ] エトキシ] アセチル] アミノ] - 3 , 3 - ジメチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [(1*S*) - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (20.3 mg、0.016 mmol、収率 26%、純度 94%) を黄色固体として得た。LC / MS (ESI) m/z : 593.9 [M / 2 + 1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 9.53 (s、1H)、8.97 (s、1H)、8.41 (d、J = 7.6 Hz、1H)、8.32 - 8.25 (m、1H)、7.92 - 7.68 (m、4H)、7.49 - 7.31 (m、6H)、7.30 - 7.19 (m、3H)、7.08 (d、J = 2.1 Hz、1H)、6.92 - 6.78 (m、3H)、6.24 - 6.10 (m、1H)、5.80 - 5.70 (m、1H)、4.95 - 4.81 (m、1H)、4.54 (d、J = 9.6 Hz、1H)、4.44 (t、J = 8.0 Hz、1H)、4.28 (s、1H)、4.04 (t、J = 3.6 Hz、2H)、3.95 (s、2H)、3.88 - 3.69 (m、9H)、3.66 - 3.51 (m、11H)、2.44 (s、3H)、2.10 - 1.98 (m、1H)、1.82 - 1.71 (m、1H)、1.44 - 1.27 (m、3H)、0.93 (s、9H)。

【2614】

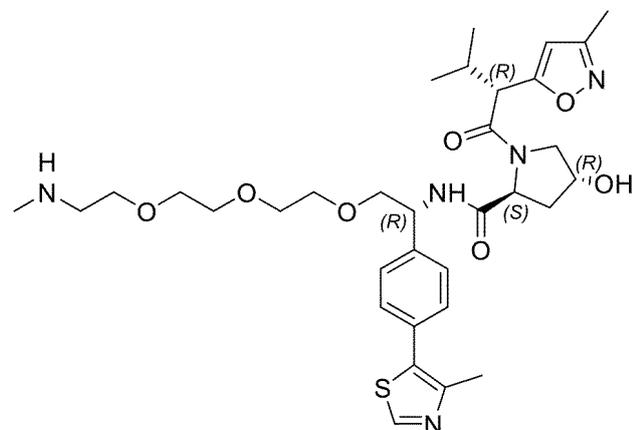
(2*S*, 4*R*) - N - ((1*R*) - 15 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 12 - メチル - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 13 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) -

4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 4 8 7) の例示的な合成

工程 1 : (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((R) - 1 3 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 5 , 8 , 1 1 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 1 3 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2 6 1 5 】

【 化 8 4 2 】



10

20

【 2 6 1 6 】

tert - ブチル N - [2 - [2 - [2 - [(2 R) - 2 - [[(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (2 8 m g 、 0 . 0 4 m m o l 、 1 当量) のジクロロメタン (1 m L) 溶液に、塩酸 / ジオキサソ (4 M 、 1 m L 、 1 0 8 . 2 8 当量) を添加し、混合物を 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、生成物を得た。化合物 (2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1 R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2 R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドを淡黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 6 5 8 . 2 [M + 1] ⁺。

30

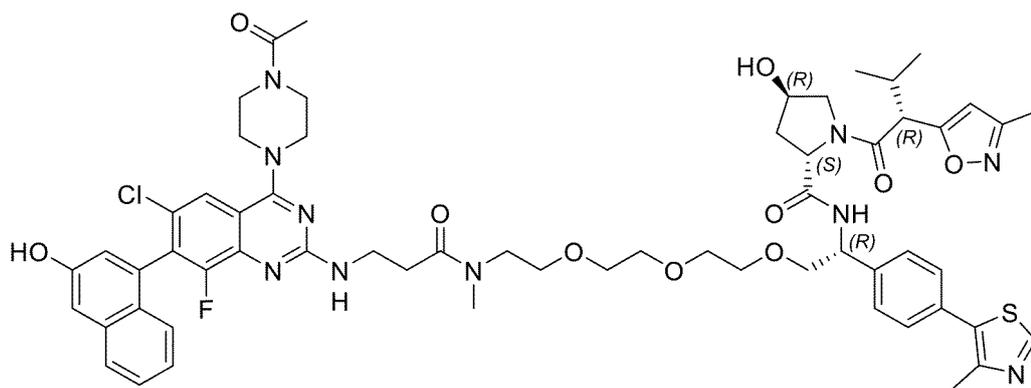
【 2 6 1 7 】

工程 2 : (2 S , 4 R) - N - ((1 R) - 1 5 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 1 2 - メチル - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 1 3 - オキソ - 3 , 6 , 9 - トリオキサ - 1 2 - アザペンタデシル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

40

【 2 6 1 8 】

【化 8 4 3】



10

【 2 6 1 9】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル] - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (26 mg, 0.04 mmol, 1 当量、塩酸塩)、3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル)キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパン酸 (24 mg, 0.04 mmol, 1.2 当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (7 mg, 0.055 mmol, 1.5 当量)、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 (11 mg, 0.055 mmol, 1.5 当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (14 mg, 0.11 mmol, 3 当量) を添加した。反応溶液を 20 で 15 時間攪拌した。残渣を分取 HPLC によって精製し、アセトニトリルの画分を除去し、残渣を凍結乾燥して生成物を得た。(2S, 4R) - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル)キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパニル - メチル - アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2R) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (6.5 mg, 0.005 mmol, 収率 14.7%、純度 97.9%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1177.4 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz, CD₃OD) 8.90 - 8.79 (m, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.72 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、7.41 - 7.29 (m, 5H)、7.25 - 7.11 (m, 3H)、7.03 - 6.98 (m, 1H)、6.22 - 6.16 (m, 1H)、5.06 - 4.97 (m, 1H)、4.71 - 4.55 (m, 3H)、4.45 - 4.29 (m, 1H)、3.81 (br dd, J = 8.7, 19.6 Hz, 12H)、3.62 - 3.48 (m, 12H)、3.14 - 3.07 (m, 2H)、2.91 (br s, 4H)、2.48 - 2.33 (m, 4H)、2.24 - 2.14 (m, 7H)、1.99 - 1.86 (m, 1H)、1.06 - 0.91 (m, 3H)、0.87 - 0.74 (m, 3H)。

20

30

40

【 2 6 2 0】

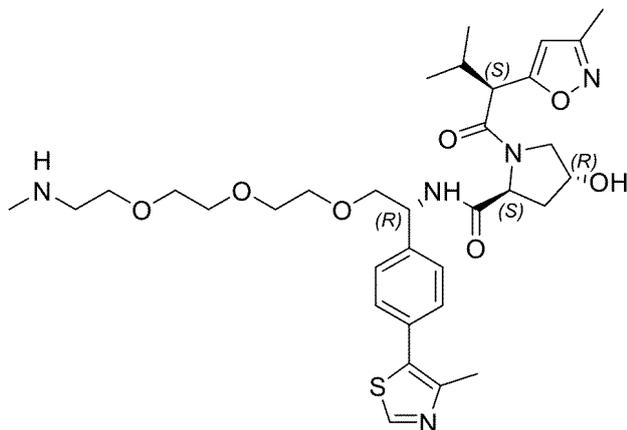
(2S, 4R) - N - ((1R) - 15 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル)アミノ) - 12 - メチル - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル) - 13 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 488) の例示的な合成

50

工程 1 : (2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) - N - ((R) - 13 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 5, 8, 11 - トリオキサ - 2 - アザトリデカン - 13 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2621】

【化844】



10

【2622】

tert-ブチル N - [2 - [2 - [2 - [(2R) - 2 - [[(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボニル] アミノ] - 2 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エトキシ] エトキシ] エトキシ] エチル] - N - メチル - カルバメート (28 mg、0.04 mmol、1 当量) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、塩酸 / ジオキサソ (4 M、1 mL、101.06 当量) を添加し、混合物を 20 で 0.5 時間攪拌した。混合物を濃縮して、生成物を得た。(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ) エトキシ] エトキシ] エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] エチル] - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル] ピロリジン - 2 - カルボキサミドを淡黄色油状物として得た。LC/MS (ESI) m/z : 658.2 [M + 1]⁺。

20

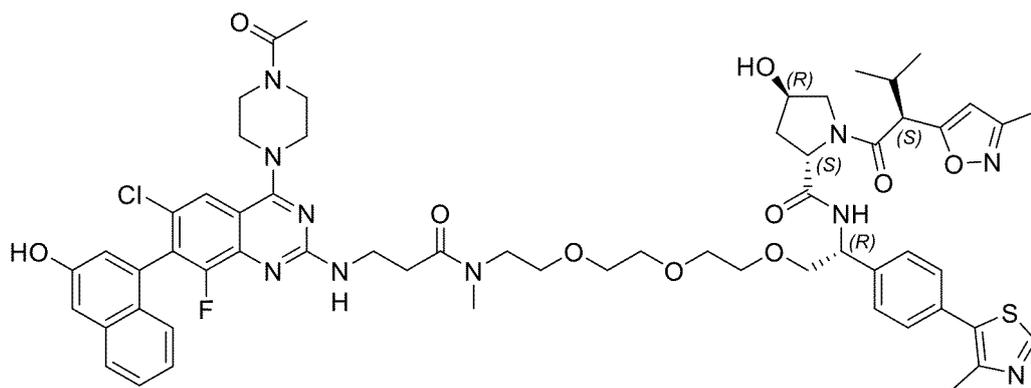
30

【2623】

工程 2 : (2S, 4R) - N - ((1R) - 15 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル) キナゾリン - 2 - イル) アミノ) - 12 - メチル - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) - 13 - オキソ - 3, 6, 9 - トリオキサ - 12 - アザペンタデシル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ((S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) ブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【2624】

【化 8 4 5】



10

【 2 6 2 5】

(2S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - (メチルアミノ)エトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル] - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (27 mg、0.04 mmol、1当量、塩酸塩)、3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル)キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパン酸 (25 mg、0.046 mmol、1.2当量)、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (8 mg、0.058 mmol、1.5当量)、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 (11 mg、58.33 μmol、1.5当量) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (15 mg、0.12 mmol、3当量) を添加した。反応溶液を 20 で 15 時間攪拌した。残渣を分取 HPLC によって精製し、アセトニトリルの画分を除去し、残渣を凍結乾燥して生成物を得た。(2S, 4R) - N - [(1R) - 2 - [2 - [2 - [2 - [3 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル)キナゾリン - 2 - イル]アミノ]プロパニル - メチル - アミノ]エトキシ]エトキシ]エトキシ] - 1 - [4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]エチル] - 4 - ヒドロキシ - 1 - [(2S) - 3 - メチル - 2 - (3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル)ブタノイル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (7.9 mg、0.006 mmol、収率 17%、純度 98.7%) を白色固体として得た。LC/MS (ESI) m/z : 1177.4 [M+1]⁺; ¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 8.84 (d、J = 1.2 Hz、1H)、7.80 (br s、1H)、7.73 (br d、J = 8.6 Hz、1H)、7.42 - 7.33 (m、5H)、7.25 - 7.13 (m、3H)、7.03 - 6.98 (m、1H)、6.21 - 6.18 (m、1H)、5.06 (br s、1H)、4.69 - 4.52 (m、3H)、4.44 - 4.33 (m、1H)、3.84 - 3.71 (m、12H)、3.62 - 3.49 (m、12H)、3.16 - 3.07 (m、2H)、2.94 - 2.70 (m、4H)、2.45 - 2.37 (m、4H)、2.23 - 2.14 (m、7H)、2.01 - 1.88 (m、1H)、1.04 (d、J = 6.5 Hz、3H)、0.84 (br d、J = 6.8 Hz、3H)。

20

30

40

【 2 6 2 6】

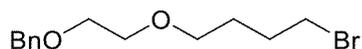
(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (3 - (4 - (2 - ((4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシナフタレン - 1 - イル)キナゾリン - 2 - イル) (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プトキシ)イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)ベンジル)ピロリジン - 2 - カルボキサミド (例示的な化合物 495) の例示的な合成

工程 1 : ((2 - (4 - プロモプトキシ)エトキシ)メチル)ベンゼンの調製

50

【2627】

【化846】



【2628】

トルエン (150 mL)、水 (150 mL) 中の 2 - ベンジルオキシエタノール (20 g、131.41 mmol、18.69 mL、1 当量) の溶液に、水酸化ナトリウム (42.05 g、1.05 mol、8 当量) および硫酸水素テトラブチルアンモニウム (44.62 g、131.41 mmol、1 当量)、1, 4 - ジブロモブタン (42.56 g、197.11 mmol、23.78 mL、1.5 当量) を添加した。混合物を 20 で 16 時間攪拌した。塩酸 (1 N) を添加して水相を酸性化し (PH = 4)、溶液を酢酸エチル (100 mL x 4) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 50 / 1 ~ 20 / 1) によって精製した。化合物 2 - (4 - プロモプトキシ) エトキシメチルベンゼン (20 g、69.64 mmol、収率 52%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.70 - 1.80 (m、2 H)、1.92 - 2.01 (m、2 H)、3.45 (t、J = 6.8 Hz、2 H)、3.52 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、3.61 - 3.65 (m、4 H)、4.59 (s、2 H)、7.26 - 7.32 (m、1 H)、7.36 (d、J = 4.8 Hz、4 H)。

10

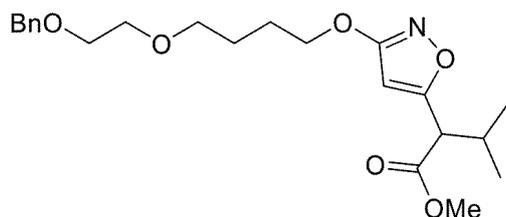
【2629】

工程 2 : メチル 2 - (3 - (4 - (2 - (ベンジルオキシ) エトキシ) ブトキシ) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの調製

20

【2630】

【化847】



30

【2631】

N, N - ジメチルホルムアミド (40 mL) 中のメチル 2 - (3 - ヒドロキシイソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチル - ブタノエート (3 g、15.06 mmol、1 当量)、2 - (4 - プロモプトキシ) エトキシメチルベンゼン (4.33 g、15.06 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (4.16 g、30.12 mmol、2 当量) の混合物を脱気し、窒素でパージし (3 回)、次いで混合物を窒素雰囲気下で、80 で 2 時間攪拌した。残渣を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。化合物メチル 2 - [3 - [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (4.2 g、10.36 mmol、収率 68%) を無色油状物として得た。¹H - NMR (400 MHz、CD₃OD) 0.91 (d、J = 6.4 Hz、3 H)、0.99 (d、J = 6.4 Hz、3 H)、1.67 - 1.77 (m、2 H)、1.81 - 1.90 (m、2 H)、2.35 (dq, J = 8.4, 6.4, 6.4, 6.4 Hz、1 H)、3.50 - 3.59 (m、3 H)、3.60 - 3.65 (m、4 H)、3.71 (s、3 H)、4.21 (t、J = 6.4 Hz、2 H)、4.55 (s、2 H)、6.00 (s、1 H)、7.24 - 7.31 (m、1 H)、7.32 - 7.37 (m、3 H)。

40

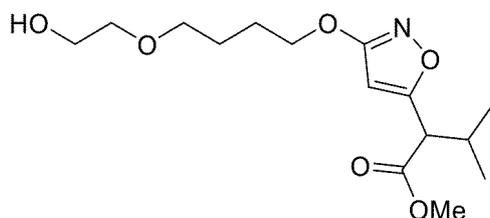
【2632】

50

工程 3 : メチル 2 - (3 - (4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ブトキシ) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの調製

【 2 6 3 3 】

【 化 8 4 8 】



10

【 2 6 3 4 】

メチル 2 - [3 - [4 - (2 - ベンジルオキシエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (4 . 2 g 、 1 0 . 3 6 m m o l 、 1 当量) の 1 , 2 - ジクロロエタン (8 0 m L) 溶液に、水 (8 m L) をジクロロジシアノベンゾキノン (1 1 . 7 6 g 、 5 1 . 7 9 m m o l 、 5 当量) を添加した。混合物を 2 0 で 1 時間攪拌した。反応混合物を、2 5 で、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 5 0 m L) を添加することによってクエンチし、次いで、水 (5 0 m L) で希釈した。有機相を分離し、酢酸エチル (5 0 m L × 4) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 1 0 / 1 ~ 1 / 1) によって精製した。化合物メチル 2 - [3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (2 . 7 g 、 8 . 5 6 m m o l 、 収率 8 2 %) を紫色液体として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D)

20

0 . 8 5 - 0 . 9 5 (m 、 3 H) 、 0 . 9 5 - 1 . 0 4 (m 、 3 H) 、 1 . 6 6 - 1 . 7 8 (m 、 2 H) 、 1 . 7 9 - 1 . 9 2 (m 、 2 H) 、 2 . 2 5 - 2 . 4 3 (m 、 1 H) 、 3 . 4 6 - 3 . 6 0 (m 、 5 H) 、 3 . 6 5 (b r d 、 J = 3 . 6 H z 、 2 H) 、 3 . 7 2 (b r d 、 J = 1 . 2 H z 、 3 H) 、 4 . 1 2 - 4 . 2 8 (m 、 2 H) 、 6 . 0 0 (s 、 1 H) 。

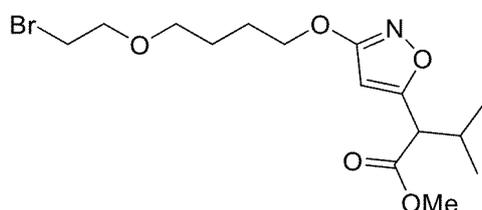
【 2 6 3 5 】

工程 4 : メチル 2 - (3 - (4 - (2 - プロモエトキシ) ブトキシ) イソキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの調製

30

【 2 6 3 6 】

【 化 8 4 9 】



40

【 2 6 3 7 】

メチル 2 - [3 - [4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチルブタノエート (2 . 7 g 、 8 . 5 6 m m o l 、 1 当量) のテトラヒドロフラン (6 0 m L) 溶液に、四臭化炭素 (8 . 5 2 g 、 2 5 . 6 8 m m o l 、 3 当量) を添加し、その後、テトラヒドロフラン (2 0 m L) 中のトリフェニルホスフィン (6 . 7 4 g 、 2 5 . 6 8 m m o l 、 3 当量) を 0 で滴下した。得られた混合物を 2 5 で 1 0 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、溶媒を除去した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 0 / 1 ~ 5 / 1) によって精製した。化合物メチル 2 - [3 - [4 - (2 - プロモエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (3 . 1 g 、 8 . 2 0 m m o l 、 収率 9 5 %) を黄色油状物として得た。¹H - NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃)

50

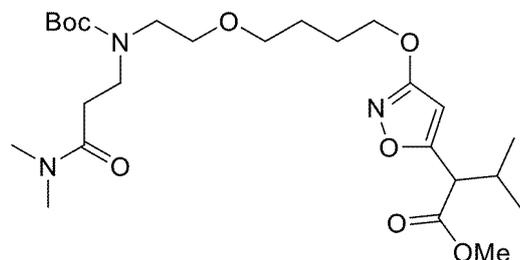
9.3 (d、J = 6.8 Hz、3H)、1.00 (d、J = 6.4 Hz、3H)、1.70 - 1.78 (m、2H)、1.83 - 1.91 (m、2H)、2.30 - 2.40 (m、1H)、3.44 - 3.50 (m、3H)、3.55 (t、J = 6.4 Hz、2H)、3.73 (s、3H)、3.73 - 3.78 (m、2H)、4.24 (t、J = 6.4 Hz、2H)、5.87 (s、1H)。

【2638】

工程5：メチル 2 - (3 - (4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) エトキシ) ブトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノエートの調製

【2639】

【化850】



【2640】

メチル 2 - [3 - [4 - (2 - ブロモエトキシ) ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (1.5 g、3.97 mmol、1 当量) および 3 - アミノ - N, N - ジメチル - プロパンアミド (750 mg、4.91 mmol、1.24 当量、塩酸塩) のエチルアルコール (40 mL) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2.60 g、20.12 mmol、3.50 mL、5.07 当量) を添加した。得られた混合物を 80 で 12 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残渣を得た。化合物メチル 2 - [3 - [4 - [2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (1 g) を黄色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 414.3 [M + 1]⁺。メチル 2 - [3 - [4 - [2 - [[3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (1 g、2.42 mmol、1 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.25 g、9.67 mmol、1.68 mL、4 当量) のジクロロメタン (40 mL) 溶液に、ジ - tert - ブチル ジカーボネート (1.06 g、4.84 mmol、1.11 mL、2 当量) を 0 で添加した。反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。混合物を氷水 (60 mL) に注ぎ入れ、5 分間攪拌した。水相をジクロロメタン (40 mL × 3) で抽出した。合わせた有機相をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製した。化合物メチル 2 - [3 - [4 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (0.51 g、992.95 μmol、収率 41%) を無色油状物として得た。LC / MS (ESI) m / z : 514.2 [M + 1]⁺。

【2641】

工程6：2 - (3 - (4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) エトキシ) ブトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタン酸の調製

【2642】

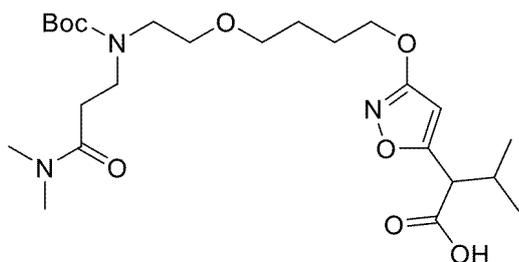
10

20

30

40

【化 8 5 1】



【2 6 4 3】

テトラヒドロフラン (8 m L) およびメチルアルコール (8 m L) および水 (8 m L) 中のメチル 2 - [3 - [4 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノエート (4 5 0 m g , 8 7 6 . 1 3 u m o l , 1 当量) の溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (1 1 0 . 3 0 m g , 2 . 6 3 m m o l , 3 当量) を添加した。得られた混合物を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。反応混合物を、0 で希塩酸溶液 (1 N) で pH = 5 に調整し、酢酸エチル (3 0 m L x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (1 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た。化合物 2 - [3 - [4 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタン酸 (4 5 0 m g) を無色油状物として得た。LC / MS (E S I) m / z : 5 0 0 . 3 [M + 1] ⁺。

10

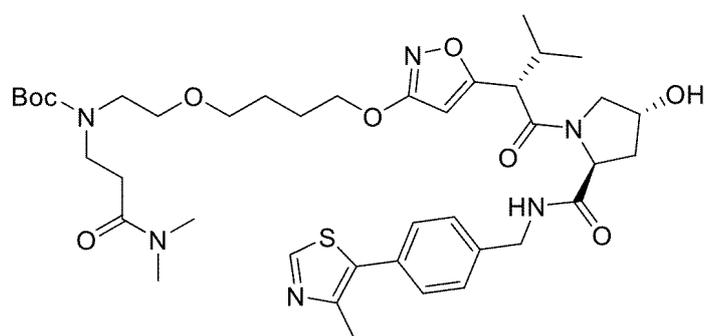
20

【2 6 4 4】

工程 7 : tert - ブチル (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) (2 - (4 - ((5 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) ブトキシ) エチル) カルバメートの調製

【2 6 4 5】

【化 8 5 2】



30

【2 6 4 6】

2 - [3 - [4 - [2 - [tert - ブトキシカルボニル - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] アミノ] エトキシ] ブトキシ] イソオキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタン酸 (4 0 0 m g , 8 0 0 . 6 5 u m o l , 1 当量) および [ジメチルアミノ (トリアゾロ [4 , 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メチレン] - ジメチル - アンモニウム ; ヘキサフルオロホスフェート (9 2 1 m g , 2 . 4 2 m m o l , 3 . 0 3 当量) の N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 溶液に、(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - N - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド (2 5 5 m g , 8 0 3 . 3 9 u m o l , 1 当量) および N , N - ジイソプロピルエチルアミン (4 2 0 m g , 3 . 2 5 m m o l , 5 6 6 . 0 4 L , 4 . 0 6 当量) を添加した。得られた混合物を 2 5 で 1 2 時間撹拌した。混合物を氷水 (4 0 m L) に注ぎ入れ、5 分間撹拌した。水相を酢酸エチル (3 0 m L x 3) で抽出した。合

40

50

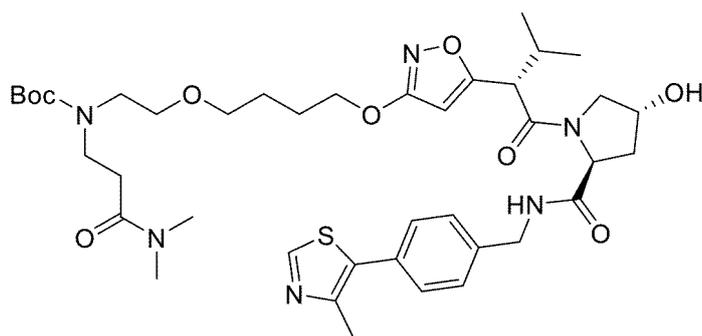
わせた有機相をブライン (15 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メチルアルコール = 20 / 1 ~ 10 / 1) によって精製した。化合物 tert - ブチル N - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - N - [2 - [4 - [5 - [1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチルカルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] イソオキサゾール - 3 - イル] オキシプトキシ] エチル] カルバメート (650 mg、748 . 45 umol、収率 93%、純度 92%) をオフホワイト色固体として得た。LC / MS (ESI) m / z : 799 . 4 [M + 1] ⁺。

【 2647 】

工程 8 : tert - ブチル (3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) (2 - (4 - ((5 - ((S) - 1 - ((2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - ((4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) カルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) イソオキサゾール - 3 - イル) オキシ) プトキシ) エチル) カルバメートの調製

【 2648 】

【 化 853 】



【 2649 】

tert - ブチル N - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - N - [2 - [4 - [5 - [1 - [(2 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチルカルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - 30
メチル - プロピル] イソキサゾール - 3 - イル] オキシプトキシ] エチル] カルバメート (630 . 00 mg、788 . 50 umol、1 当量) を SFC によって分離した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を得た。化合物 tert - ブチル N - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル] - N - [2 - [4 - [5 - [(1 S) - 1 - [(2 S , 4 R) - 4 - ヒドロキシ - 2 - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル] メチルカルバモイル] ピロリジン - 1 - カルボニル] - 2 - メチル - プロピル] イソオキサゾール - 3 - イル] オキシプトキシ] エチル] カルバメート (0 . 3 g、364 . 21 umol、収率 46%、純度 97%) を淡黄色固体として得た。

【 2650 】

工程 9 : (2 S , 4 R) - 1 - ((S) - 2 - (3 - (4 - (2 - ((3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソプロピル) アミノ) エトキシ) プトキシ) イソオキサゾール - 5 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミドの調製

【 2651 】

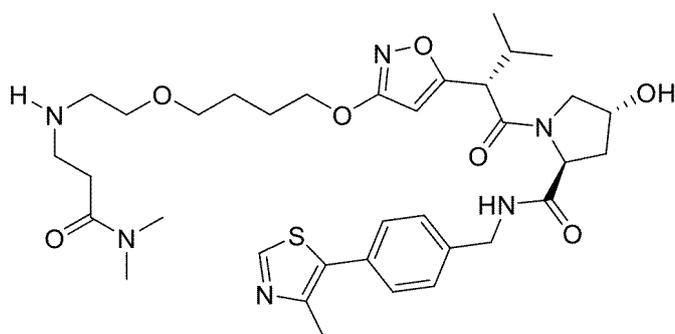
10

20

30

40

【化 8 5 4】



10

【2 6 5 2】

tert-ブチル N-[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-プロピル]-N-[2-[4-[5-[(1S)-1-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチルカルバモイル]ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]イソオキサゾール-3-イル]オキシプトキシ]エチル]カルバメート(150 mg、187.74 μmol 、1当量)および塩酸/ジオキササン(4 M、10 mL)の混合物を25 で3時間攪拌した。混合物を濃縮して、生成物を得た。化合物(2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[4-[2-[[3-(ジメチルアミノ)-3-オキソ-プロピル]アミノ]エトキシ]プトキシ]イソオキサゾール-5-イル]-3-メチル-ブタノイル]-4-ヒドロキシ-N-[[4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル]メチル]ピロリジン-2-カルボキサミド(130 mg、176.79 μmol 、収率94%、塩酸塩)を淡黄色固体として得た。LC/MS(ESI) m/z: 699.3 [M+1]⁺。

20

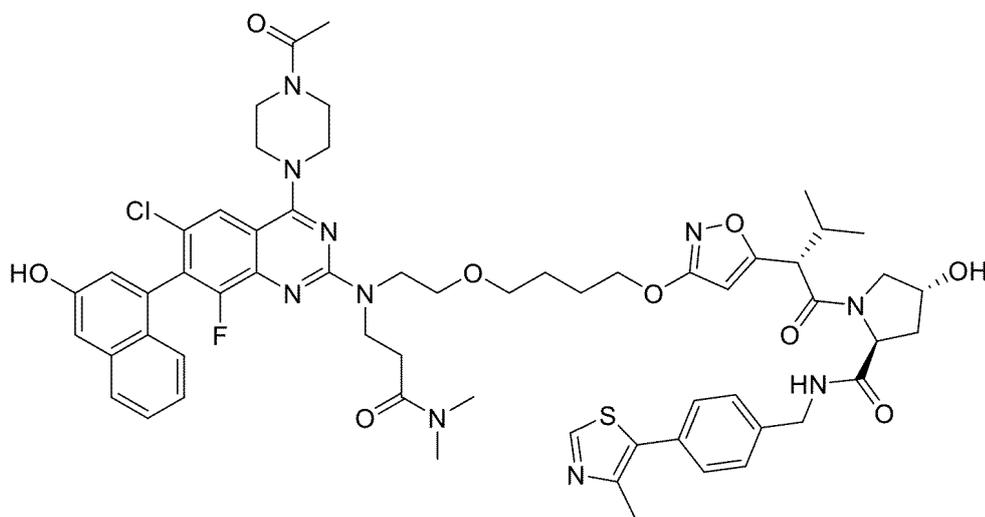
【2 6 5 3】

工程10: (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プトキシ)イソオキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドの調製

30

【2 6 5 4】

【化 8 5 5】



40

【2 6 5 5】

1-[4-[2,6-ジクロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ナフチル)キナゾリン-4-イル]ピペラジン-1-イル]エタノン(40 mg、82.42 μmol 、1当量)および(2S,4R)-1-[(2S)-2-[3-[4-[2-[[3-

50

- (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル]アミノ]エトキシ]プトキシ]イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (1 3 0 m g、1 7 6 . 7 9 u m o l、2 . 1 5 当量、塩酸塩) のジオキサソ (1 m L) 溶液に、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1 5 9 . 7 8 m g、1 . 2 4 m m o l、2 1 5 . 3 3 u L、1 5 当量) を添加した。混合物を 1 0 0 で 1 0 時間攪拌した。混合物を濃縮して、残渣を得た。残渣を半分取逆相 H P L C によって精製した。化合物 (2 S, 4 R) - 1 - [(2 S) - 2 - [3 - [4 - [2 - [[4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 1 - ナフチル) キナゾリン - 2 - イル] - [3 - (ジメチルアミノ) - 3 - オキソ - プロピル]アミノ]エトキシ]プトキシ]イソキサゾール - 5 - イル] - 3 - メチル - ブタノイル] - 4 - ヒドロキシ - N - [[4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル)フェニル]メチル]ピロリジン - 2 - カルボキサミド (2 9 . 1 m g、2 4 . 0 9 u m o l、収率 2 9 %、純度 9 5 %) を黄色固体として得た。LC / MS (E S I) m / z : 1 1 6 9 . 5 [M + 2 3] ⁺ ; ¹ H - NMR (4 0 0 M H z、C D ₃ O D) 0 . 5 7 - 0 . 6 5 (m、1 H)、0 . 7 6 (d、J = 6 . 4 H z、1 H)、0 . 8 5 - 0 . 9 2 (m、2 H)、1 . 0 3 (d、J = 6 . 4 H z、2 H)、1 . 5 4 - 1 . 7 9 (m、4 H)、2 . 0 1 - 2 . 1 0 (m、1 H)、2 . 1 4 (s、3 H)、2 . 1 9 - 2 . 2 7 (m、1 H)、2 . 2 7 - 2 . 3 8 (m、1 H)、2 . 4 0 - 2 . 4 7 (m、3 H)、2 . 7 6 - 2 . 9 3 (m、5 H)、2 . 9 9 - 3 . 1 6 (m、3 H)、3 . 4 2 - 3 . 4 9 (m、2 H)、3 . 6 3 - 3 . 8 1 (m、1 2 H、) 3 . 8 4 - 4 . 1 5 (m、6 H)、4 . 3 4 - 4 . 4 2 (m、2 H)、4 . 4 7 (b r s、1 H)、4 . 5 4 - 4 . 6 9 (m、2 H)、5 . 8 4 - 5 . 9 8 (m、1 H)、6 . 9 7 - 7 . 0 5 (m、1 H)、7 . 1 0 - 7 . 1 9 (m、1 H)、7 . 2 3 (b r d、J = 2 . 4 H z、2 H)、7 . 3 0 - 7 . 4 0 (m、4 H)、7 . 4 1 - 7 . 5 0 (m、1 H)、7 . 7 2 (d、J = 8 . 4 H z、1 H)、7 . 7 5 - 7 . 8 0 (m、1 H)、8 . 7 9 - 8 . 8 9 (m、1 H)。

タンパク質レベルの制御

この説明は、細胞でタンパク質レベルを制御するための方法も提供する。これは、本明細書に記載される化合物の使用に基づくものであり、本明細書に記載される化合物は、インビボでの標的タンパク質の分解が、生物系中のタンパク質の量の制御をもたらすように、好ましくは特定の治療上の利益につながるように、特定の標的タンパク質と相互作用することが知られている。

【 2 6 5 6 】

以下の例は、本開示を説明するのを補助するために使用されるが、いかなる方法においても本開示を限定するものと見なされるべきではない。

本開示の特定の実施形態

本開示は、以下の特定の実施形態を包含する。これらの以下の実施形態は、指定されるように、その後続く実施形態で列挙される特徴の全てを含んでもよい。適用可能である場合、以下の実施形態はまた、包括的に、または代替的に、任意のその後続く実施形態で列挙される特徴を含んでもよい (例えば、第 8 の実施形態は、列挙されるように、第 1 の実施形態で列挙される特徴、および / または第 2 ~ 第 7 の実施形態のいずれかの特徴を含んでもよい)。

【 2 6 5 7 】

特定の実施形態では、本説明は、その塩、プロドラッグ、多形、類似体、誘導体および重水素化形態を含む、以下の例示的な K R a s 二官能性分子 (表 4 および 5 の例示的な化合物 1 ~ 1 0、ならびに表 6、8、1 0 および 1 2 の例示的な化合物 1 1 ~ 2 4 9、2 5 4 ~ 4 5 4 および 4 5 8 ~ 5 7 3) を提供する。

【 2 6 5 8 】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本開示の二官能性化合物は、表 1 からの P T M (例えば、P T M - 1、P T M - 2、P T M - 3、P T M - 4、P T M -

10

20

30

40

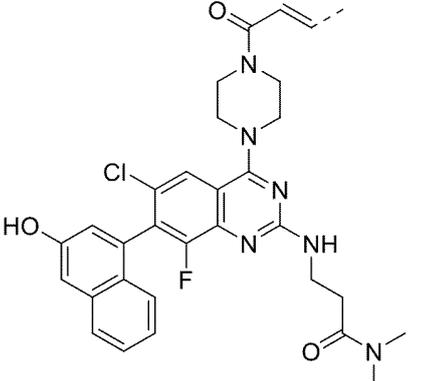
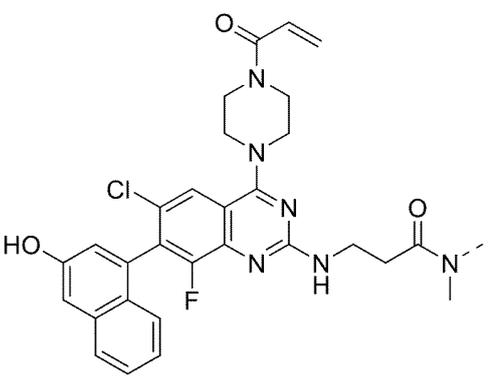
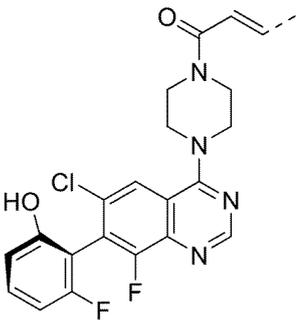
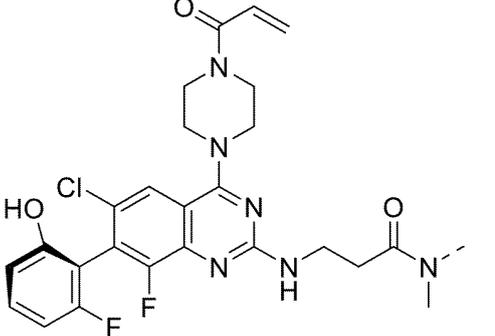
50

5、またはPTM - 6)、表2からのリンカー(例えば、L - 1、L - 2、L - 3、L - 4、L - 5、またはL - 6)、および表3からのULM(例えば、ULM - 1、ULM - 2、ULM - 3、ULM - 4、またはULM - 5)を含み、これらの塩、プロドラッグ、多形、類似体、誘導体、および重水素化形態を含む。

【2659】

【表 1 - 1】

表 1. 本開示の例示的な PROTAC の例示的な PTM

PTM番号	化学構造
PTM-1	
PTM-2	
PTM-3	
PTM-4	

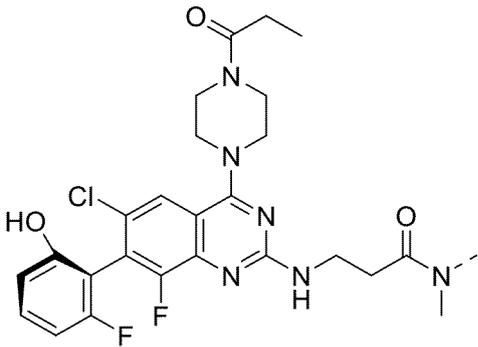
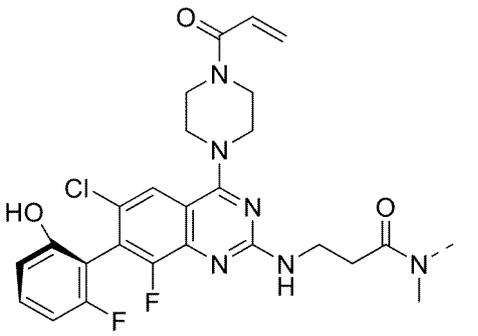
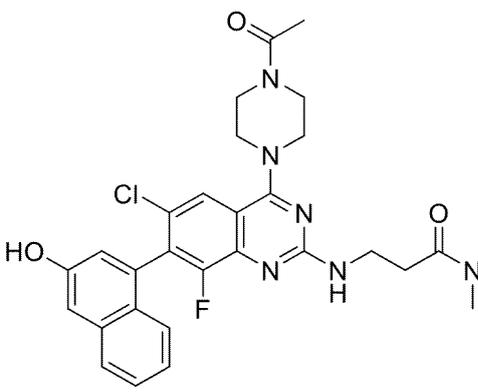
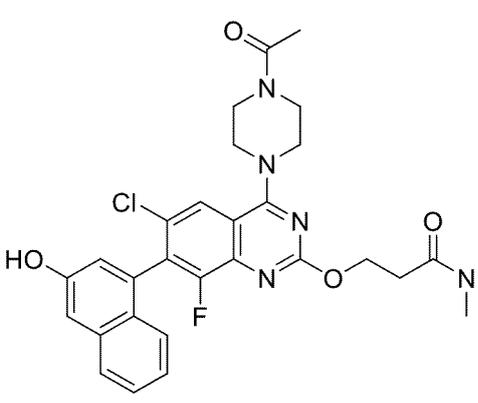
10

20

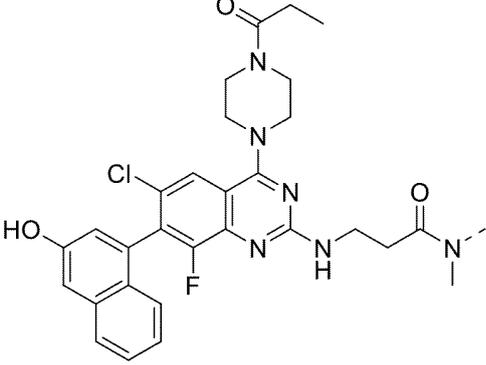
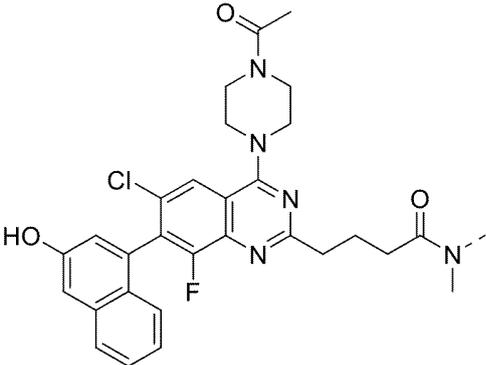
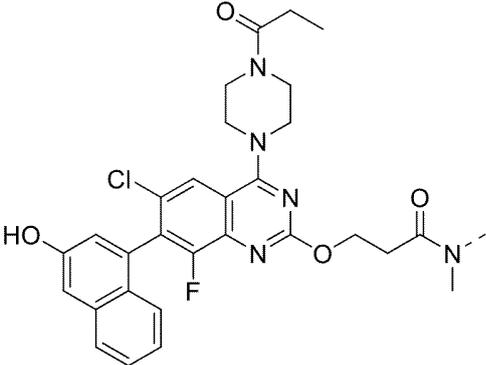
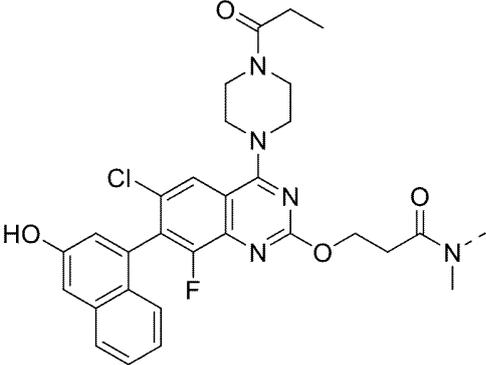
30

40

【表 1 - 2】

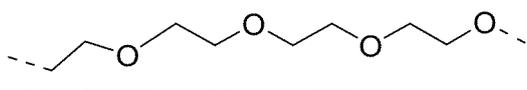
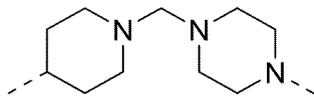
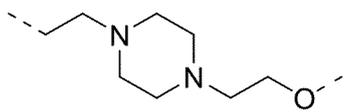
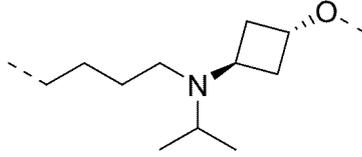
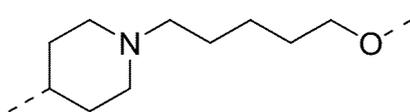
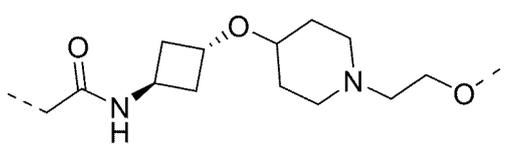
PTM-5		10
PTM-6		20
PTM-7		30
PTM-8		40

【表 1 - 3】

PTM-9		10
PTM-10		20
PTM-11		30
PTM-12		40

【表 2】

表 2. 本開示の例示的な PROTAC の例示的なリンカー

リンカー番号	化学構造
L-1	
L-2	
L-3	
L-4	
L-5	
L-6	

10

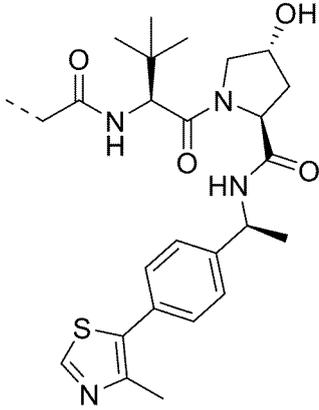
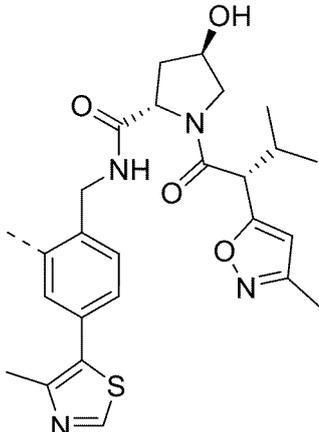
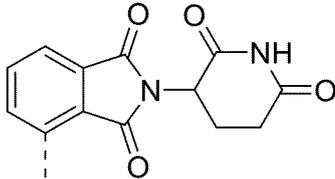
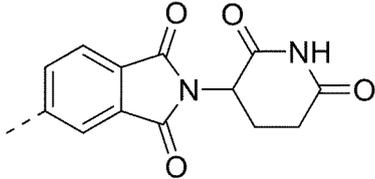
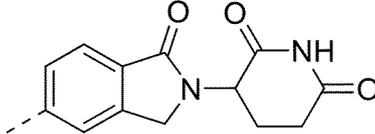
20

30

【 2 6 6 3 】

【表 3】

表 3. 本開示の例示的な PROTAC の例示的な ULM

ULM番号	化学構造
ULM-1	
ULM-2	
ULM-3	
ULM-4	
ULM-5	

10

20

30

40

本明細書に記載される特定の例示的な実施形態では、表1からのPTM（例えば、PTM-1、PTM-2、PTM-3、PTM-4、PTM-5、またはPTM-6）および表3からのULM（例えば、ULM-1、ULM-2、ULM-3、ULM-4、またはULM-5）に連結する表2から選択されるリンカー（例えば、L-1、L-2、L-3、L-4、L-5、またはL-6）を有する化合物が提供される。例えば、表1のPTM、表2のリンカー、および表3のULMは、任意の所望の組み合わせ、例えば、PTM-1/L-1/ULM-1またはPTM-2/L-1/ULM-1などで組み合わせられてもよく、それによって、本開示の例示的な化合物を形成する。

【2665】

本開示の態様は、以下の化学構造を有し、



ULMが、E3ユビキチンリガーゼに結合する低分子E3ユビキチンリガーゼ結合部分であり、PTMが、Kirstenラット肉腫タンパク質(KRAS)標的化部分を含む低分子であり、Lが、ULMとPTMとを連結する結合または化学結合部分である、二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、多形、もしくはプロドラッグを提供する。

【2666】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、E3ユビキチンリガーゼを標的とする前記E3ユビキチンリガーゼ結合部分が、フォンヒッペル・リンダウ(VLM)、セレブロン(CLM)、マウス二重微小ホモログ2(MLM)およびIAP(ILM)からなる群から選択される。

【2667】

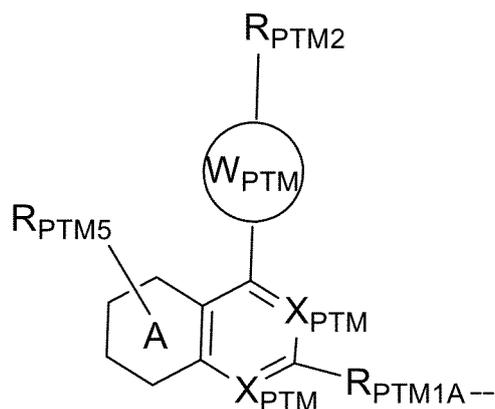
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、

【2668】

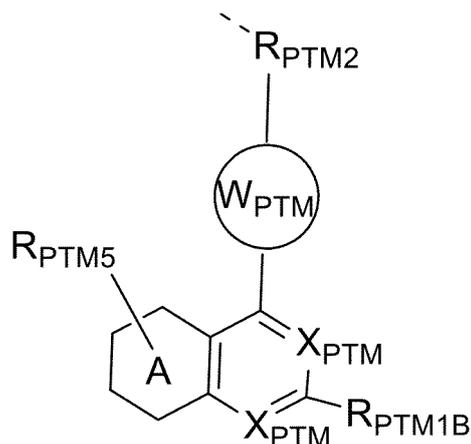
10

20

【化 8 5 6】

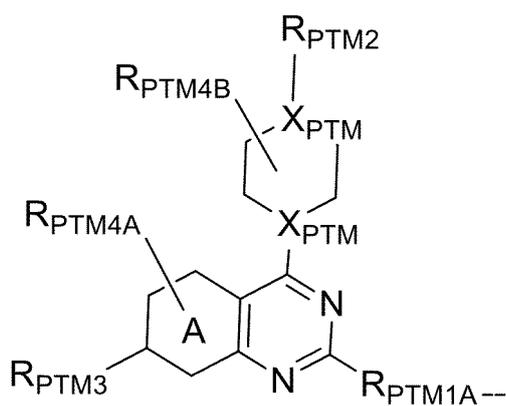


PTM-I

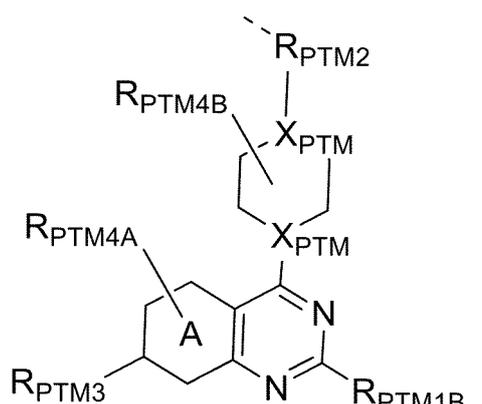


PTM-II

10



PTM-III



PTM-IV

20

【2669】

によって表され、式中、

【2670】

30

【化 8 5 7】



【2671】

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

X_{PTM}が、CまたはNであり、

W_{PTM}が、任意に置換されたC₃-C₆シクロアルキル、および任意に置換されたC₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたC₃-C₆ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換されたC₅-C₇アリール）、任意に置換されたヘテロアリール（例えば、任意に置換されたC₅-C₇ヘテロアリール）からなる群から選択され、

40

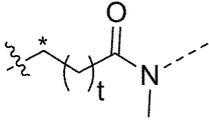
R_{PTM1A}は、NR_{PTM9}R_{PTM10}、OR_{PTM9}R_{PTM10}、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたC₃-C₆シクロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆シクロアルキル)、任意に置換されたO-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆シクロアルキル、任意に置換されたC₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆ヘテロアルキル)、任意に置換されたO-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆ヘテロアルキル、任意に置換されたO-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆ヘテロシクロアルキル、任意に置換されたアリール（例えば、任意に置換されたC₅-C₇アリール）、任意に置換されたO-アリール（例えば、任意に置換されたO-(C₅

50

- C7アリアル)、任意に置換されたヘテロアリアル(例えば、任意に置換されたC5
- C7ヘテロアリアル)、任意に置換されたO-ヘテロアリアル(例えば、任意に置換さ
れたO-(C5-C7ヘテロアリアル)、任意に置換された

【2672】

【化858】

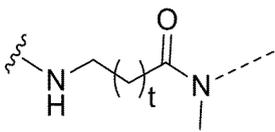


【2673】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アル
キルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2674】

【化859】

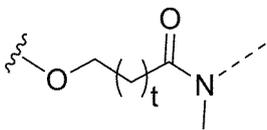


【2675】

、任意に置換された

【2676】

【化860】

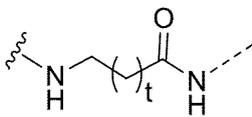


【2677】

、任意に置換された

【2678】

【化861】

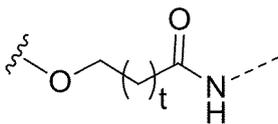


【2679】

、任意に置換された

【2680】

【化862】

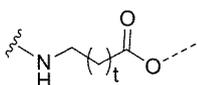


【2681】

、任意に置換された

【2682】

【化863】



【2683】

10

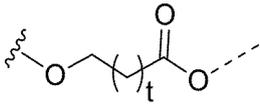
20

30

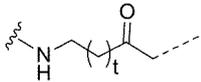
40

50

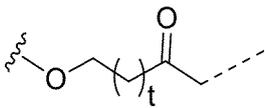
、任意に置換された
 【2684】
 【化864】



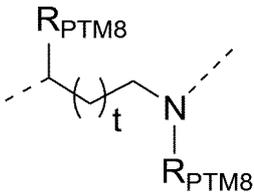
【2685】
 、任意に置換された
 【2686】
 【化865】



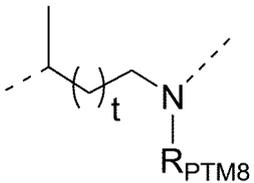
【2687】
 、任意に置換された
 【2688】
 【化866】



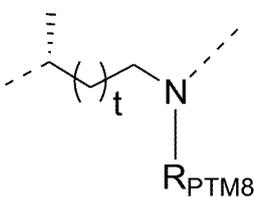
【2689】
 、任意に置換された
 【2690】
 【化867】



【2691】
 、任意に置換された
 【2692】
 【化868】



【2693】
 、任意に置換された
 【2694】
 【化869】



【2695】

10

20

30

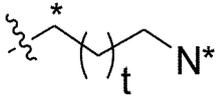
40

50

、任意に置換された

【2696】

【化870】

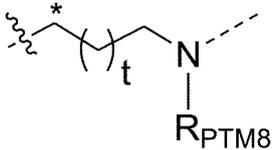


【2697】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2698】

【化871】

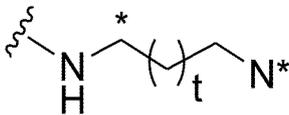


【2699】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2700】

【化872】

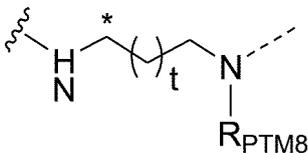


【2701】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2702】

【化873】

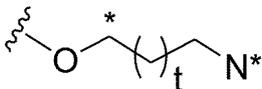


【2703】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2704】

【化874】



【2705】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

【2706】

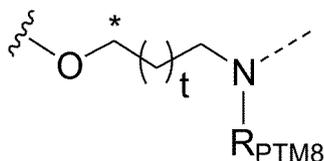
10

20

30

40

【化 8 7 5】



【2707】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)であり、N*は、前記リンカー(L)のヘテロシクロアルキルのN原子であり、

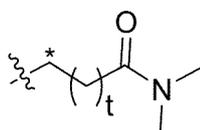
R_{PTM1B}は、NR_{PTM9}R_{PTM10}、OR_{PTM9}R_{PTM10}、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたO-アルキル、任意に置換されたC₃-C₆シクロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆シクロアルキル)、任意に置換された-O-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆シクロアルキル、任意に置換されたC₃-C₆ヘテロアルキル、任意に置換されたO-(C₃-C₆ヘテロアルキル)、任意に置換されたO-C₁₋₄アルキル-C₃₋₆ヘテロアルキル、任意に置換されたアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇アリール)、任意に置換されたO-アリール(例えば、任意に置換されたO-(C₅-C₇アリール))、任意に置換されたヘテロアリール(例えば、任意に置換されたC₅-C₇ヘテロアリール)、任意に置換されたO-ヘテロアリール(例えば、任意に置換されたO(C₅-C₇ヘテロアリール))、任意に置換された

10

20

【2708】

【化 8 7 6】



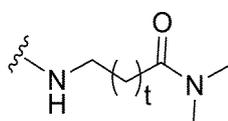
【2709】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)、任意に置換された

30

【2710】

【化 8 7 7】

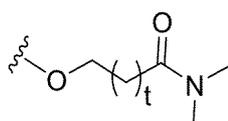


【2711】

、任意に置換された

【2712】

【化 8 7 8】



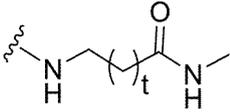
40

【2713】

、任意に置換された

【2714】

【化 8 7 9】

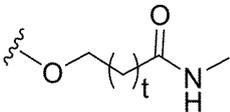


【 2 7 1 5】

、任意に置換された

【 2 7 1 6】

【化 8 8 0】



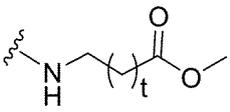
10

【 2 7 1 7】

、任意に置換された

【 2 7 1 8】

【化 8 8 1】



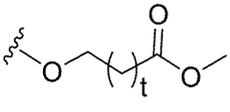
20

【 2 7 1 9】

、任意に置換された

【 2 7 2 0】

【化 8 8 2】



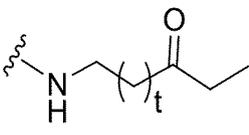
【 2 7 2 1】

、任意に置換された

【 2 7 2 2】

30

【化 8 8 3】



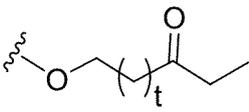
【 2 7 2 3】

、任意に置換された

【 2 7 2 4】

【化 8 8 4】

40



【 2 7 2 5】

であり、

R_{PTM9} および R_{PTM10} が、各々独立して、H、任意に置換された C1 - C6 アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意に置換された脂肪族アミドであり、

R_{PTM2} が、H、(C=O) $R_{PTM2'}$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキルであり、

$R_{PTM2'}$ が、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、任意に置換されたアルケン、 $-N(R_{PTM8})_2$ または $-C(OH)_2$ であり、

50

R_{PTM3} が、アルキル、アルコキシ、フェニルまたはナフタレンであり、各々独立して、OH、H、ハロゲンで置換され、

R_{PTM4A} が、OH、H、ハロゲンであり、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C 1 - C 6 アルキルであり、

R_{PTM4B} が、OH、H、ハロゲンであり、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C 1 - C 6 アルキルであり、

R_{PTM5} が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたビアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたビヘテロアリール、任意に置換された C 3 - C 6 シクロアルキル、任意に置換された C 3 - C 6 シクロヘテロアルキル、ハロゲン、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル（例えば、任意に置換された直鎖または分枝鎖 C 1 - C 6 アルキル）、OH およびアルコキシからなる群から選択され、

R_{PTM8} が、H またはアルキル（例えば、C 1 アルキル、C 2 アルキル、C 3 アルキルまたは C 4 アルキル）であり、

t が、0、1、2、3、4、5、6 であり、

【2726】

【化885】

—

【2727】

が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの接続部位を示す。

【2728】

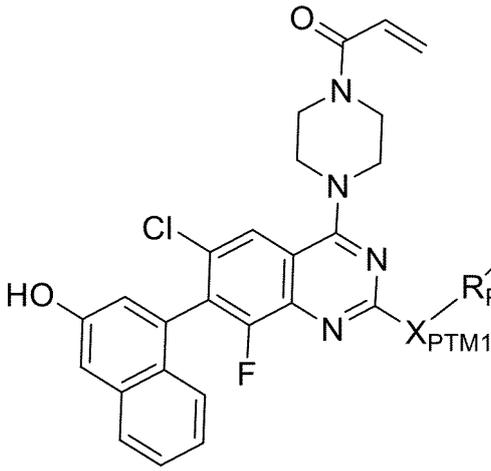
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、

【2729】

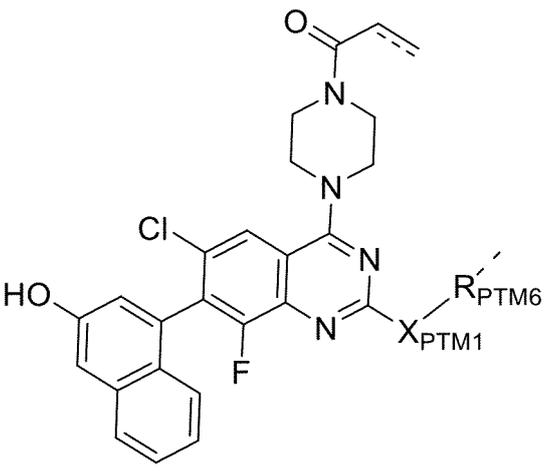
10

20

【化 8 8 6 - 1】

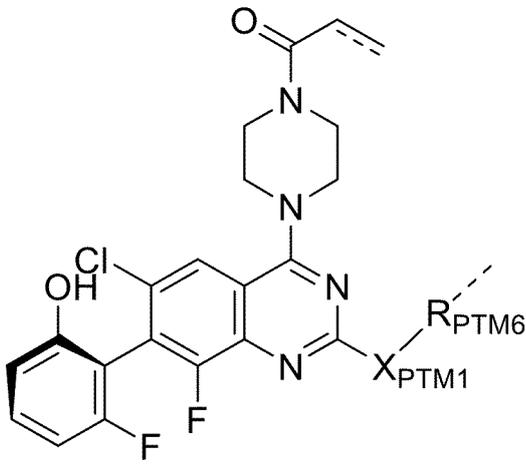


PTM-Va

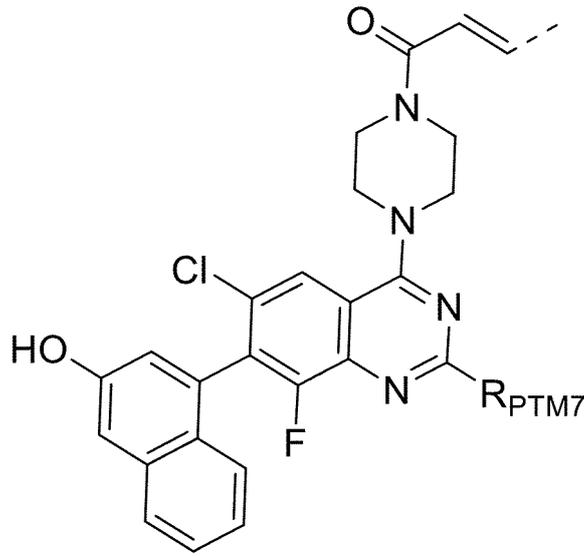


PTM-Vb

10



PTM-VI



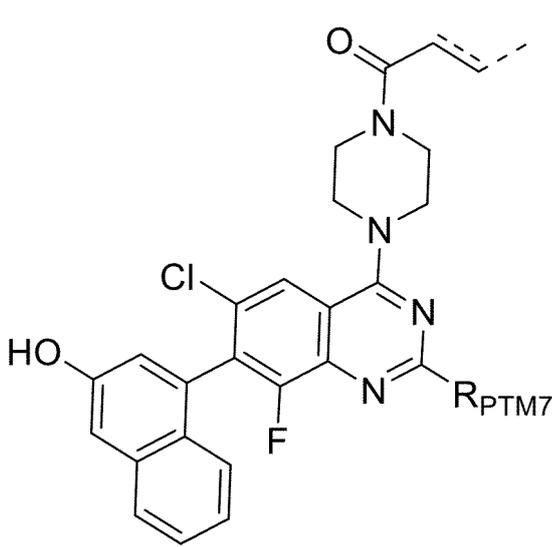
PTM-VI Ia

20

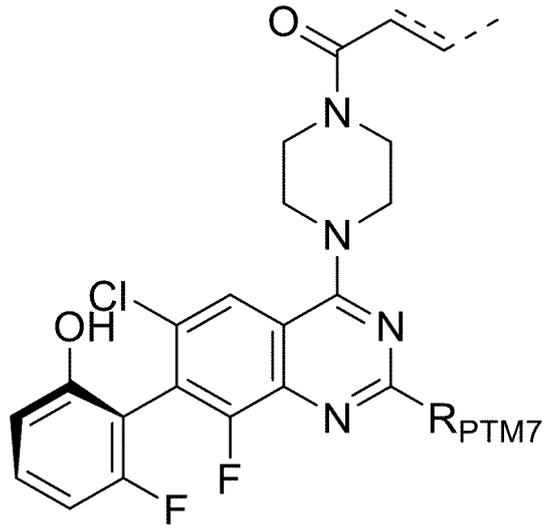
30

【 2 7 3 0 】

【化 8 6 6 - 2】

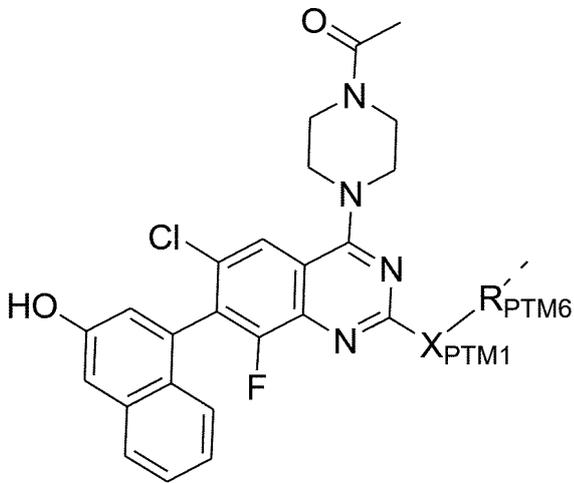


PTM-VII b

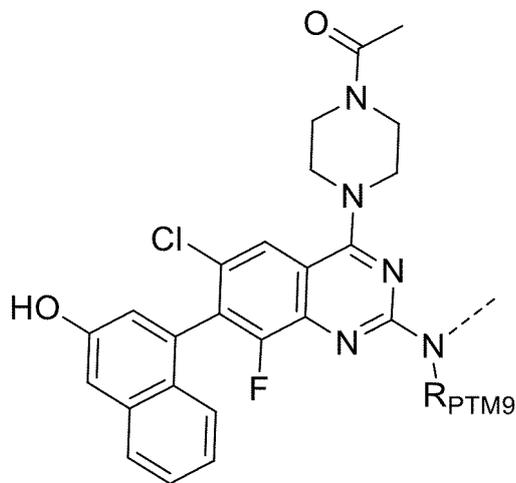


PTM-VII I

10



PTM-IX a



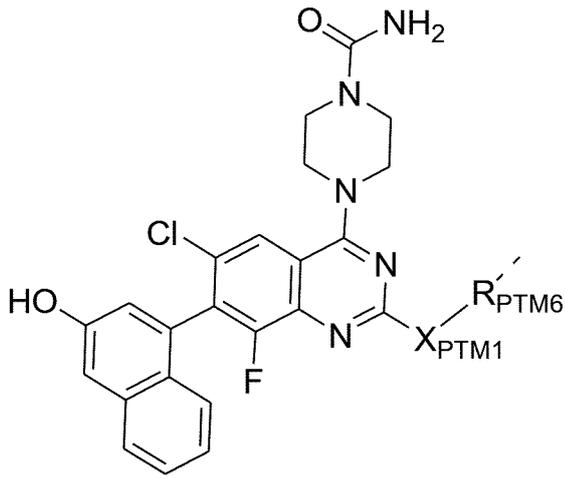
PTM-I-X b

20

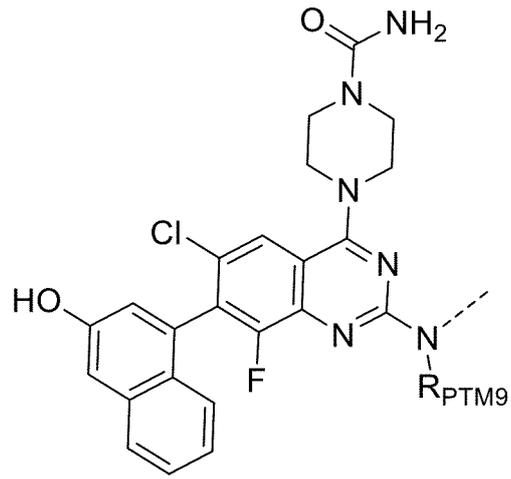
30

【 2 7 3 1】

【化 8 6 6 - 3】

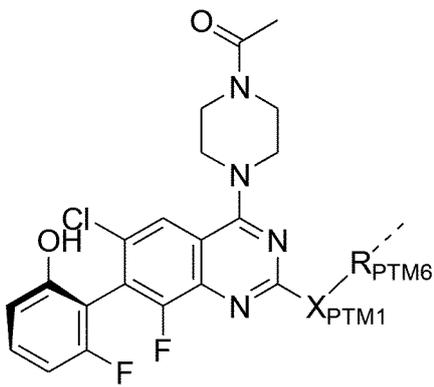


PTM-X a

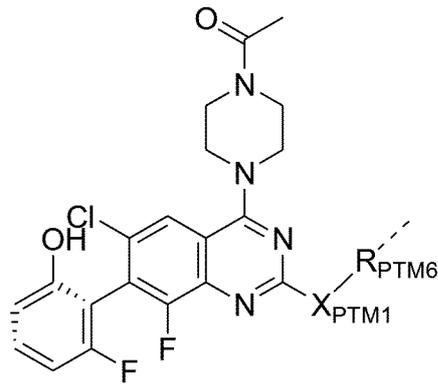


PTM-X b

10

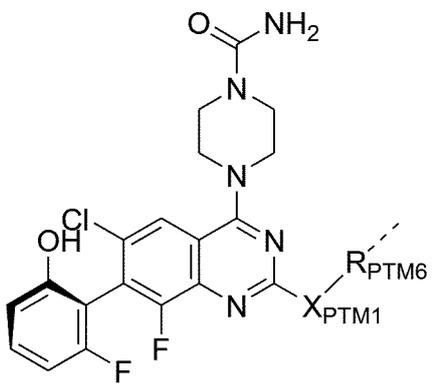


PTM-X I

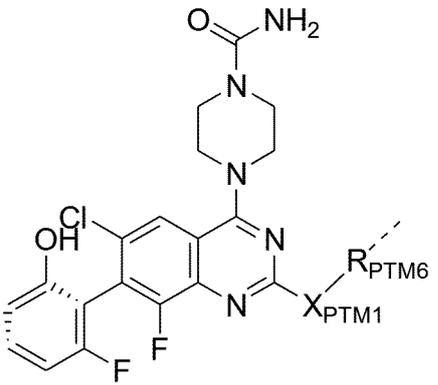


PTM-X I I

20



PTM-X I I I



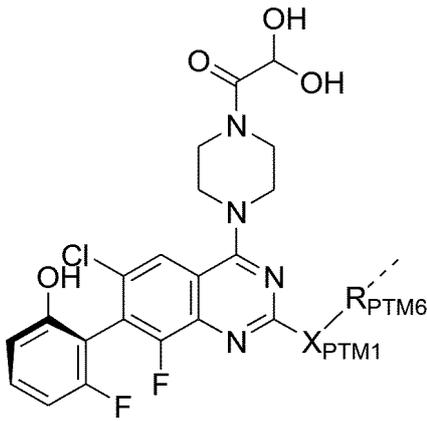
PTM-X I V

30

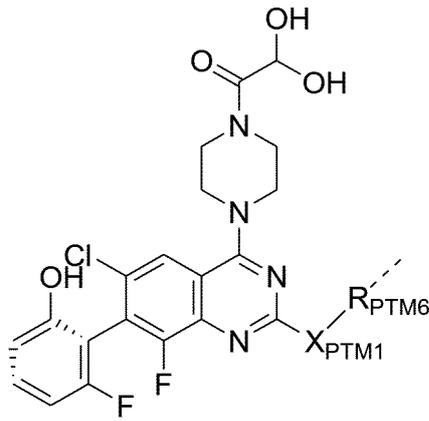
【 2 7 3 2 】

40

【化 8 6 6 - 4】

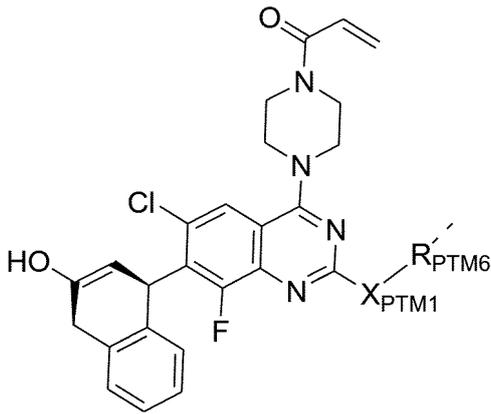


PTM-XV

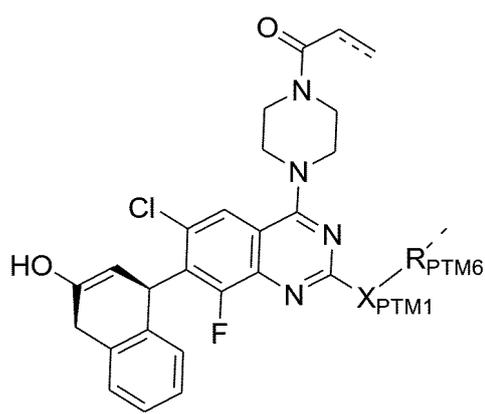


PTM-XVI

10

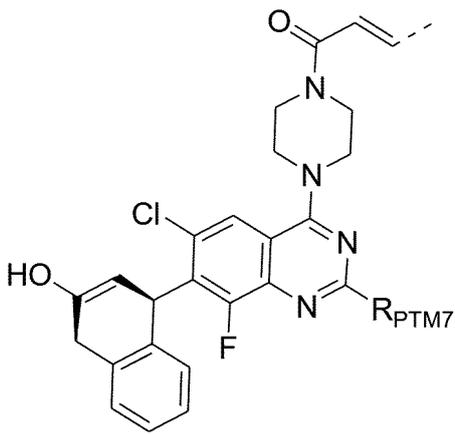


PTM-XVII a

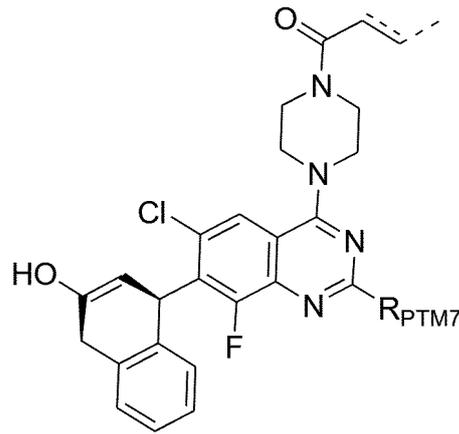


PTM-XVII b

20



PTM-XVIII



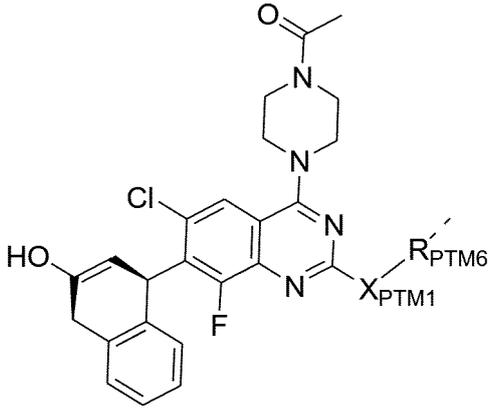
PTM-XIV

30

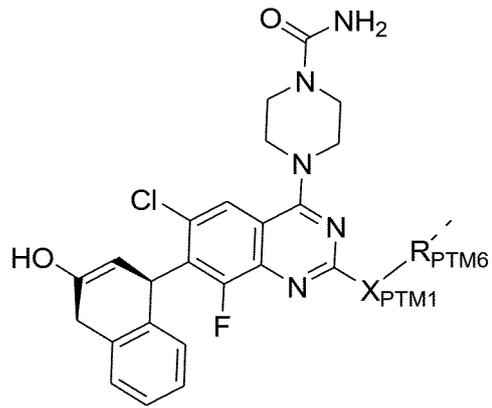
【 2 7 3 3 】

40

【化 8 6 6 - 5】

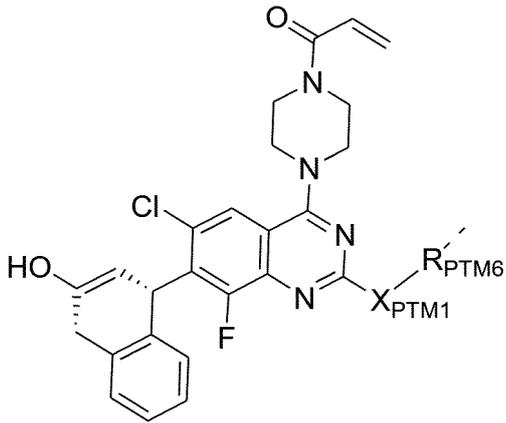


PTM-XV

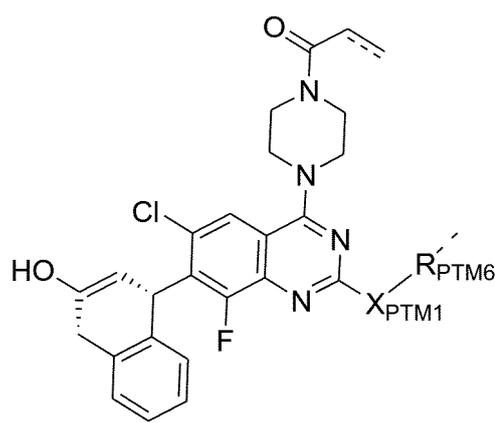


PTM-XVI

10

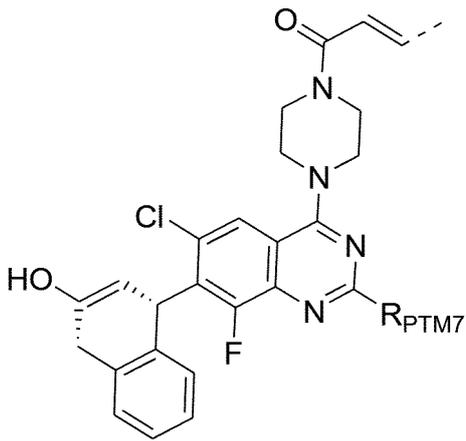


PTM-XVII a

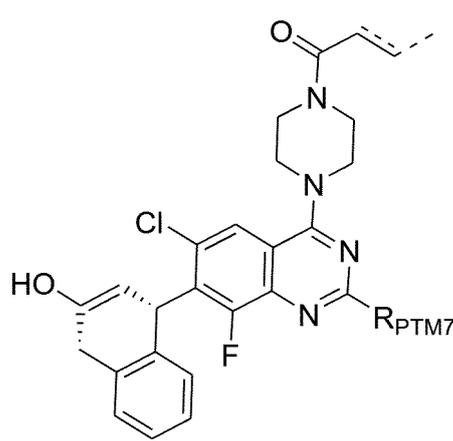


PTM-XVII b

20



PTM-XVIII



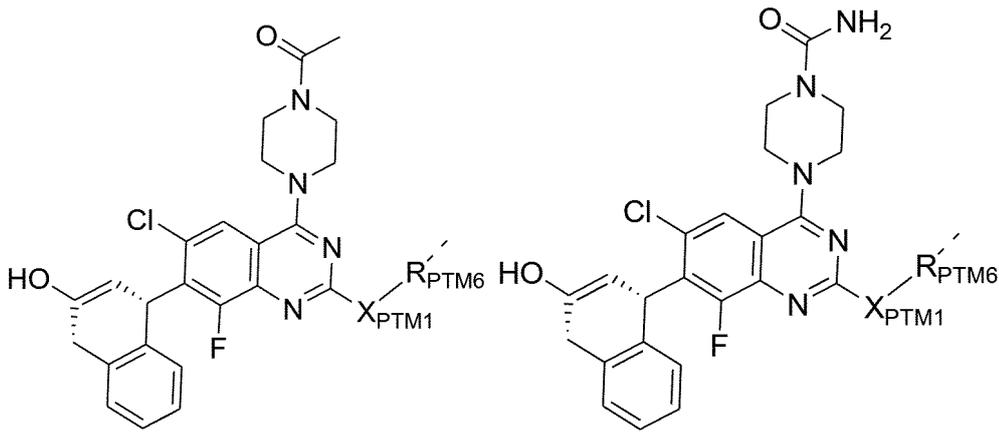
PTM-XIX

30

【 2 7 3 4】

40

【化 8 6 6 - 6】



PTM-XX

PTM-XXI

10

【2735】

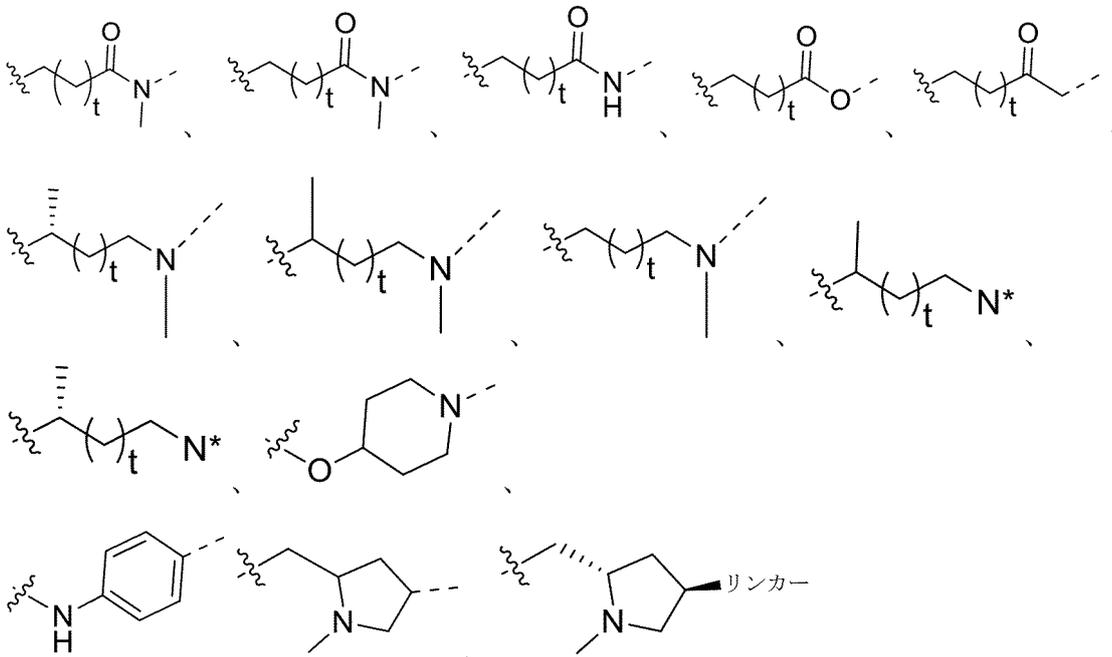
によって表され、式中、

X_{PTM1} が、NH または O であり、R_{PTM6} が、アリール、ヘテロアリール、

【2736】

20

【化 8 8 7】



30

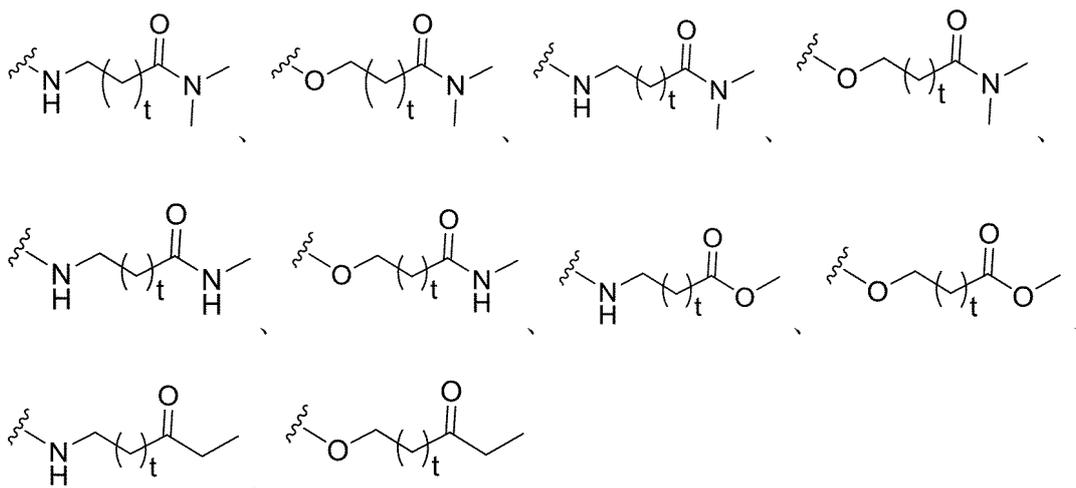
【2737】

40

であり、式中、N* は、前記リンカー (L) のヘテロシクロアルキル (例えば、C₄ - C₈ ヘテロシクロアルキル) の N 原子であり、R_{PTM7} が、H、アリール、O-アリール、ヘテロアリール、O-ヘテロアリール、

【2738】

【化 8 8 8】



10

【2 7 3 9】

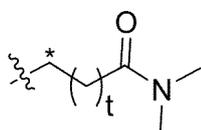
であり、

R_{PTM9} が、H、任意に置換された $C_1 - C_6$ アルキル、任意に置換された脂肪族アミン、任意で置換された脂肪族アミド、任意に置換された

【2 7 4 0】

【化 8 8 9】

20



【2 7 4 1】

(例えば、少なくとも1つのアルキルで任意に置換されたもの、例えば、*炭素は、アルキルで任意に置換されてもよい)であり、

【2 7 4 2】

【化 8 9 0】

30



【2 7 4 3】

が、単結合または二重結合であってもよく、

【2 7 4 4】

【化 8 9 1】



【2 7 4 5】

が、リンカー、ULM、ULM'、CLM、CLM'、VLM、VLM'、ILM、ILM'、MLM、MLM'、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも1つの接続部位を示す。

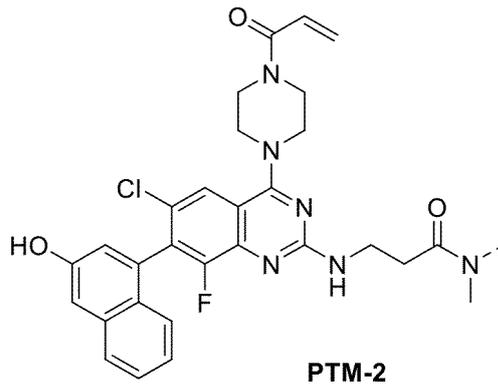
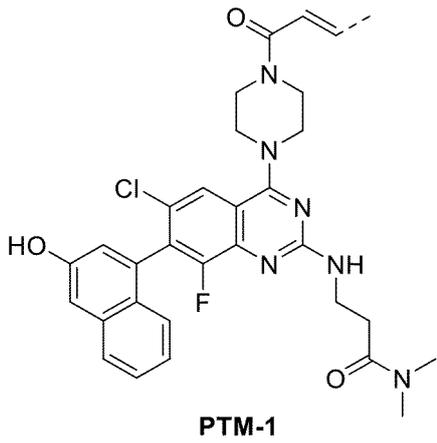
40

【2 7 4 6】

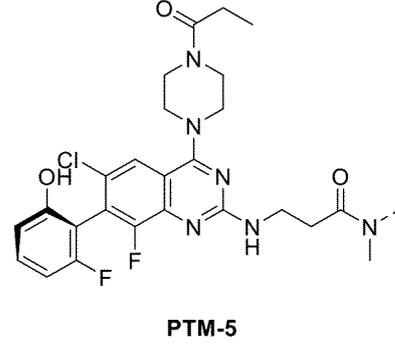
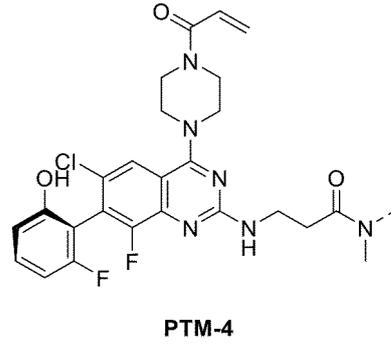
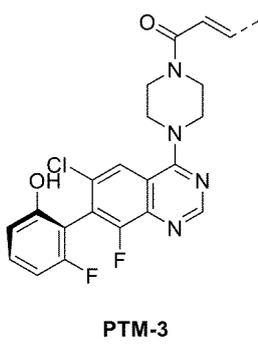
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、PTMは、以下の化学構造：

【2 7 4 7】

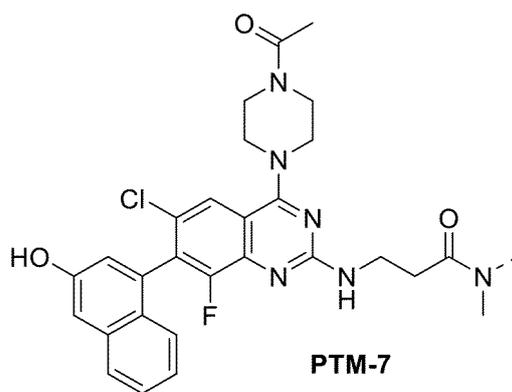
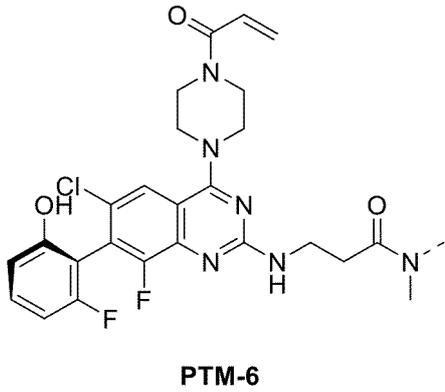
【化 8 9 2 - 1】



10



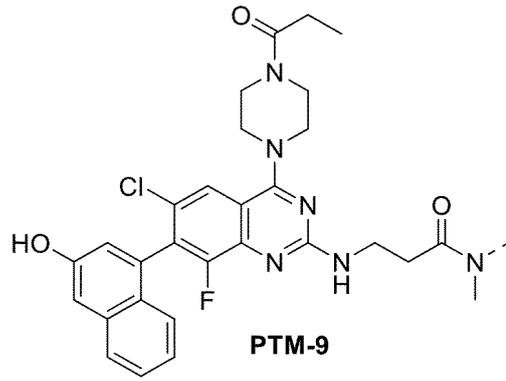
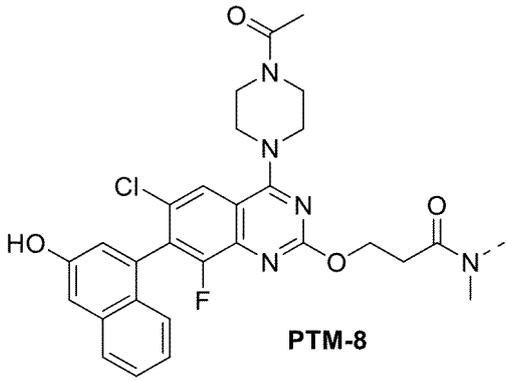
20



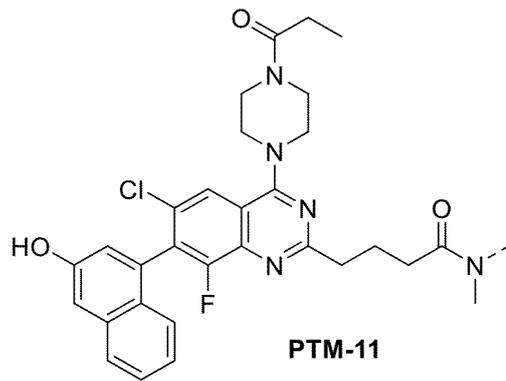
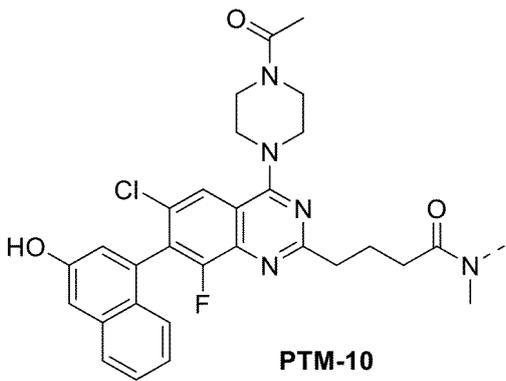
30

【 2 7 4 8 】

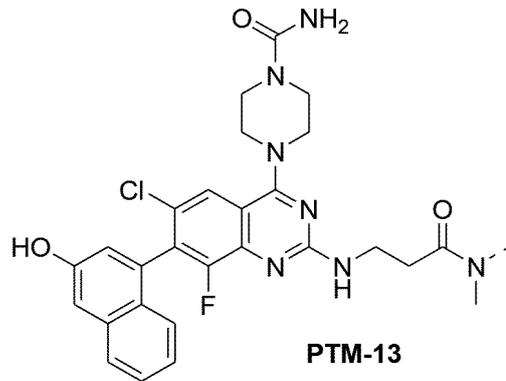
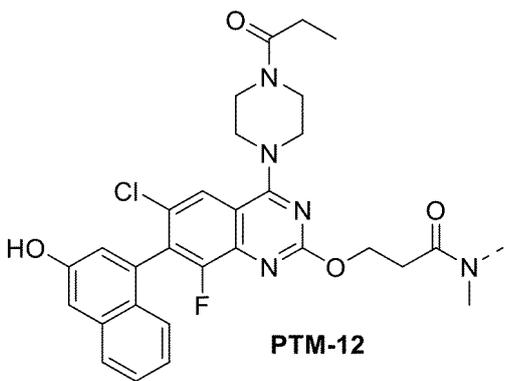
【化 8 9 2 - 2】



10



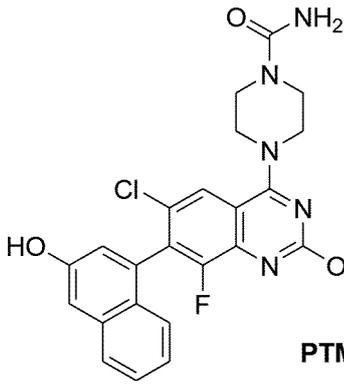
20



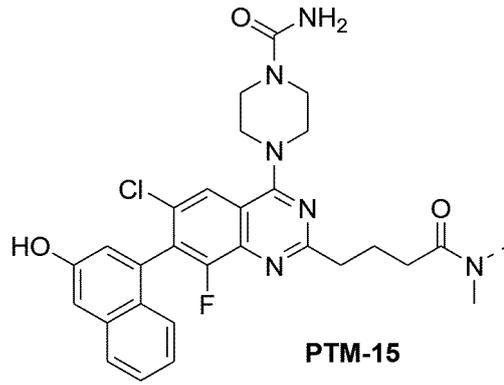
30

【 2 7 4 9 】

【化 8 9 2 - 3】

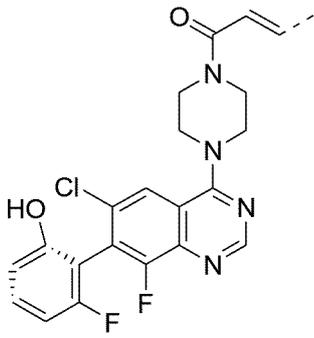


PTM-14

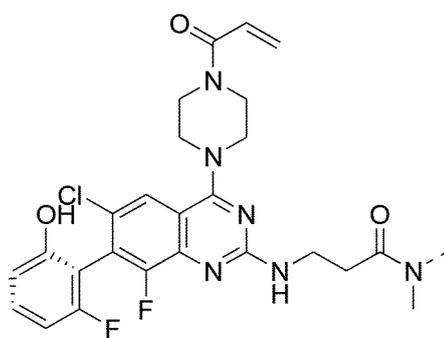


PTM-15

10

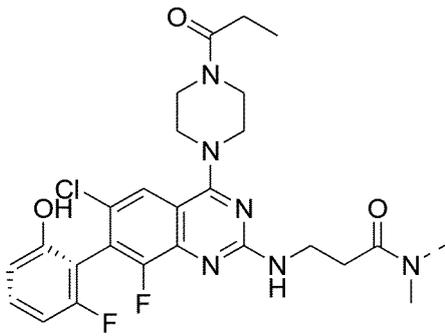


PTM-16

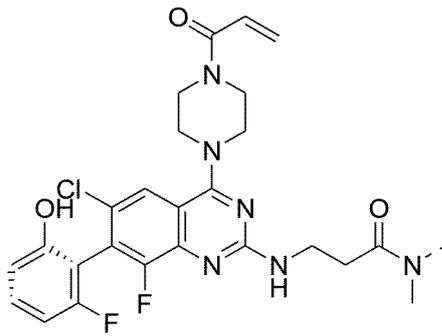


PTM-17

20



PTM-18

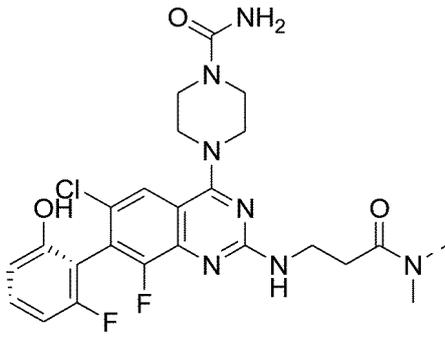


PTM-19

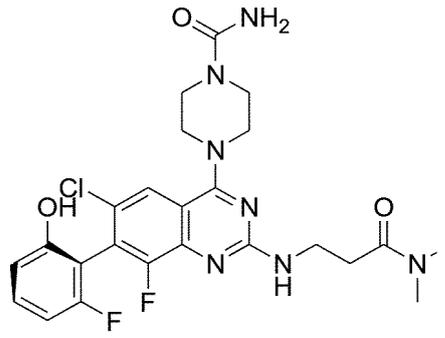
30

【 2 7 5 0 】

【化 8 9 2 - 4】

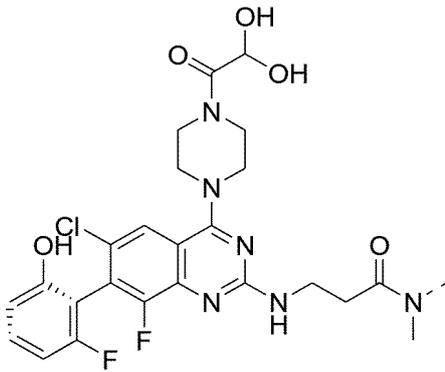


PTM-20

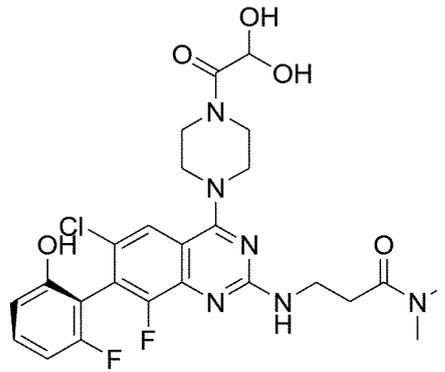


PTM-21

10

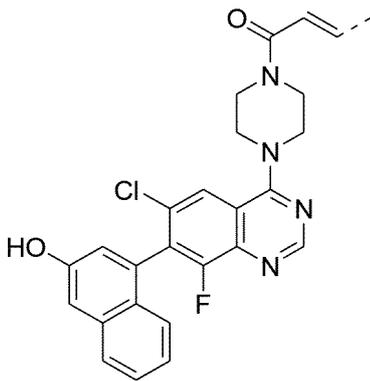


PTM-22

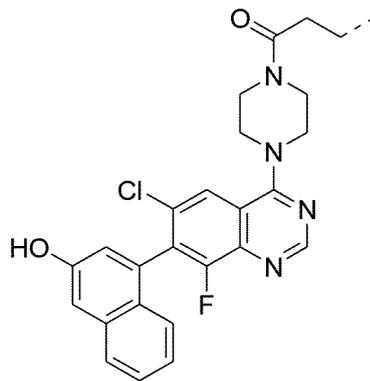


PTM-23

20



PTM-23

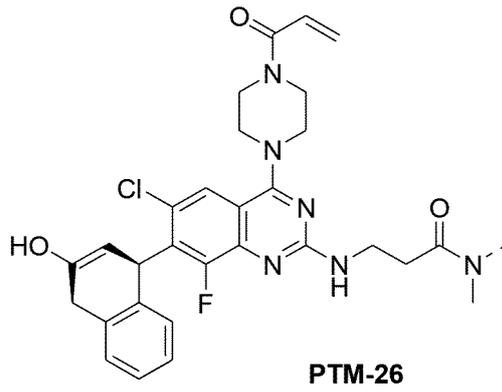
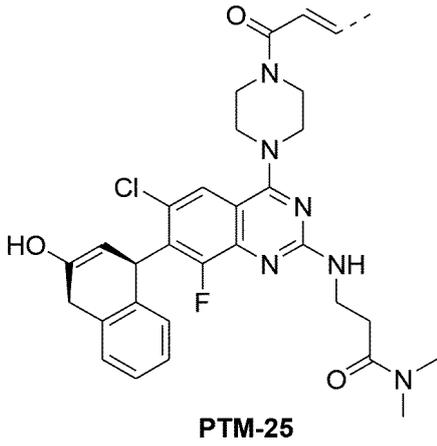


PTM-24

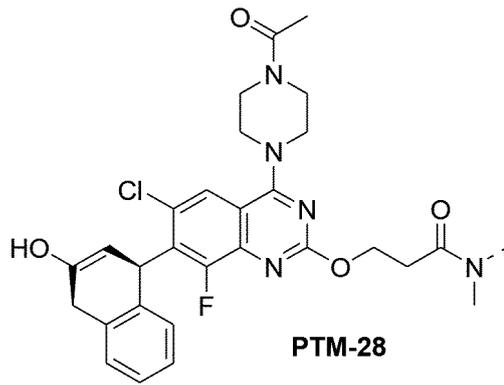
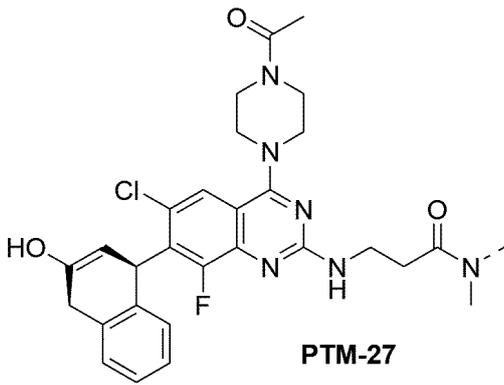
30

【 2 7 5 1 】

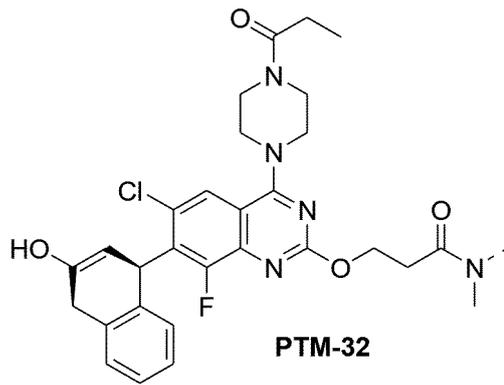
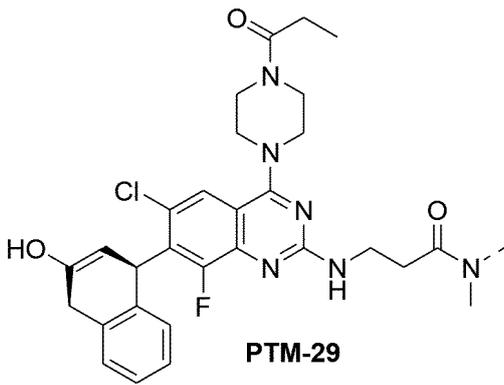
【化 8 9 2 - 5】



10



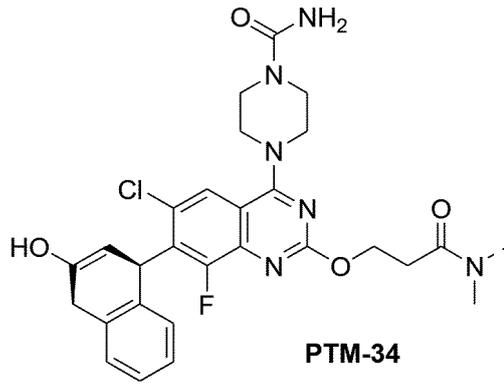
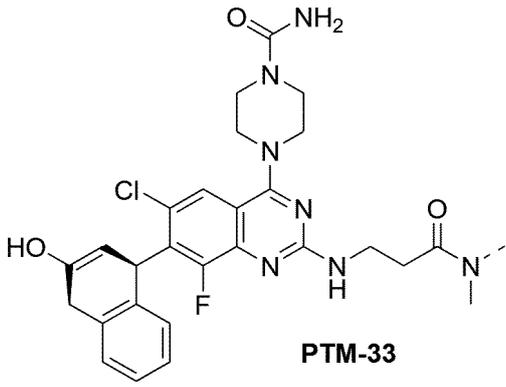
20



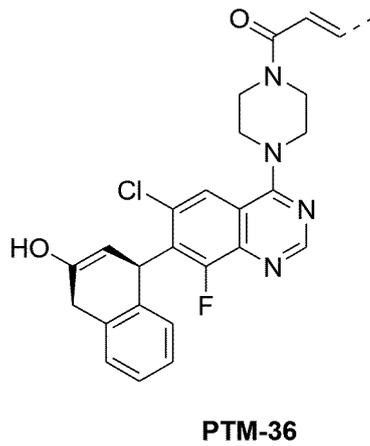
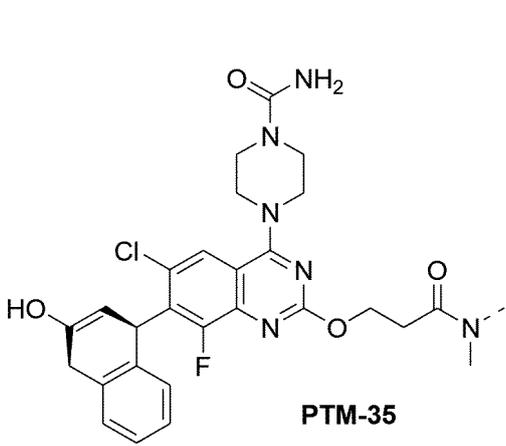
30

【 2 7 5 2 】

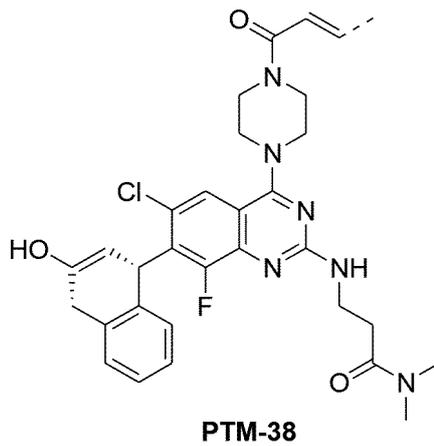
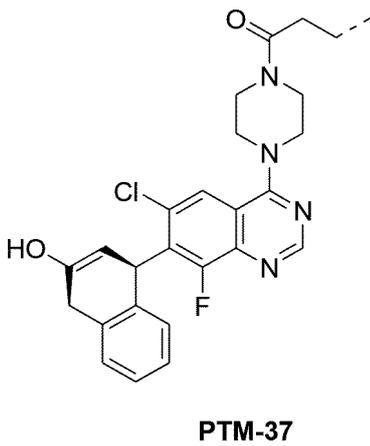
【化 8 9 2 - 6】



10



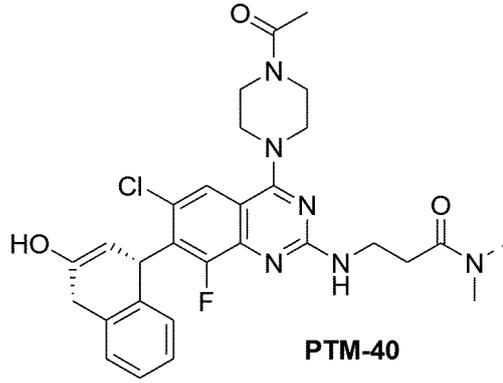
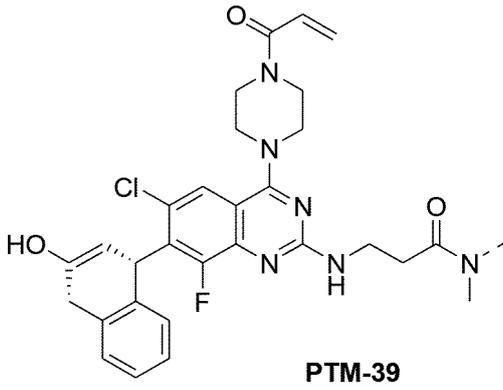
20



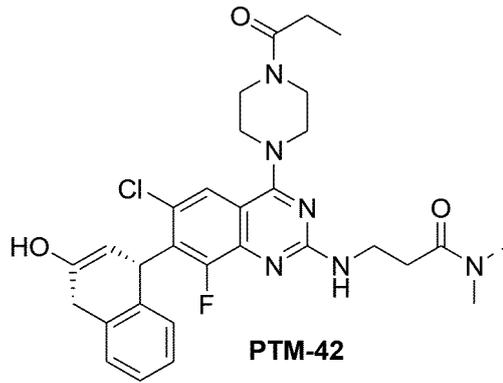
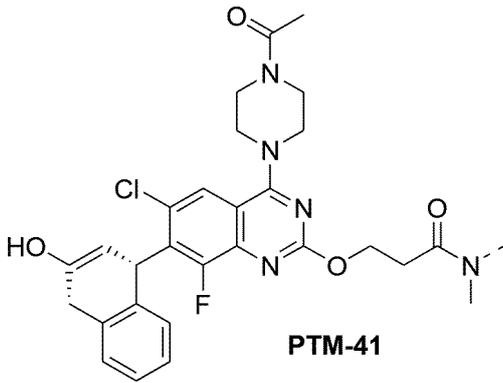
30

【 2 7 5 3 】

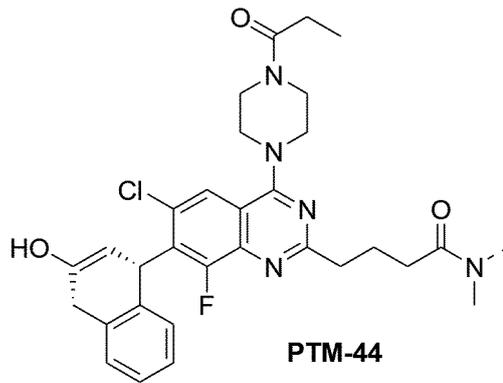
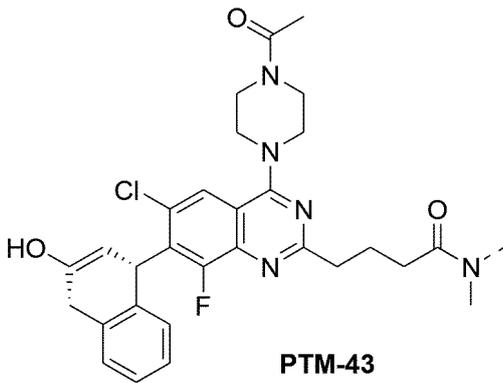
【化 8 9 2 - 7】



10



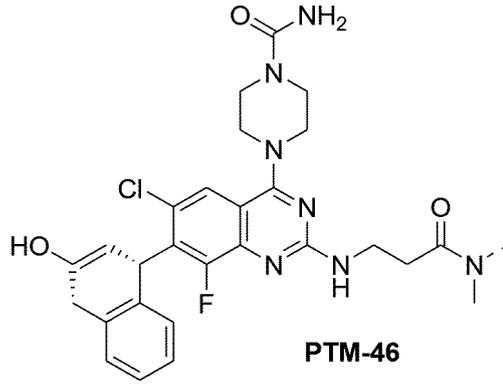
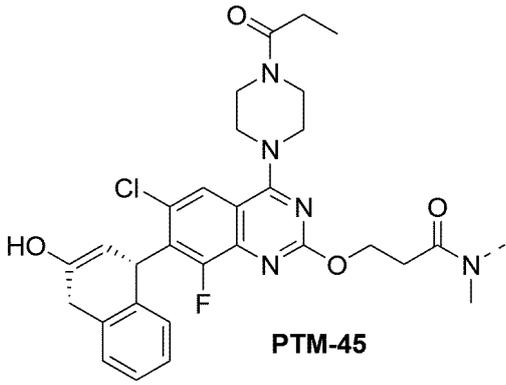
20



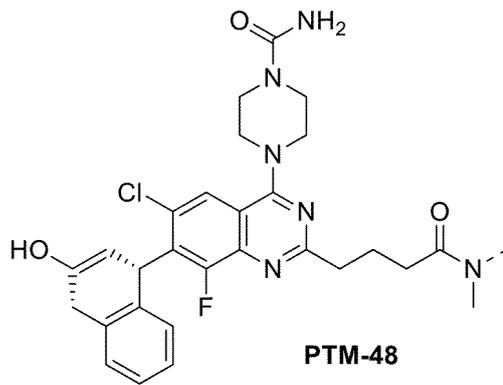
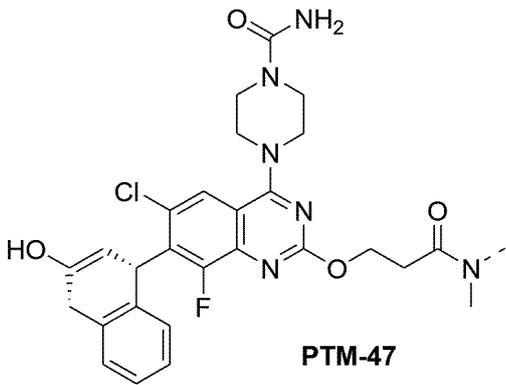
30

【 2 7 5 4 】

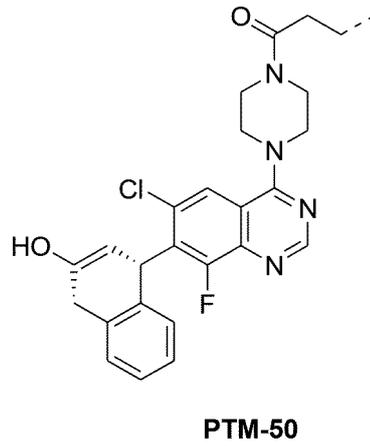
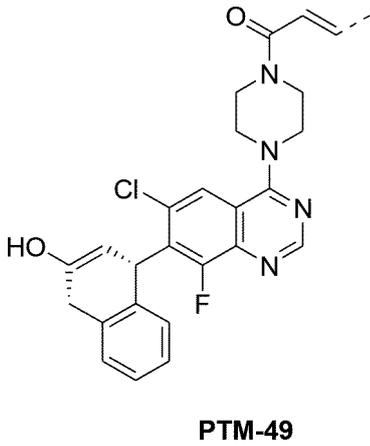
【化 8 9 2 - 8】



10



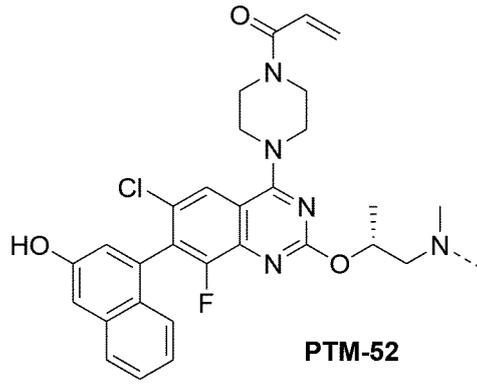
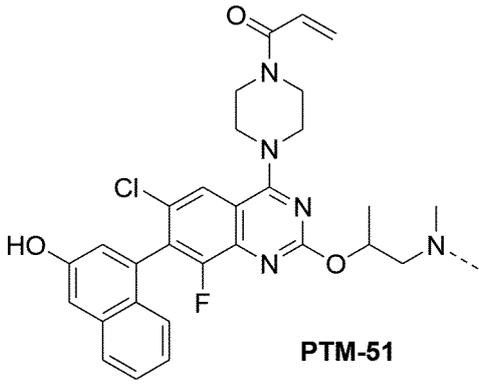
20



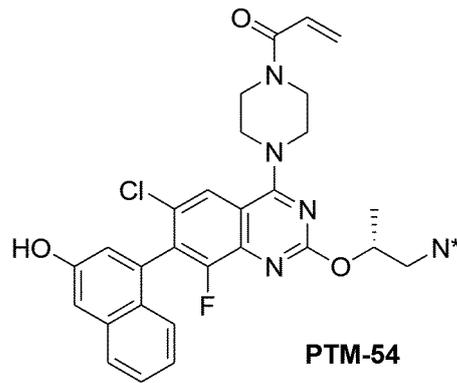
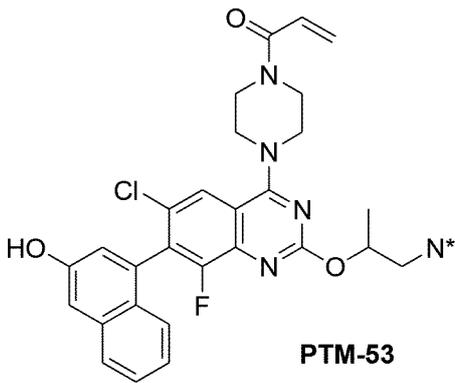
30

【 2 7 5 5 】

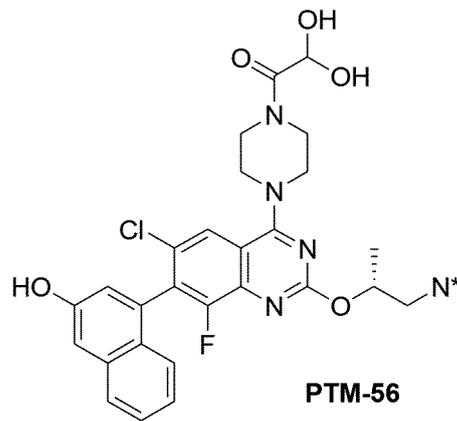
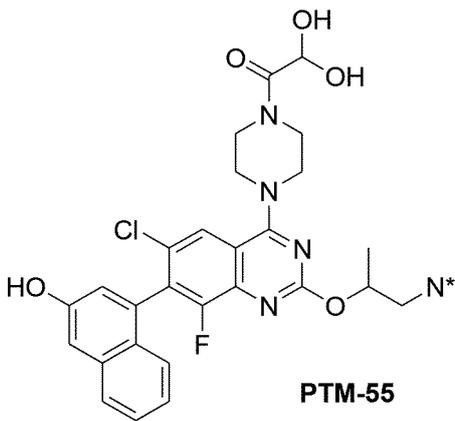
【化 8 9 2 - 9】



10



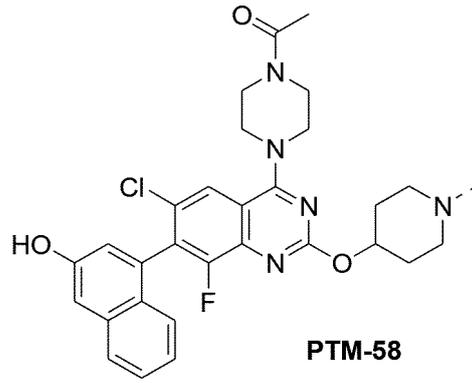
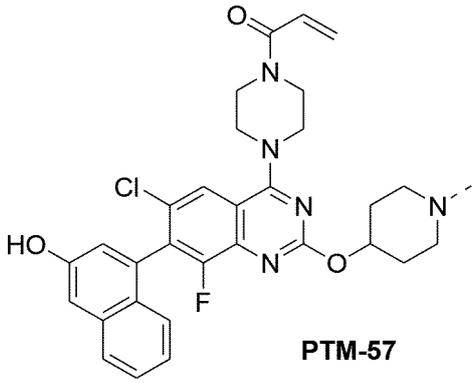
20



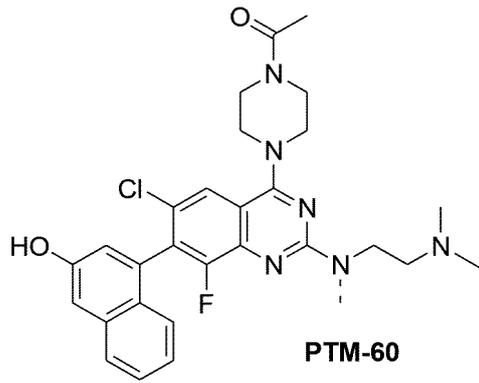
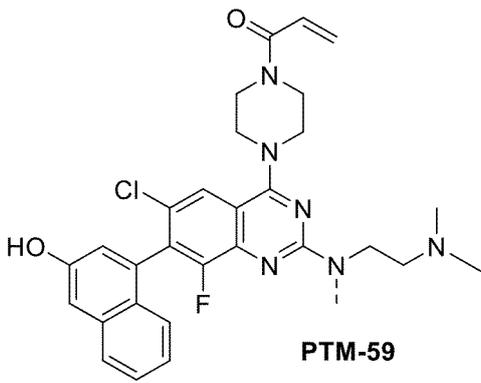
30

【 2 7 5 6 】

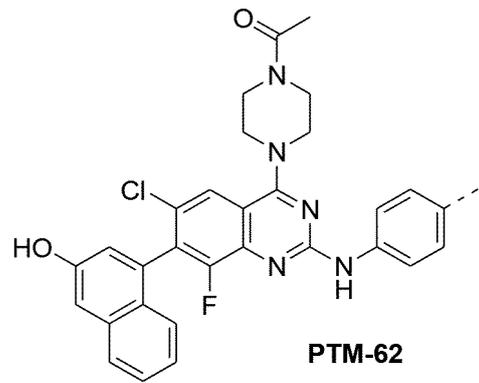
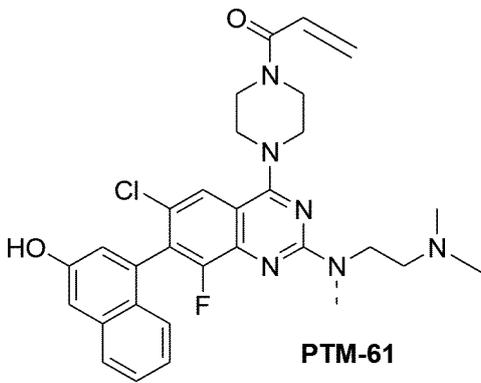
【化 8 9 2 - 1 0】



10



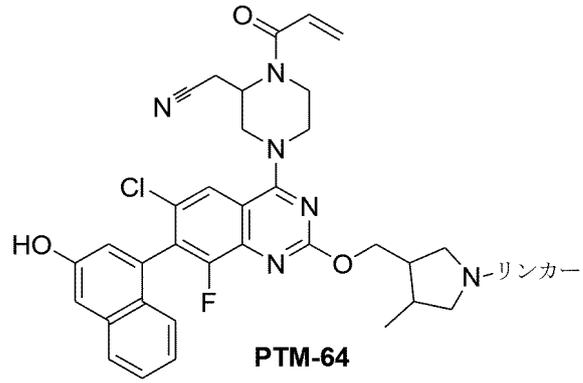
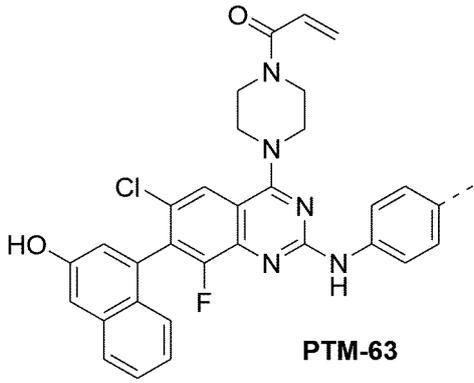
20



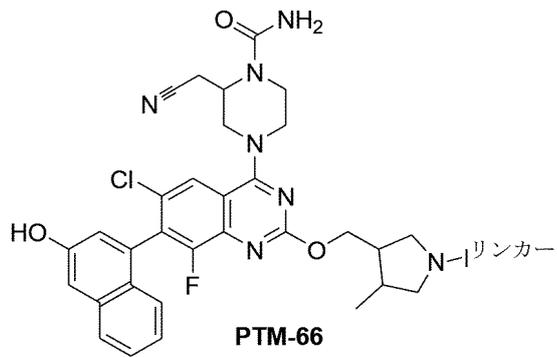
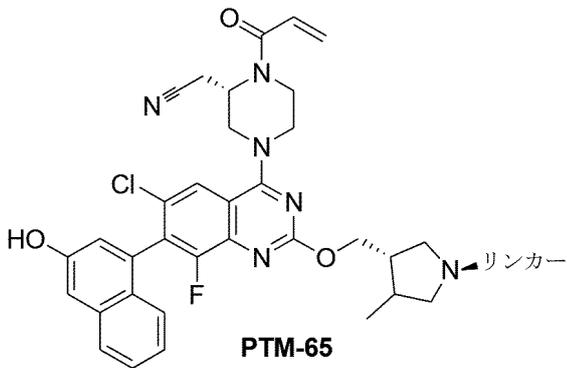
30

【 2 7 5 7 】

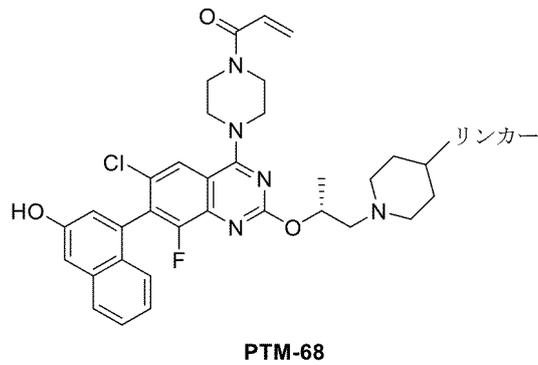
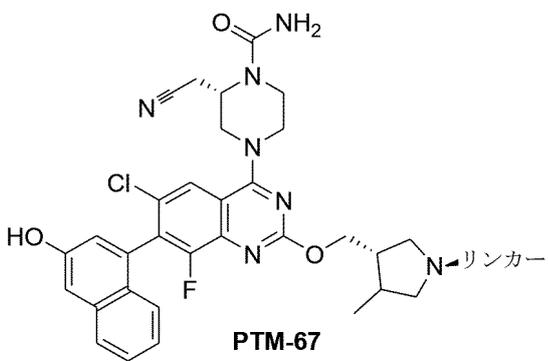
【化 8 9 2 - 1 1】



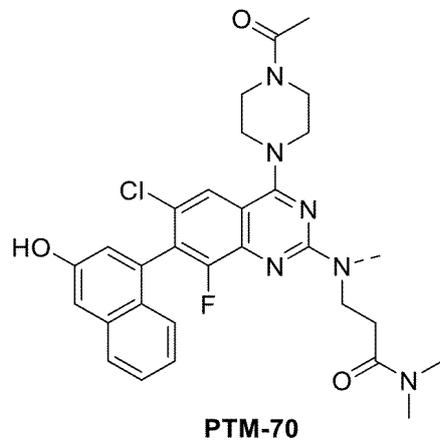
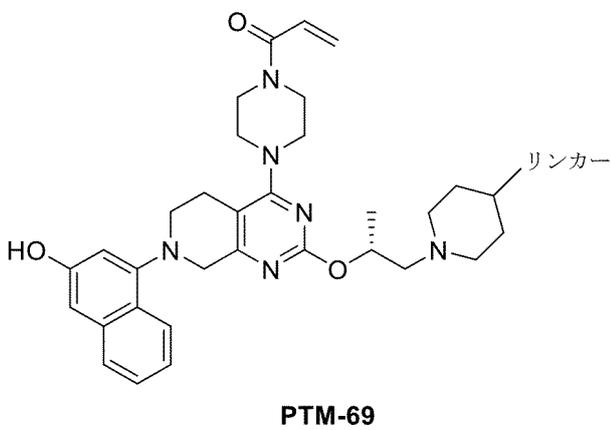
10



20



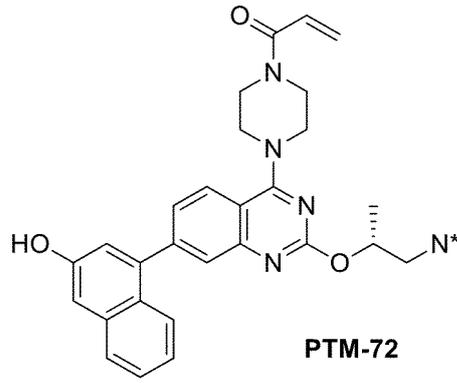
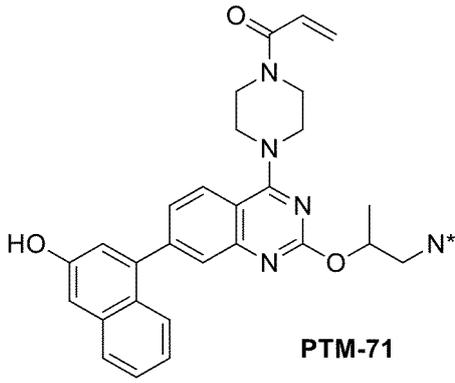
30



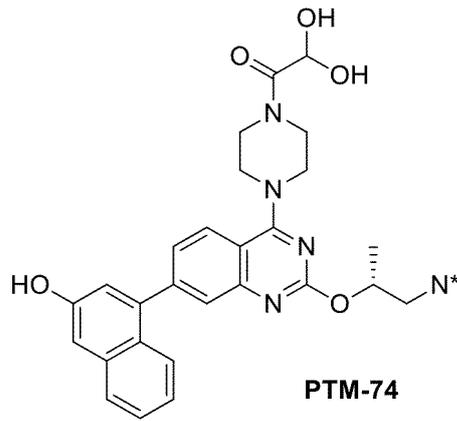
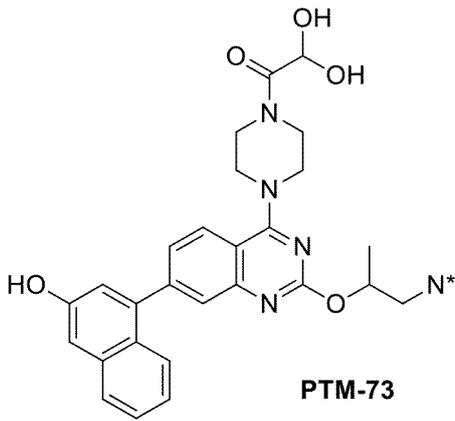
40

【 2 7 5 8 】

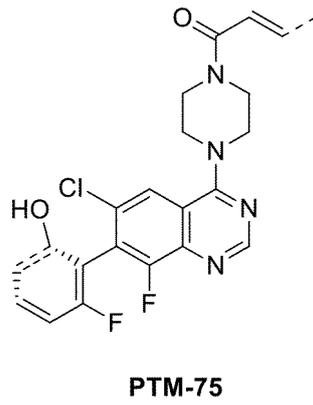
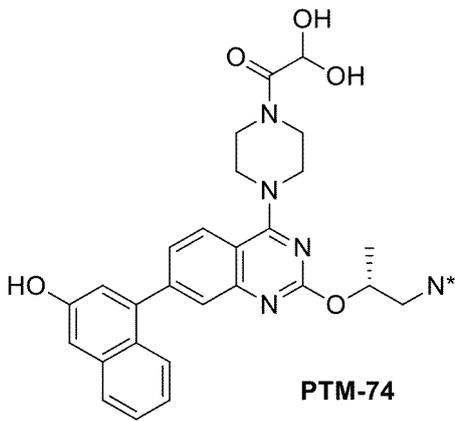
【化 8 9 2 - 1 2】



10



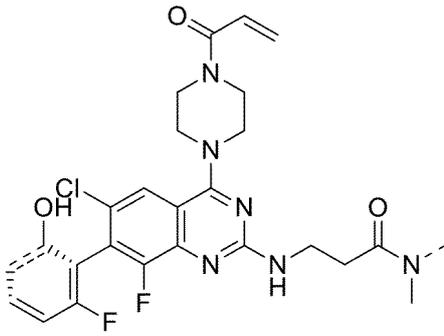
20



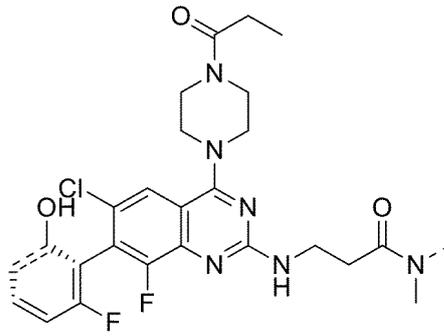
30

【 2 7 5 9 】

【化 8 9 2 - 1 3】

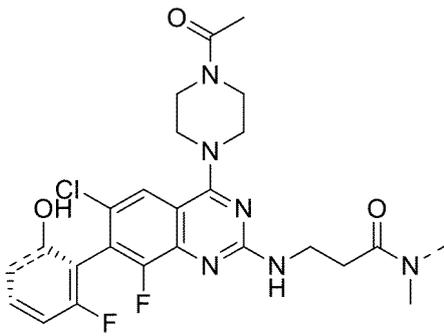


PTM-76

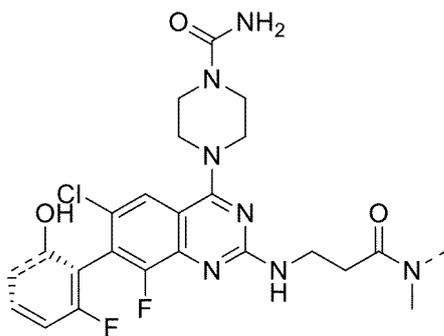


PTM-77

10

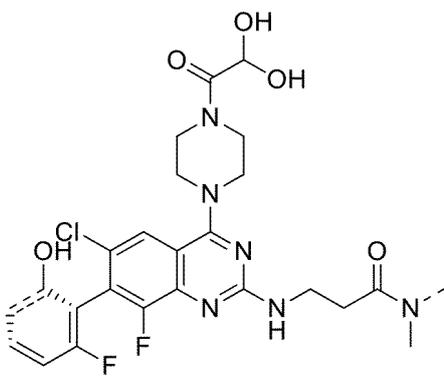


PTM-78

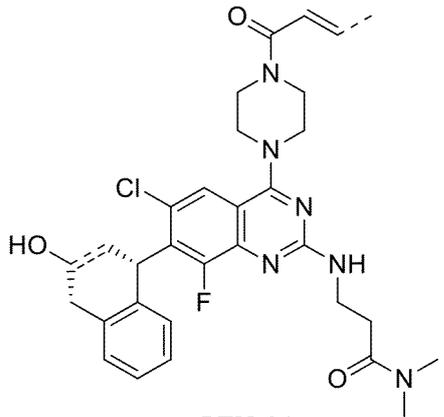


PTM-79

20



PTM-80

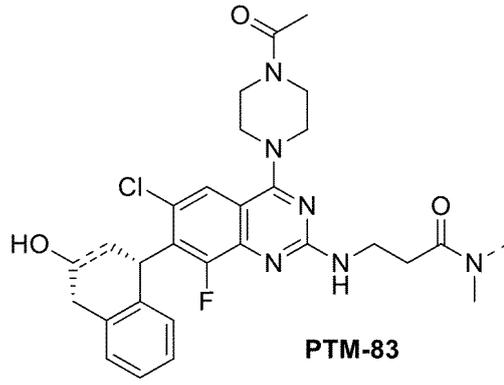
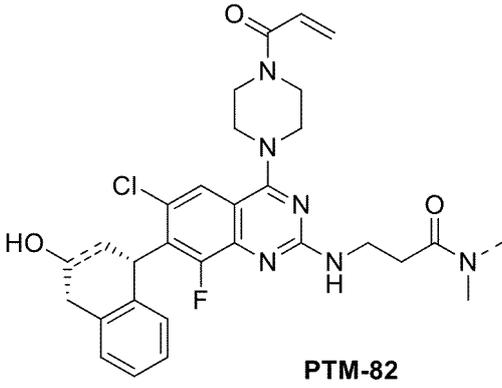


PTM-81

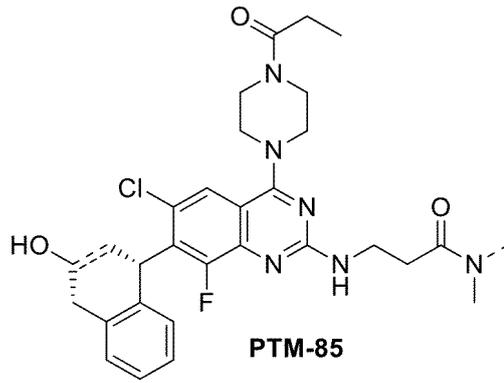
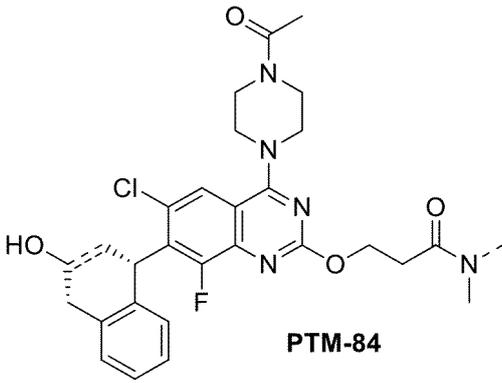
30

【 2 7 6 0 】

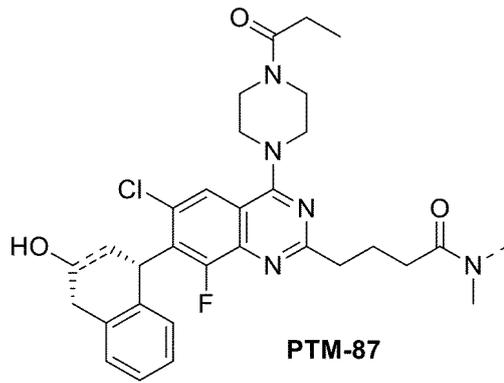
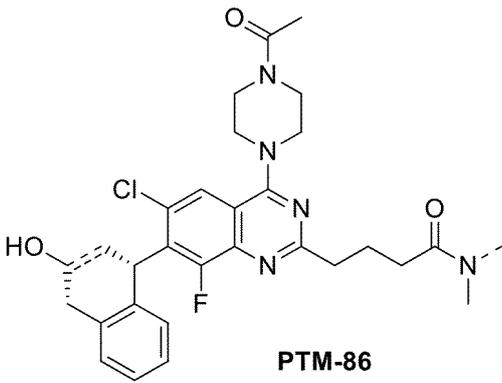
【化 8 9 2 - 1 4】



10



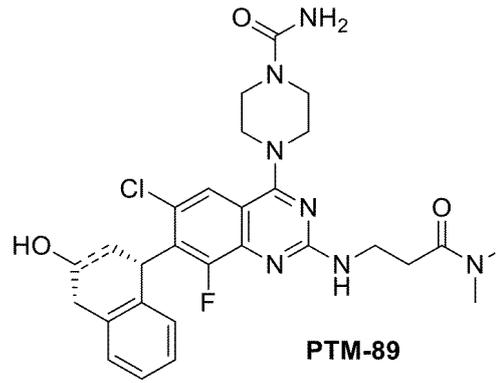
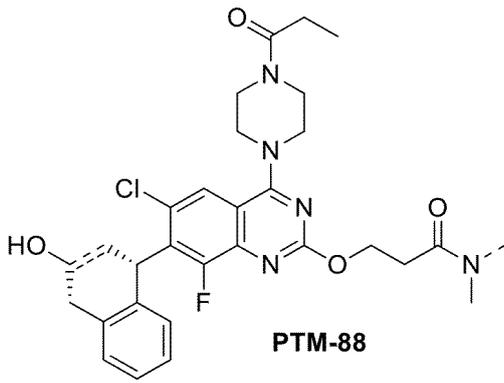
20



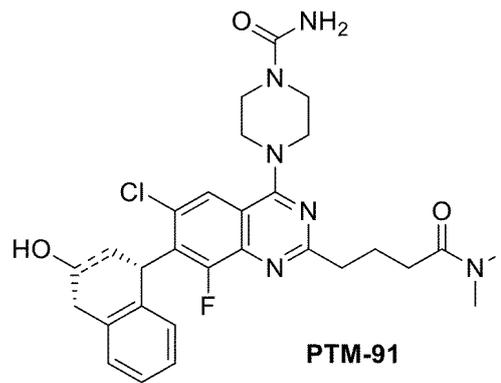
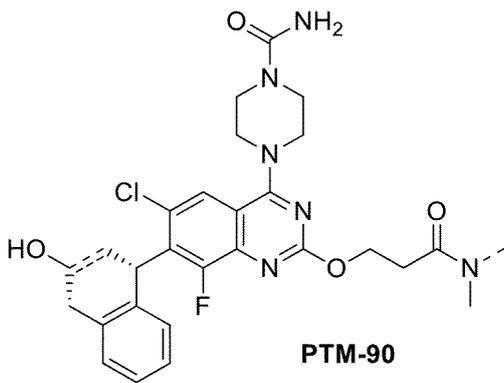
30

【 2 7 6 1】

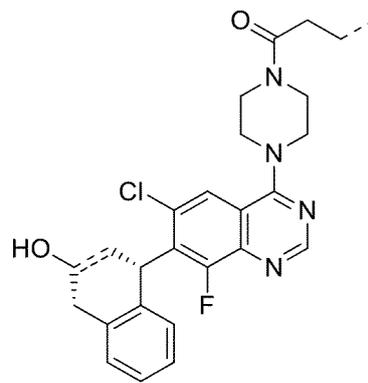
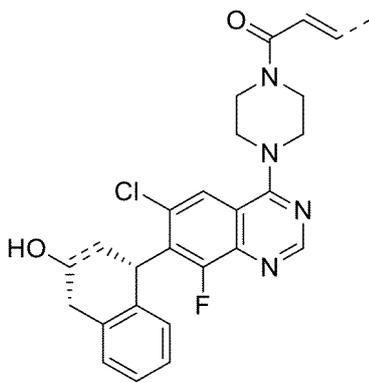
【化 8 9 2 - 1 5】



10



20



30

PTM-92

および

PTM-93

【 2 7 6 2】

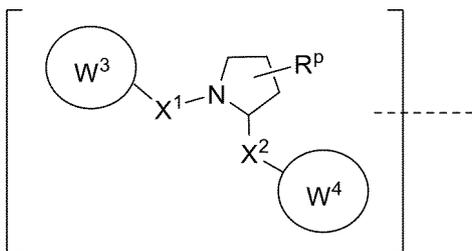
によって表される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、U L Mは、

【 2 7 6 3】

【化 8 9 3】

40



【 2 7 6 4】

によって表される化学構造を有するフォンヒッペル・リンダウ (V H L) リガーゼ結合部分 (V L M) であり、式中、

50

X^1 、 X^2 が、各々独立して、結合、O、 NR^{Y3} 、 $CR^{Y3}R^{Y4}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO および SO_2 の群から選択され、

R^{Y3} 、 R^{Y4} が、各々独立して、H、1つ以上のハロで任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル、0~3個の R^P 基で任意に置換された C_{1-6} アルコキシルの群から選択され、

R^P が、各々独立して、H、ハロ、 $-OH$ 、 C_{1-3} アルキル、 $C=O$ の群から選択される、0、1、2、または3個の基であり、

W^3 が、任意に置換されたT、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})X^3$ 、任意に置換された $-T-N(R^{1a}R^{1b})$ 、任意に置換された $-T$ -アリール、任意に置換された $-T$ -ヘテロアリール、任意に置換された $-T$ -ヘテロシクリル、任意に置換された $-T$ -ピエテロシクリル、任意に置換された $-NR^1-T$ -アリール、任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロアリールまたは任意に置換された $-NR^1-T$ -ヘテロシクリルの群から選択され、

X^3 は、 $C=O$ 、 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} であり、

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} の各々が、独立して、H、1つ以上のハロまたは $-OH$ 基で任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル基、 $R^{Y3}C=O$ 、 $R^{Y3}C=S$ 、 $R^{Y3}SO$ 、 $R^{Y3}SO_2$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=O$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})C=S$ 、 $N(R^{Y3}R^{Y4})SO$ および $N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$ からなる群から選択され、

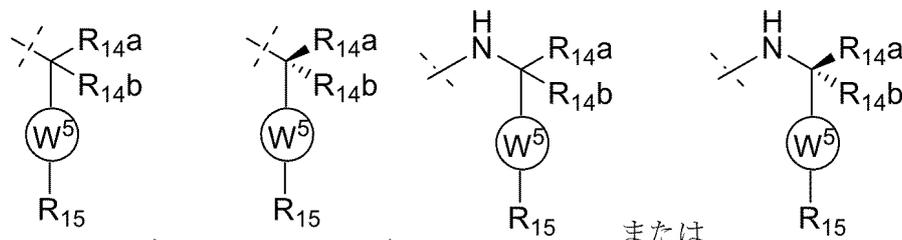
Tが、任意に置換されたアルキル、 $-(CH_2)_n$ -基の群から選択され、式中、メチレン基の各々が、ハロゲン、メチル、任意に置換されたアルコキシ、1つ以上のハロゲンで任意に置換された直鎖または分枝鎖 C_{1-6} アルキル基、 $C(O)NR^1R^{1a}$ 、または NR^1R^{1a} の群から選択される1つまたは2つの置換基で任意に置換されるか、または R^1 と R^{1a} が接続して、任意に置換されたヘテロ環、または $-OH$ 基または任意に置換されたアミノ酸側鎖を形成し、

nが、0~6であり、

W^4 が、

【2765】

【化894】



【2766】

であり、

R_{14a} 、 R_{14b} が、各々独立して、H、ハロアルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された5~10員環ヘテロアリール(例えば、1つ以上[例えば、1、2、3、4または5個の]ハロ、 CN 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシで任意に置換される)の群から選択され、

R_{15} が、H、ハロゲン、 CN 、 OH 、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルの群から選択され、

式中、破線は、少なくとも1つのPTM、別のULM(ULM')、または少なくとも

10

20

30

40

50

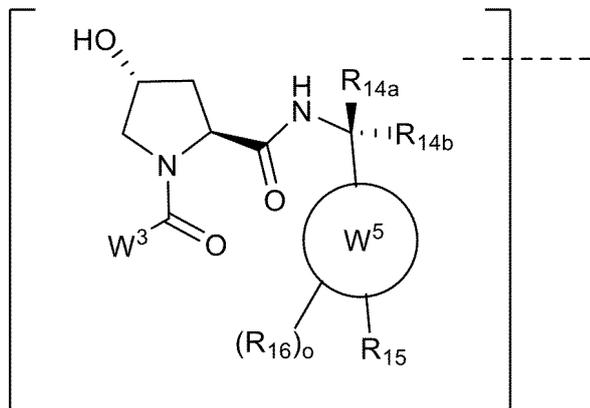
1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す。

【2767】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、

【2768】

【化895】



10

【2769】

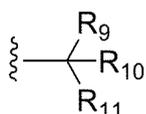
によって表される化学構造を有するフォンヒッペル・リンダウ(VHL)リガーゼ結合部分(VLM)であり、式中、

20

W³が、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、または

【2770】

【化896】



【2771】

の群から選択され、

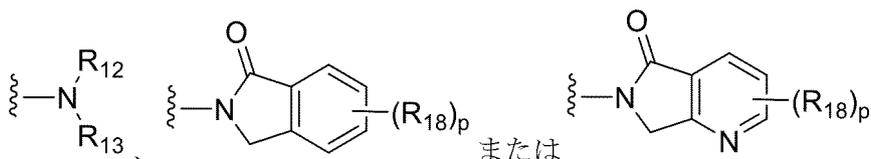
30

R₉およびR₁₀が、独立して、水素、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたシクロアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、もしくはハロアルキルであるか、またはR⁹、R¹⁰、およびそれらが結合している炭素原子が、任意に置換されたシクロアルキルを形成し、

R₁₁が、任意に置換されたヘテロシクリル、任意に置換されたアルコキシ、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、

【2772】

【化897】



40

【2773】

の群から選択され、

R₁₂が、Hまたは任意に置換されたアルキルの群から選択され、

R₁₃が、H、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたアルキルカルボニル、任意に置換された(シクロアルキル)アルキルカルボニル、任意に置換されたアラルキルカルボニル、任意に置換されたアリールカルボニル、任意に置換された(ヘテロシクリル)カルボニル、または任意に置換されたアラルキルの群から選択され、

50

R_{14a} 、 R_{14b} が、各々独立して、H、ハロアルキル、または任意に置換されたアルキルの群から選択され、

W^5 が、任意に置換されたフェニルまたは任意に置換された5～10員環ヘテロアリール（例えば、1つ以上〔例えば、1、2、3、4または5個の〕ハロ、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシで任意に置換される）の群から選択され、

R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、 NO_2 、 $NR_{14a}R_{14b}$ 、 OR_{14a} 、 $CONR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}COR_{14b}$ 、 $SO_2NR_{14a}R_{14b}$ 、 $NR_{14a}SO_2R_{14b}$ 、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルの群から選択され、

各 R^{16} が、独立して、ハロ、CN、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたアルコキシ、ヒドロキシ、または任意に置換されたハロアルコキシの群から選択され、

o が、0、1、2、3または4であり、

R_{18} が、独立して、ハロ、任意に置換されたアルコキシ、シアノ、任意に置換されたアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシまたはリンカーの群から選択され、

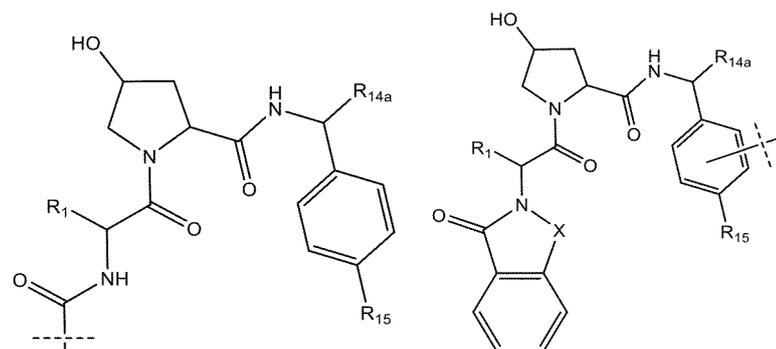
p が、0、1、2、3または4であり、式中、破線は、少なくとも1つのPTM、別のULM（ULM'）、または少なくとも1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す。

【2774】

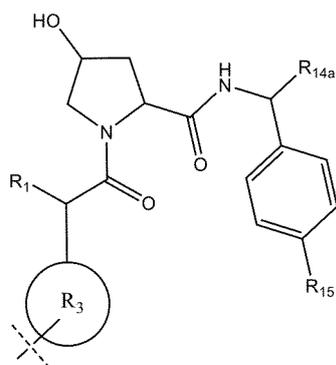
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、

【2775】

【化898】



、および



【2776】

の群から選択される化学構造を有し、式中、

R_1 が、H、エチル、イソプロピル、tert-ブチル、sec-ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシル、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたヒドロキシアルキル、任意に置換されたヘテロアリール、またはハ

ロアルキルであり、

R_{14a} が、H、ハロアルキル、任意に置換されたアルキル、メチル、フルオロメチル、ヒドロキシメチル、エチル、イソプロピル、またはシクロプロピルであり、

R_{15} が、H、ハロゲン、CN、OH、NO₂、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアルキル、任意に置換されたハロアルキル、任意に置換されたハロアルコキシ、任意に置換されたシクロアルキル、または任意に置換されたシクロヘテロアルキルからなる群から選択され、

X が、C、CH₂ または C=O であり、

R_3 が、存在しないか、または任意に置換された5員環もしくは6員環のヘテロアリールであり、

10

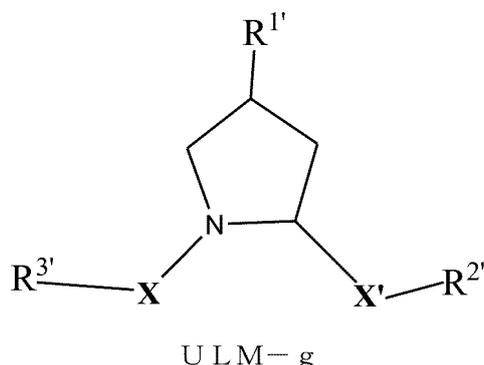
式中、破線は、少なくとも1つのPTM、別のULM (ULM')、または少なくとも1つのPTMもしくはULM'もしくは両方をULMに結合させる化学リンカー部分の接続部位を示す。

【2777】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、以下の化学構造：

【2778】

【化899】



20

【2779】

の群を含み、式中、

ULM-gの $R^{1'}$ は、任意に置換されたC₁-C₆アルキル基、任意に置換された-(CH₂)_nOH、任意に置換された-(CH₂)_nSH、任意に置換された(CH₂)_n-O-(C₁-C₆)アルキル基、エポキシド部分WCOCWを含有し、各Wが独立してHまたはC₁-C₃アルキル基である、任意に置換された(CH₂)_n-WCOCW-(C₀-C₆)アルキル基、任意に置換された-(CH₂)_nCOOH、任意に置換された-(CH₂)_nC(O)-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(CH₂)_nNHC(O)-R₁、任意に置換された-(CH₂)_nC(O)-NR₁R₂、任意に置換された-(CH₂)_nOC(O)-NR₁R₂、-(CH₂O)_nH、任意に置換された-(CH₂)_nOC(O)-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(CH₂)_nC(O)-O-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(CH₂O)_nCOOH、任意に置換された-(OCH₂)_nO-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(OCH₂)_nNHC(O)-R₁、任意に置換された-(CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂、-(CH₂CH₂O)_nH、任意に置換された-(CH₂CH₂O)_nCOOH、任意に置換された-(OCH₂CH₂)_nO-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(CH₂CH₂O)_nC(O)-(C₁-C₆アルキル)、任意に置換された-(OCH₂CH₂)_nNHC(O)-R₁、任意に置換された-(CH₂CH₂O)_nC(O)-NR₁R₂、任意に置換された-SO₂R_s、任意に置換されたS(O)R_s、NO₂、CN、またはハロゲン(F、Cl、Br、I、好ましくはFまたはCl)であり、

30

40

ULM-gの R_1 および R_2 が、各々独立して、H、または1個もしくは2個のヒドロキシル基または最大3個のハロゲン基(好ましくは、フッ素)で任意に置換されていても

50

よい $C_1 - C_6$ アルキル基であり、

ULM-g の R_S が、 $C_1 - C_6$ アルキル基、任意に置換されたアリール、ヘテロアリールもしくはヘテロ環基、または $-(CH_2)_m NR_1 R_2$ 基であり、

ULM-g の X および X' が、各々独立して、 $C=O$ 、 $C=S$ 、 $-S(O)$ 、 $S(O)_2$ であり（好ましくは、X および X' が、両方とも $C=O$ であり）、

ULM-g の $R^{2'}$ は、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w NR_1 NR_2 N$ 基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリール、任意に置換された $-(CH_2)_n - (C=O)_v NR_1 (SO_2)_w$ - ヘテロ環、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アルキル、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 NR_2 N$ 、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 C(O)R_{1N}$ 、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n$ - アリール - ヘテロアリール、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリール、または任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - (C=O)_v NR_1 (SO_2)_w$ - ヘテロ環、任意に置換された $-X^{R^{2'}}$ - アルキル基、任意に置換された $-X^{R^{2'}}$ - アリール基、任意に置換された $-X^{R^{2'}}$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-X^{R^{2'}}$ - ヘテロ環基、任意に置換されたものであり、

ULM-g の $R^{3'}$ は、任意に置換されたアルキル、任意に置換された $-(CH_2)_n - (O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アルキル、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 NR_2 N$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 C(O)R_{1N}$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - C(O)NR_1 R_2$ 、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリール、任意に置換された $-(CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロ環、任意に置換された $-NR_1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アルキル、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 NR_2 N$ 、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 C(O)R_{1N}$ 、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリール、任意に置換された $-NR^1 - (CH_2)_n - C(O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロ環、任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アルキル、任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 NR_2 N$ 、任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w - NR_1 C(O)R_{1N}$ 、任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - アリール、任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロアリールまたは任意に置換された $-O - (CH_2)_n - (C=O)_u (NR_1)_v (SO_2)_w$ - ヘテロ環、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - アリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - (V)_n$ 、 $-(CH_2)_n - (V)_n$ - ヘテロ環基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_{1'}) (C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - アルキル基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_{1'}) (C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - アリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_{1'}) (C=O)_m$ 、 $-(V)_n$ - ヘテロアリール基、任意に置換された $-(CH_2)_n - N(R_{1'})$

10

20

30

40

50

(C=O)_m、(V)_n、ヘテロ環基、任意に置換された-X^{R3'}-アルキル基、任意に置換された-X^{R3'}-アリール基、任意に置換された-X^{R3'}-ヘテロアリール基、任意に置換された-X^{R3'}-ヘテロ環基、任意に置換されたものであり、

ULM-gのR_{1N}およびR_{2N}が、各々独立して、H、1個もしくは2個のヒドロキシル基および最大3個のハロゲン基で任意に置換されたC₁-C₆アルキル、または任意に置換された-(CH₂)_n-アリール、-(CH₂)_n-ヘテロアリール、または-(CH₂)_n-ヘテロ環基であり、

ULM-gのVが、O、SまたはNR₁であり、

ULM-gのR₁が、上述のものと同じであり、

ULM-gのR¹およびR₁'が、各々独立して、HまたはC₁-C₃アルキル基であり、

ULM-gのX^{R2'}およびX^{R3'}が、各々独立して、任意に置換された-(CH₂)_n-、-(CH₂)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-(cisまたはtrans)、-(CH₂)_n-CH-CH-、-(CH₂CH₂O)_n-、またはC₃-C₆シクロアルキル基であり、式中、X_vが、H、ハロ、または任意に置換されたC₁-C₃アルキル基であり、

ULM-gの各mが、独立して、0、1、2、3、4、5、6であり、

ULM-gの各m'が、独立して、0または1であり、

ULM-gの各nが、独立して、0、1、2、3、4、5、6であり、

ULM-gの各n'が、独立して、0または1であり、

ULM-gの各uが、独立して、0または1であり、

ULM-gの各vが、独立して、0または1であり、

ULM-gの各wが、独立して、0または1であり、

PTMがULM'でない場合、ULM-gのR^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、XおよびX'のうちいずれか1つ以上が任意に修飾され、リンカー基を介して前記PTM基に共有結合するか、またはPTMがULM'である場合、ULMおよびULM'の各々のR^{1'}、R^{2'}、R^{3'}、XおよびX'のうちいずれか1つ以上が任意に修飾され、直接的に、またはリンカー基を介して互いに共有結合する、請求項1~5のいずれかに記載の二官能性化合物、またはその薬学的に許容される塩、鏡像異性体、立体異性体、溶媒和物、もしくは多形。

【2780】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、それらの類似体、それらの等配電子体、またはそれらの誘導体からなる群から選択されるセレブロンE3リガーゼ結合部分(CLM)である。

【2781】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、CLMは、

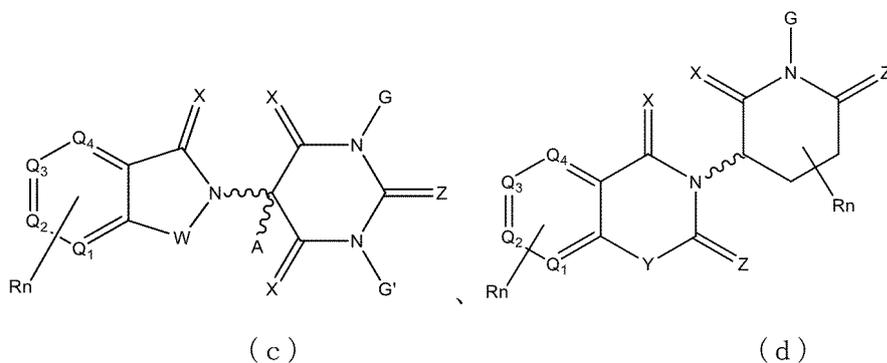
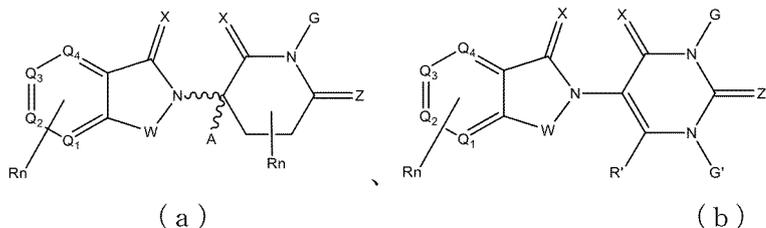
【2782】

10

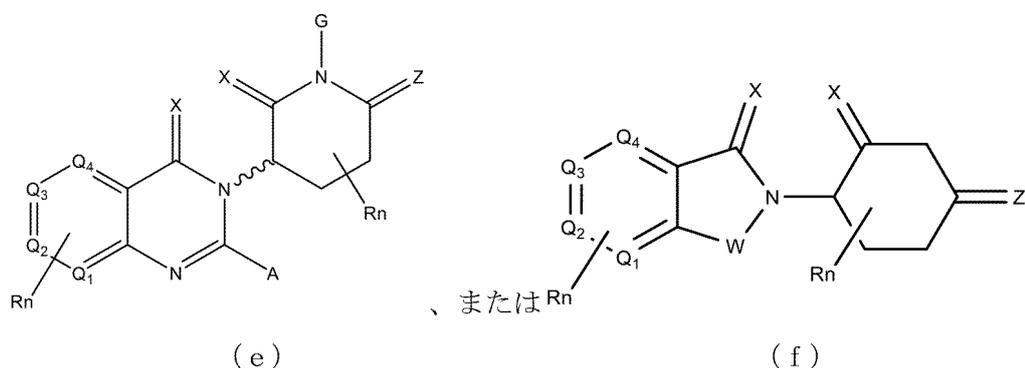
20

30

【化900】



10



20

【2783】

によって表される化学構造を有し、式中、

Wが、 CH_2 、 CHR 、 $\text{C}=\text{O}$ 、 SO_2 、 NH およびN-アルキルからなる群から選択され、

30

各Xが、独立して、O、Sおよび H_2 からなる群から選択され、

Yが、 CH_2 、 $-\text{C}=\text{CR}'$ 、 NH 、N-アルキル、N-アリール、N-ヘタアリール、N-シクロアルキル、N-ヘテロシクリル、OおよびSからなる群から選択され、

Zは、O、Sおよび H_2 からなる群から選択され、

GおよびG'が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、OH、 $\text{R}'\text{OCOOR}$ 、 $\text{R}'\text{OCONRR}''$ 、 R' で任意に置換された CH_2 -ヘテロシクリル、および R' で任意に置換されたベンジルからなる群から選択され、

Q_1 、 Q_2 、 Q_3 および Q_4 は、 R' 、NまたはN-オキッドから独立して選択される基で置換された炭素Cを表し、

40

Aが、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ClおよびFの群から選択され、

Rは、 $-\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CR}'\text{NR}'\text{R}''$ 、 $(-\text{CR}'\text{O})_n\text{R}''$ 、アリール、ヘタアリール、任意に置換された直鎖または分枝鎖アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR}')\text{R}''$ 、 $-\text{OP}(\text{O})\text{R}'\text{R}''$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{CONR}'\text{R}''$ 、 $-\text{CONR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{N}-\text{CN})\text{R}''$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(=\text{C}-\text{NO}_2)\text{NR}'\text{R}''$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}'\text{COR}''$ 、 $-\text{NO}$

50

2 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(C=N-OR')R''$ 、 $-CR'=CR'R''$ 、 $-CCR'$ 、
 $-S(C=O)(C=N-R')R''$ 、 $-SF_5$ および $-OCF_3$ を含み、

R' および R'' が、独立して、結合、H、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ環、 $-C(=O)R$ 、ヘテロシクリルからなる群から選択され、それらの各々が、任意に置換され、

【2784】

【化901】

~~~~~

【2785】

は、立体特異性 ( $R$ ) または ( $S$ ) または非立体特異性であってもよい結合を表し、

10

$R_n$  は、1~4個の独立して選択された官能基または原子、例えば、O、OH、N、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $-$ アルキル-アリール (例えば、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_4-C_7$ アリール、またはこれらの組み合わせのうち少なくとも1つを含むアルキル-アリール)、アリール (例えば、 $C_5-C_7$ アリール)、アミン、アミド、またはカルボキシを含み、

$n'$  が、1~10の整数であり、

式中、

$n$  が1である場合、 $R_n$  は、前記リンカー基 ( $L$ ) に共有結合するように修飾され、

$n$  が2、3または4である場合、1つの  $R_n$  が、前記リンカー基 ( $L$ ) に共有結合するように修飾され、任意の他の  $R_n$  が、任意に修飾され、PTM、CLM、前記CLMと同じ化学構造を有する第2のCLM、CLM'、第2のリンカー、またはそれらの任意の複数もしくは組み合わせに共有結合する。

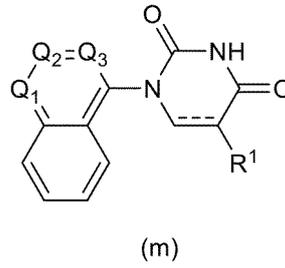
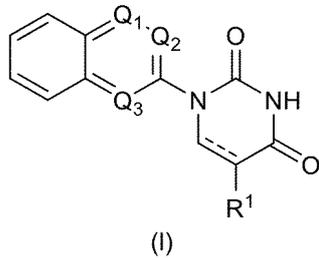
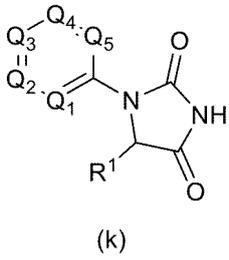
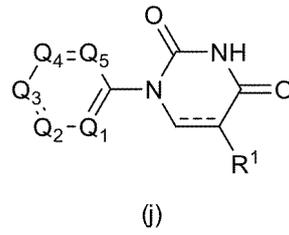
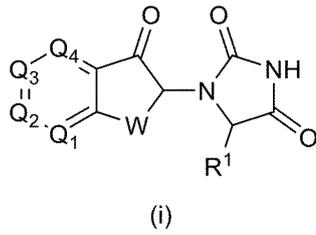
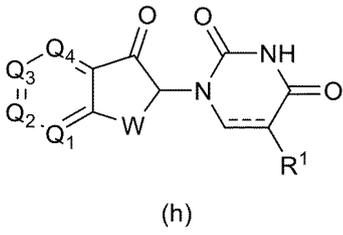
20

【2786】

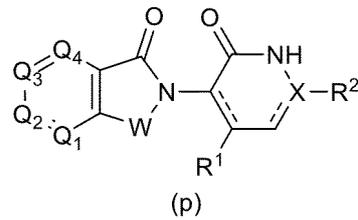
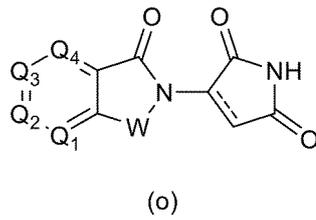
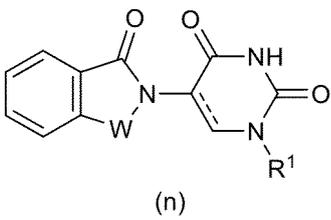
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、CLMは、

【2787】

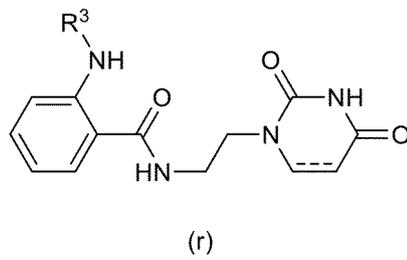
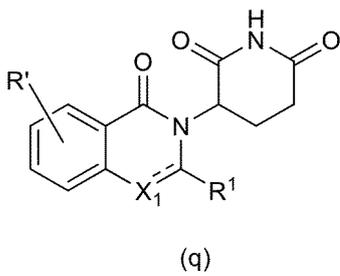
【化902-1】



10



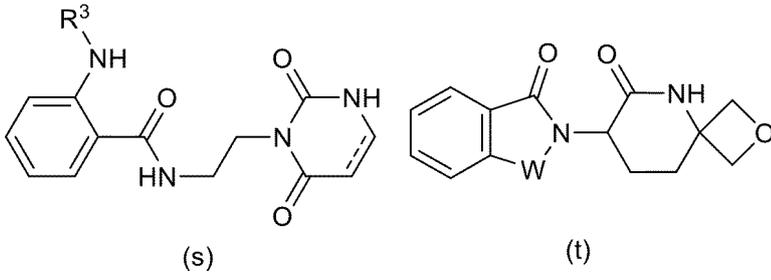
20



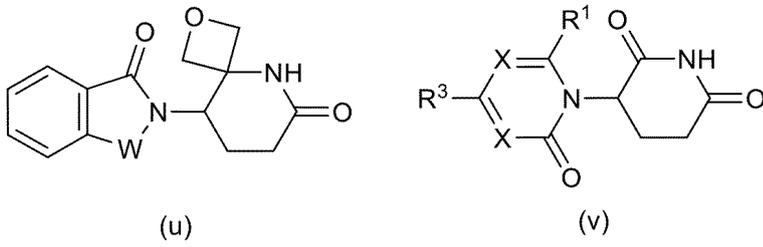
30

【2788】

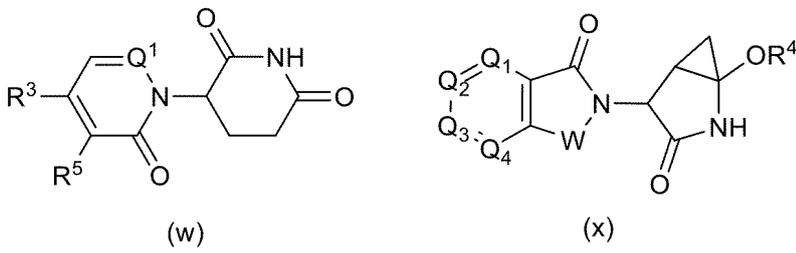
【化 9 0 2 - 2】



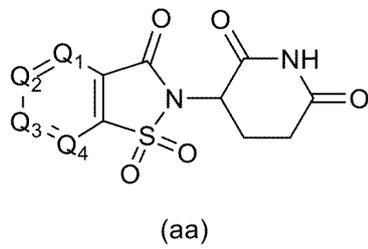
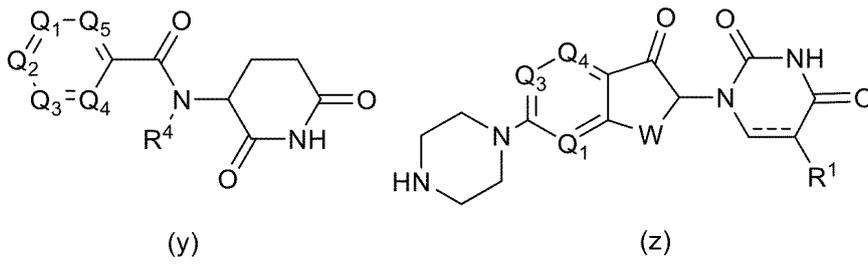
10



20



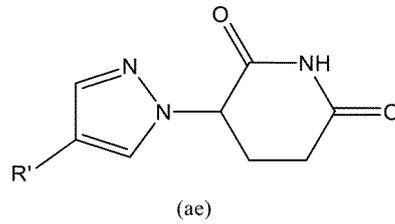
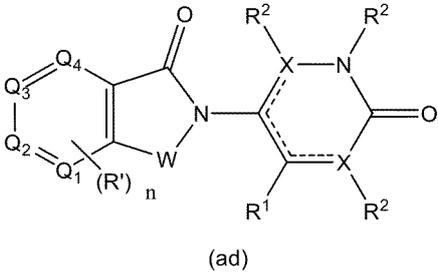
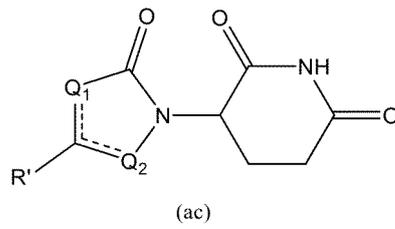
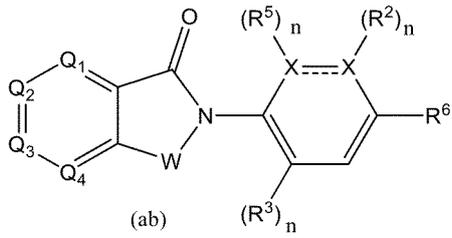
30



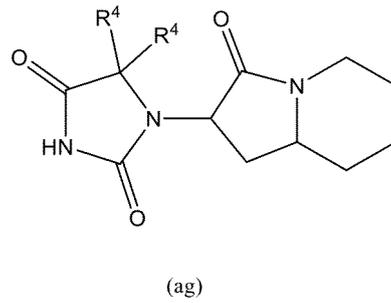
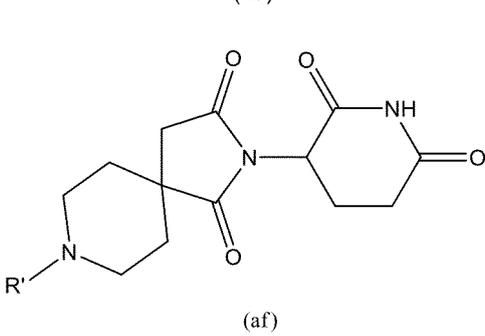
40

【 2 7 8 9 】

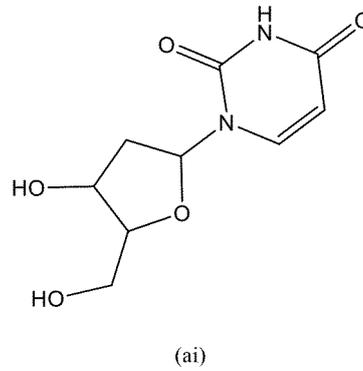
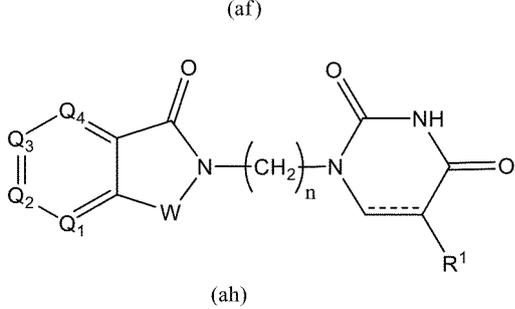
【化902-3】



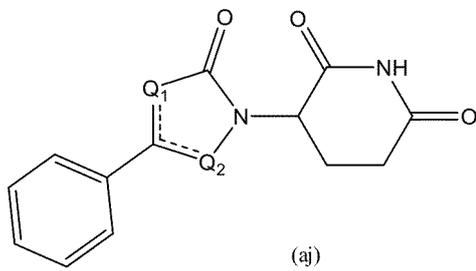
10



20



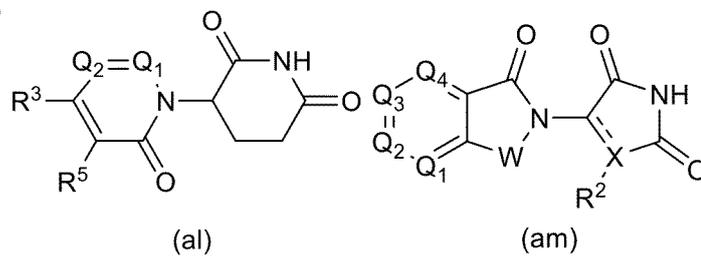
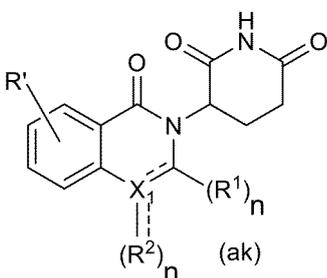
30



【2790】

【化902-4】

40



(am)

【2791】

50

によって表される化学構造を有し、式中、

Wが、独立して、 $\text{CH}_2$ 、CHR、 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{SO}_2$ 、NHおよびN-アルキルから選択され、

$Q_1$ 、 $Q_2$ 、 $Q_3$ 、 $Q_4$ および $Q_5$ は、各々独立して、 $R'$ 、NまたはN-オキシドから独立して選択される基で置換された炭素CまたはNであり、

$R^1$ が、存在しないか、H、OH、CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{C}=\text{O}$ から選択され、

$R^2$ が、存在しないか、H、OH、CN、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル、 $\text{CHF}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、CHO、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ の群から選択され、

$R^3$ が、H、アルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、置換アルキル（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、アルコキシ（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ または $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）から選択され、

$R^4$ が、H、アルキル、置換アルキルから選択され、

$R^5$ および $R^6$ が、各々独立して、H、ハロゲン、 $\text{C}(\text{O})R'$ 、CN、OH、 $\text{CF}_3$ であり、

Xが、C、CH、 $\text{C}=\text{O}$ またはNであり、

$X_1$ は、 $\text{C}=\text{O}$ 、N、CHまたは $\text{CH}_2$ であり、

$R'$ は、H、ハロゲン、アミン、アルキル（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、置換アルキル（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルキル）、アルコキシ（例えば、 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、置換アルコキシ（例えば、置換 $\text{C}_1 - \text{C}_3$ アルコキシル）、 $\text{NR}^2\text{R}^3$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^2$ 、任意に置換されたフェニルから選択され、

nが、0～4であり、

【2792】

【化903】



【2793】

が、単結合または二重結合であり、

前記CLMが、PTM、化学リンカー基(L)、ULM、CLM、 $\text{CLM}'$ 、またはこれらの組み合わせに共有結合する。

【2794】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMが、置換イミダゾリン、置換スピロインドリノン、置換ピロリジン、置換ピペリジノン、置換モルホリノン、置換ピロロピリミジン、置換イミダゾロピリジン、置換チアゾロイミダゾリン、置換ピロロピロリジノンおよび置換イソキノリノンからなる群から選択される化学部分を有する(MDM2)結合部分(MLM)である。

【2795】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、MLMは、

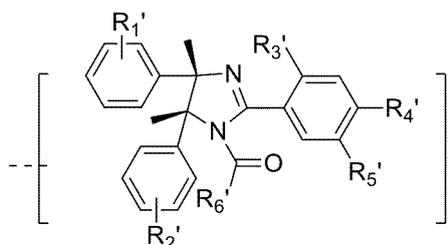
【2796】

10

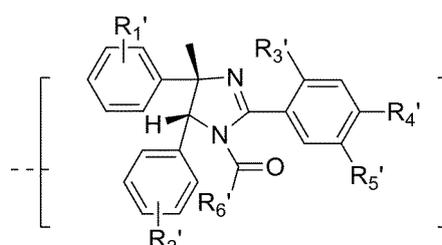
20

30

## 【化904-1】

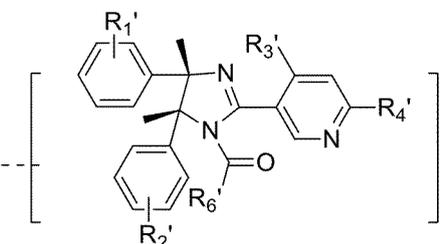


A-1-1

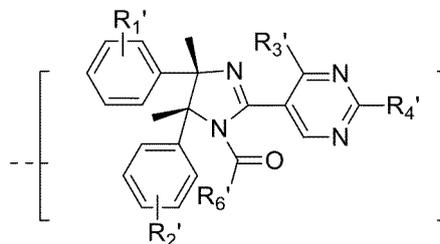


A-1-2

10



A-1-3

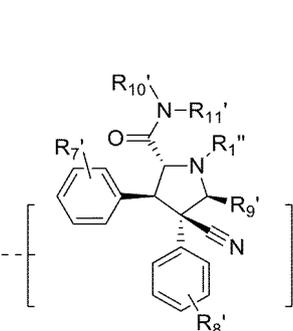


A-1-4

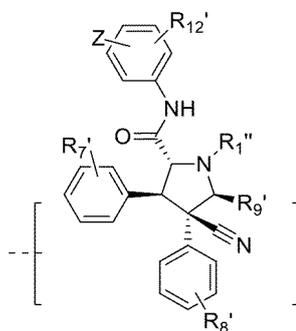
## 【2797】

## 【化904-2】

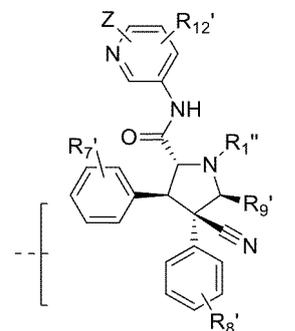
20



A-4-1

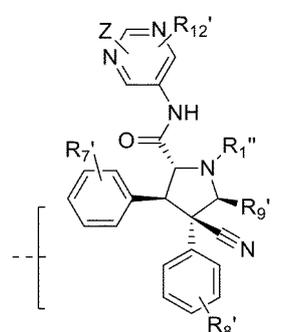


A-4-2

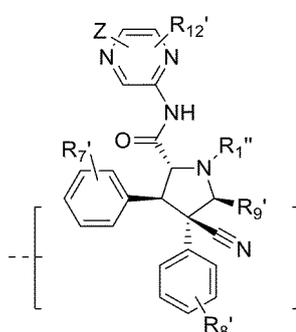


A-4-3

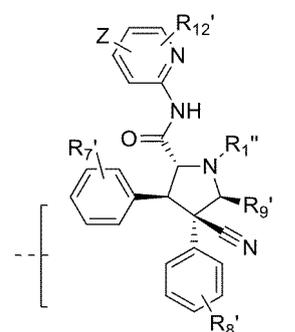
30



A-4-4



A-4-5



A-4-6

40

## 【2798】

から選択され、式中、

式A-1-1からA-1-4（すなわち、A-1-1、A-1-2、A-1-3およびA-1-4）のR<sub>1</sub>、およびR<sub>2</sub>が、独立して、F、Cl、Br、I、アセチレン、CN、CF<sub>3</sub>およびNO<sub>2</sub>からなる群から選択され、

R<sub>3</sub>が、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>および-OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択され、

式A-1-1からA-1-4のR<sub>4</sub>が、H、ハロゲン、-CH<sub>3</sub>、-CF<sub>3</sub>、-OC

50

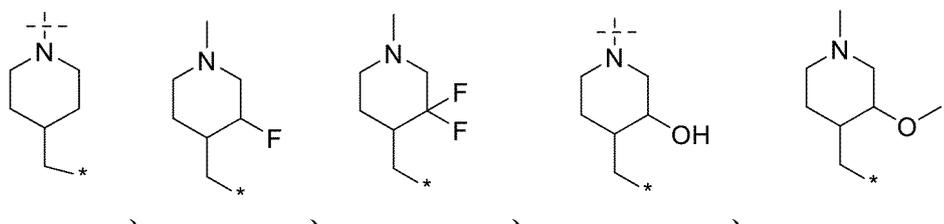
H<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-シクロプロピル、-CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CN、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)CH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)NHCH<sub>3</sub>、-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(O)N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-SCH<sub>3</sub>、-SCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、ピロリジニルおよび4-モルホリニルからなる群から選択され、

式A-1-1からA-1-4のR<sub>5</sub>が、ハロゲン、-シクロプロピル、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、-S(O)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、1-ピロリジニル、-NH<sub>2</sub>、-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>および-NHC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>からなる群から選択され、

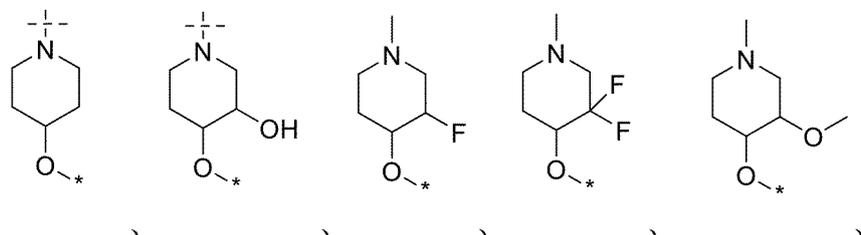
式A-1-1からA-1-4のR<sub>6</sub>が、H、

【2799】

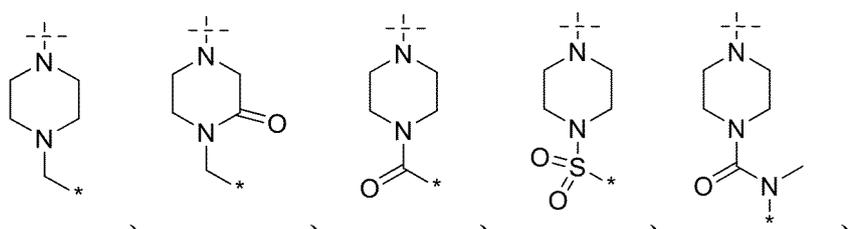
【化905-1】



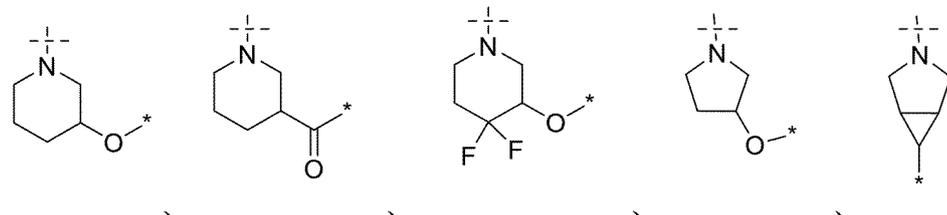
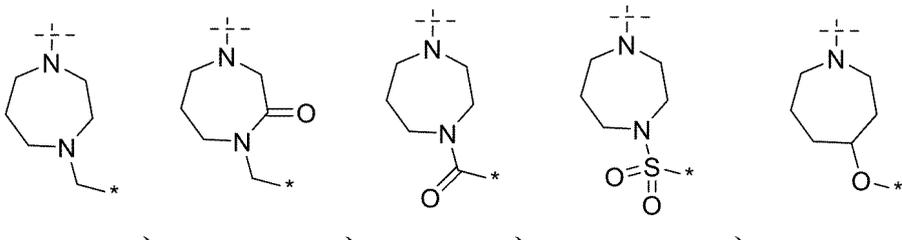
20



30



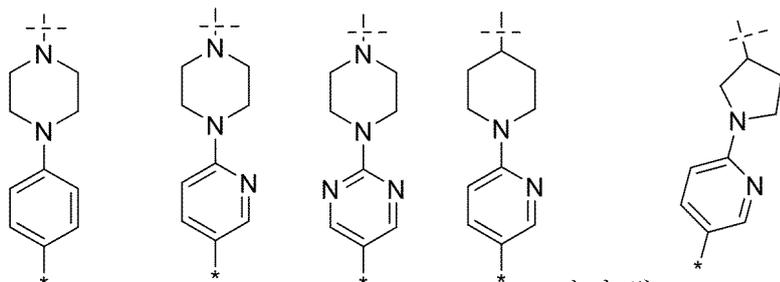
40



【2800】

50

【化905-2】



および

【2801】

10

から選択され、式中、前記リンカーが、R<sub>6</sub>の「\*」またはR<sub>4</sub>の末端原子に結合し

式A-4-1からA-4-6のR<sub>7</sub>が、1つ以上の(例えば、1、2、3、4個の)ハロゲンであり、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>8</sub>は、H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO<sub>2</sub>、エチニル、シクロプロピル、メチル、エチル、イソプロピル、ビニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、-OH、他のC<sub>1-6</sub>アルキル、他のC<sub>1-6</sub>アルケニルおよびC<sub>1-6</sub>アルキニル、一置換、二置換または三置換のものからなる群から選択される1つ以上の基(例えば、1、2、3、または4個の基)であり、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>9</sub>が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニルおよび置換シクロアルケニルからなる群から選択され、

20

式A-4-1からA-4-6のZが、H、-OCH<sub>3</sub>、-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>およびハロゲンからなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>が、各々独立して、H、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SOR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CH(OH)-R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR'、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR'、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR'、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R''、(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OH、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-OR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'COR''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-NR'SO<sub>2</sub>R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOH、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>R'、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COR'、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SONR'R''、(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>m</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-SO<sub>2</sub>NR'R''、アリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-COOHおよびヘテロアリール-アルキル-CO-アルキル-NR'R'' m(前

30

40

50

記アルキルは、OR'で置換されていてもよい)、ならびにヘテロアリール-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ヘテロ環(前記ヘテロ環は、アルキル、ヒドロキシル、COOR'およびCOR'で任意に置換されていてもよい)からなる群から選択され、式中、R'およびR''は、H、アルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、NH<sub>2</sub>、NH(アルキル)、N(アルキル)<sub>2</sub>、オキソ、カルボキシ、シクロアルキルおよびヘテロアリールで置換されたアルキルから選択され、

m、nおよびpが、独立して、0~6であり、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>1,2</sub>は、-O-(アルキル)、-O-(アルキル)-アルコキシ、-C(O)-(アルキル)、-C(OH)-アルキル-アルコキシ、-C(O)-NH-(アルキル)、-C(O)-N-(アルキル)<sub>2</sub>、-S(O)-(アルキル)、S(O)<sub>2</sub>-(アルキル)、-C(O)-(環状アミン)および-O-アリール-(アルキル)、-O-アリール-(アルコキシ)からなる群から選択され、

式A-4-1からA-4-6のR<sub>1</sub>が、H、アルキル、アリール置換アルキル、アロキシ置換アルキル、シクロアルキル、アリール置換シクロアルキルおよびアルコキシ置換シクロアルキルからなる群から選択され、

【2802】

【化906】

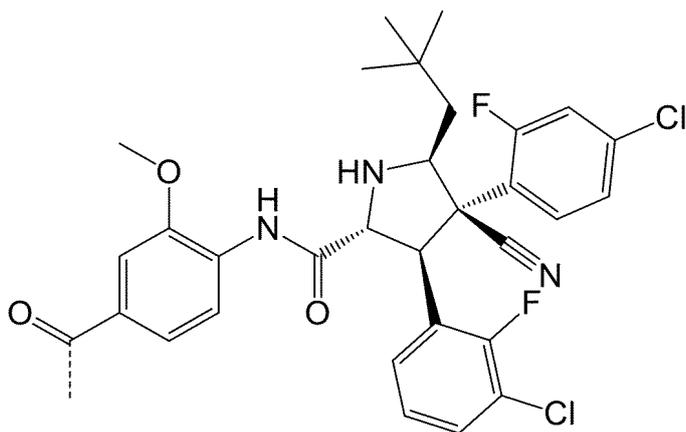
【2803】

が、Lに対する接続を示す。

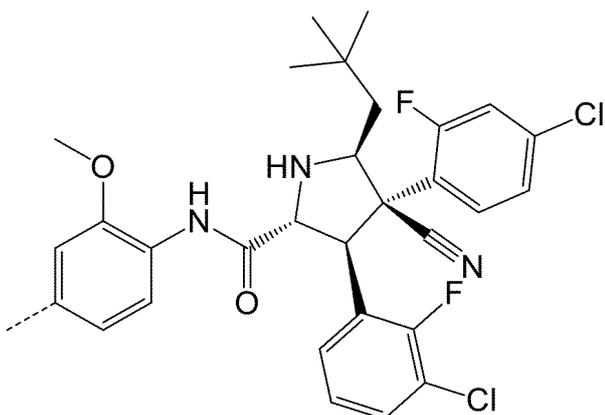
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、MLMは、以下から選択される。

【2804】

【化907】



および



【2805】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、アミノ酸アラニン(

A)、バリン(V)、プロリン(P)およびイソロイシン(I)またはそれらの非天然模倣物を含むIAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分(ILM)である。

【2806】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ULMは、AVPIテトラペプチドフラグメントまたはその誘導体を含むIAP E3ユビキチンリガーゼ結合部分(ILM)である。

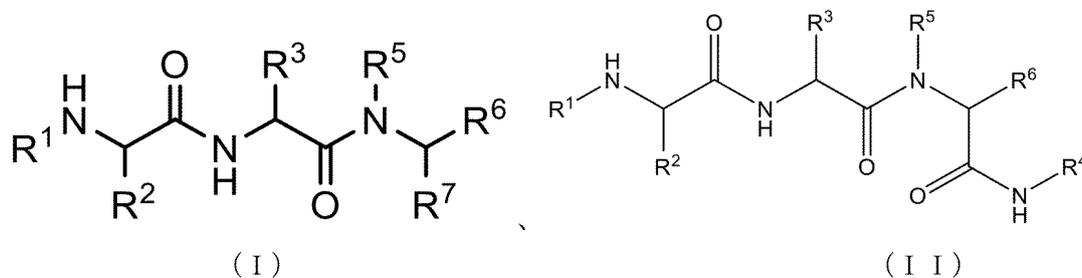
【2807】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ILMは、式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)：

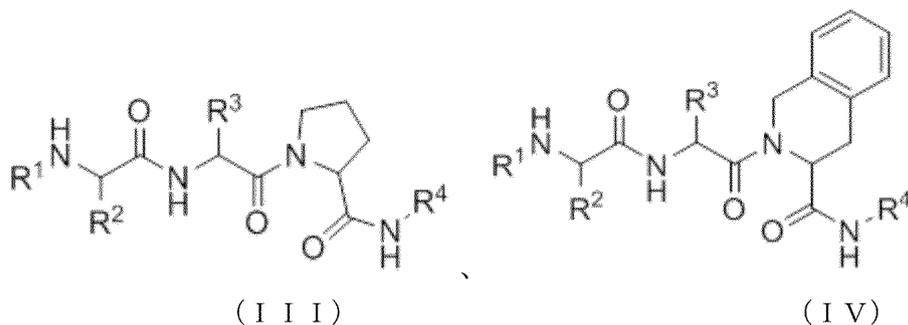
【2808】

10

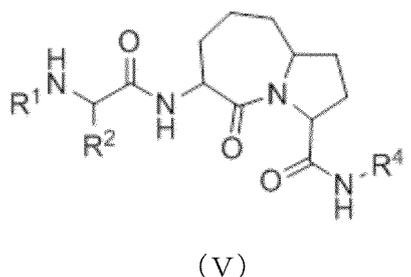
【化908】



20



30



【2809】

によって表される化学構造からなる群から選択され、式中、

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)のR<sup>1</sup>が、Hまたはアルキルから選択され、

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)のR<sup>2</sup>が、Hまたはアルキルから選択され、

40

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)のR<sup>3</sup>が、H、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルから選択され、

式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が、独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキルから選択され、またはより好ましくは、式(I)、(II)、(III)、(IV)および(V)のR<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>が一緒になってピロリジン環またはペリリジン環を形成し、さらに任意に1~2個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル環に縮合し、それらの各々を、別のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル環にさらに縮合してもよく、

50

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $R^3$  および  $R^5$  が一緒になって、任意に 1 ~ 2 個のシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環にさらに縮合する 5 ~ 8 員環を形成してもよく、

式 (I)、(II)、(III)、(IV) および (V) の  $R^7$  が、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリール、アリール -  $C(O) - R^4$ 、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリール -  $C(O) - R^4$ 、ヘテロアリール -  $R^4$ 、ヘテロアリール - ナフタレン、ヘテロアリールアルキルまたは -  $C(O)NH - R^4$  から選択され、各々 1 つが、ハロゲン、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、シアノ、(ヘテロ)シクロアルキル、アリール、(ヘテロ)アリール、-  $C(O)NH - R^4$  または -  $C(O) - R^4$  から選択される 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換され、

10

$R^4$  が、上述の 1 ~ 3 個の置換基でさらに任意に置換された、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、アリールまたは二環アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール (例えば、二環ヘテロアリール)、ヘテロアリールアルキルから選択される。

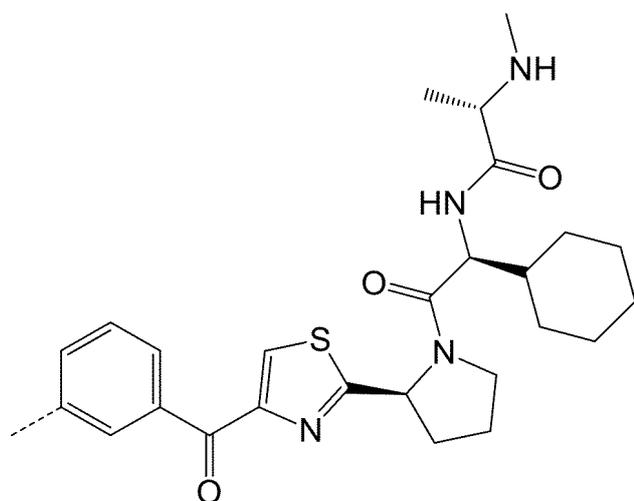
【2810】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、ILMは、

【2811】

【化909-1】

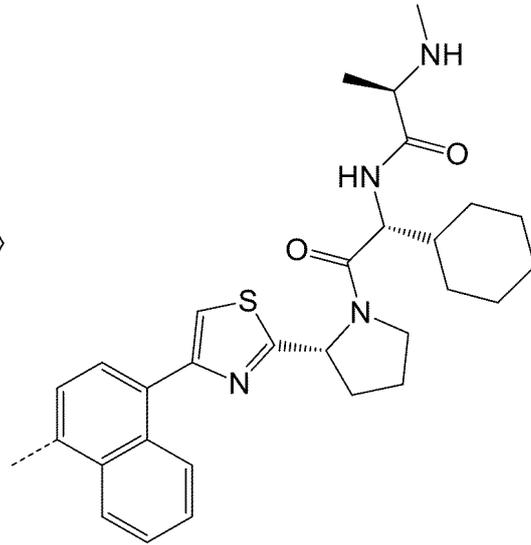
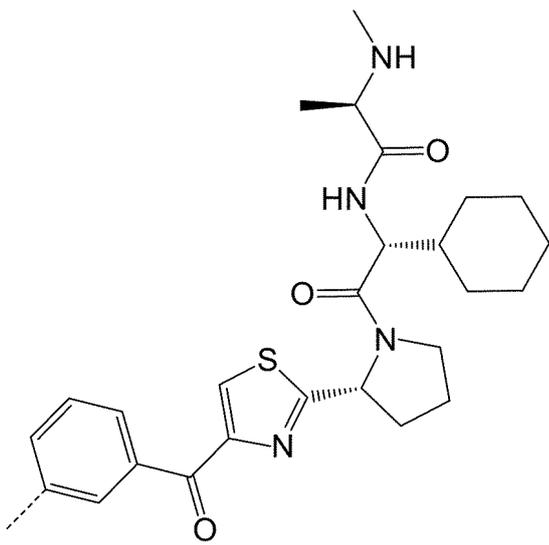
20



30

【2812】

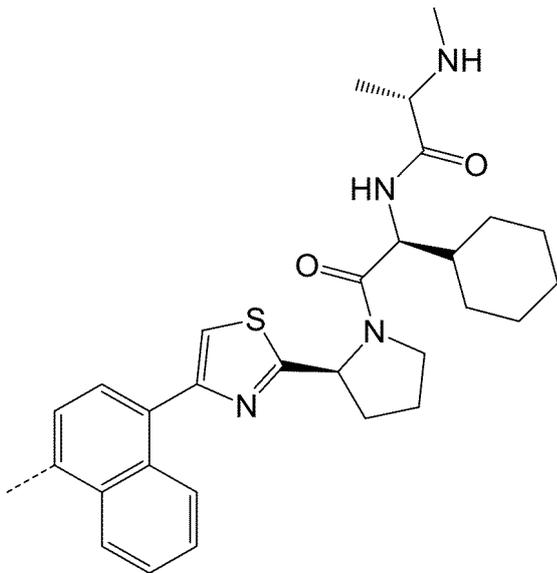
【化909-2】



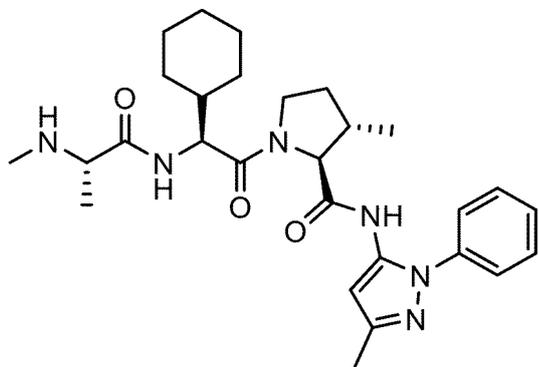
10

20

30

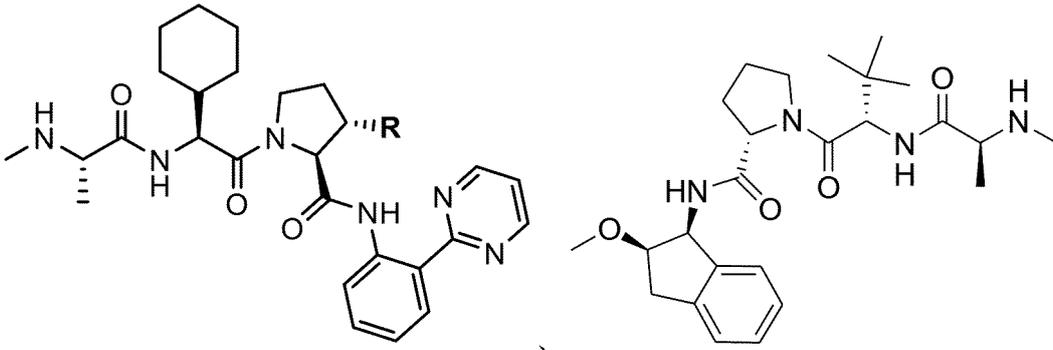


40

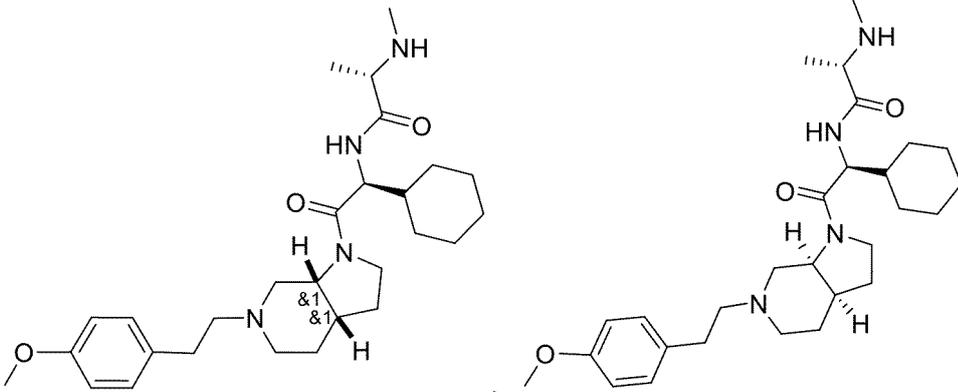


【2813】

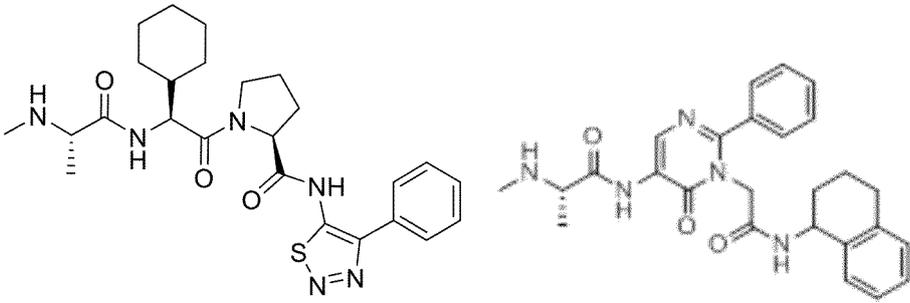
【化 9 0 9 - 3】



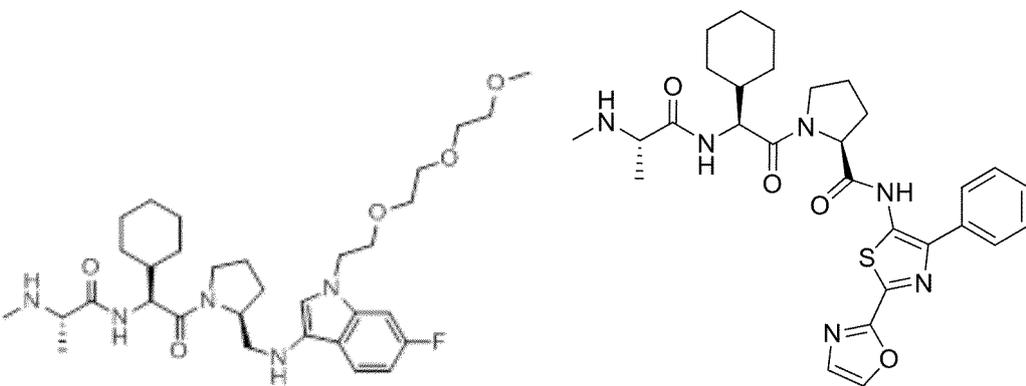
10



20



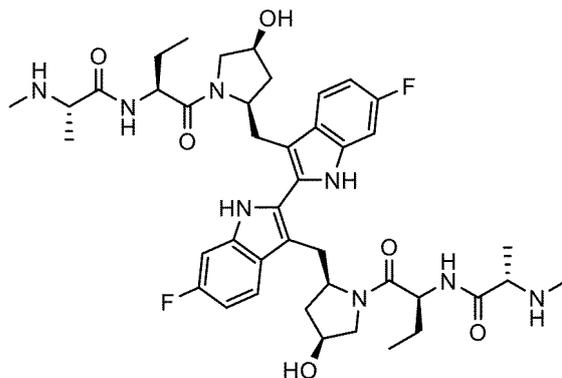
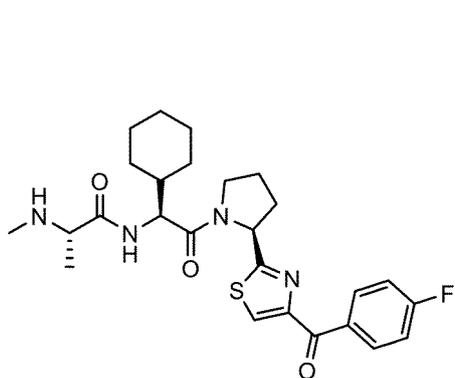
30



40

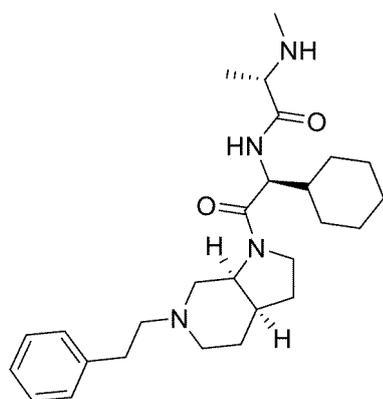
【 2 8 1 4】

## 【化909-4】



および

10

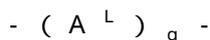


20

## 【2815】

からなる群から選択される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、式：



によって表される化学構造単位を含み、

式中、

$-(A^L)_q-$  が、ULM、PTMのうち少なくとも1つ、または両方に接続した基であり、

qが、1以上の整数であり、

各 $A^L$ は、独立して、結合、 $CR^{L1}R^{L2}$ 、O、S、SO、 $SO_2$ 、 $NR^{L3}$ 、 $SO_2NR^{L3}$ 、 $SONR^{L3}$ 、 $CONR^{L3}$ 、 $NR^{L3}CONR^{L4}$ 、 $NR^{L3}SO_2NR^{L4}$ 、CO、 $CR^{L1}=CR^{L2}$ 、C-C、 $SiR^{L1}R^{L2}$ 、 $P(O)R^{L1}$ 、 $P(O)OR^{L1}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$ 、 $NR^{L3}C(=NCN)$ 、 $NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$ 、0~6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換された $C_{3-11}$ シクロアルキル、0~6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換された $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、0~6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換されたアリール、0~6個の $R^{L1}$ および/または $R^{L2}$ 基で任意に置換されたCヘテロアリールからなる群から選択され、式中、 $R^{L1}$ または $R^{L2}$ が、各々独立して、他の基に任意に連結して、0~4個の $R^{L5}$ 基で任意に置換された、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル部分を形成し、

$R^{L1}$ 、 $R^{L2}$ 、 $R^{L3}$ 、 $R^{L4}$ および $R^{L5}$ は、各々独立して、H、ハロ、 $C_{1-8}$ アルキル、 $OC_{1-8}$ アルキル、 $SC_{1-8}$ アルキル、 $NHC_{1-8}$ アルキル、 $N(C_{1-8}$ アルキル)<sub>2</sub>、 $C_{3-11}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、 $C_{3-11}$ ヘテロシクリル、 $OC_{1-8}$ シクロアルキル、 $SC_{1-8}$ シクロアルキル、 $NHC_{1-8}$ シクロアルキル、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)<sub>2</sub>、 $N(C_{1-8}$ シクロアルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、OH、NH<sub>2</sub>、SH、 $SO_2C_{1-8}$ アルキル、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)( $C_{1-8}$ アルキル)、 $P(O)(OC_{1-8}$ アルキル)<sub>2</sub>、C-C- $C_{1-8}$

30

40

50

$C_8$  アルキル、 $CCH$ 、 $CH=CH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $C$  ( $C_{1-8}$  アルキル) =  $CH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $C$  ( $C_{1-8}$  アルキル) =  $C$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $Si$  ( $OH$ ) $_3$ 、 $Si$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_3$ 、 $Si$  ( $OH$ ) ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $CO$   $C_{1-8}$  アルキル、 $CO_2H$ 、ハロゲン、 $CN$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $NO_2$ 、 $SF_5$ 、 $SO_2NHC_{1-8}$  アルキル、 $SO_2N$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $SONHC_{1-8}$  アルキル、 $SON$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $CONHC_{1-8}$  アルキル、 $CON$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $N$  ( $C_{1-8}$  アルキル)  $CONH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $N$  ( $C_{1-8}$  アルキル)  $CON$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHCONH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $NHCON$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N$  ( $C_{1-8}$  アルキル)  $SO_2NH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $N$  ( $C_{1-8}$  アルキル)  $SO_2N$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH$  ( $C_{1-8}$  アルキル)、 $NHSO_2N$  ( $C_{1-8}$  アルキル) $_2$ 、 $NHSO_2NH_2$  である。

【2816】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー (L) は、任意に置換された  $C_1 \sim C_{50}$  アルキル (例えば、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、 $C_6$ 、 $C_7$ 、 $C_8$ 、 $C_9$ 、 $C_{10}$ 、 $C_{11}$ 、 $C_{12}$ 、 $C_{13}$ 、 $C_{14}$ 、 $C_{15}$ 、 $C_{16}$ 、 $C_{17}$ 、 $C_{18}$ 、 $C_{19}$ 、 $C_{20}$ 、 $C_{21}$ 、 $C_{22}$ 、 $C_{23}$ 、 $C_{24}$ 、 $C_{25}$ 、 $C_{26}$ 、 $C_{27}$ 、 $C_{28}$ 、 $C_{29}$ 、 $C_{30}$ 、 $C_{31}$ 、 $C_{32}$ 、 $C_{33}$ 、 $C_{34}$ 、 $C_{35}$ 、 $C_{36}$ 、 $C_{37}$ 、 $C_{38}$ 、 $C_{39}$ 、 $C_{40}$ 、 $C_{41}$ 、 $C_{42}$ 、 $C_{43}$ 、 $C_{44}$ 、 $C_{45}$ 、 $C_{46}$ 、 $C_{47}$ 、 $C_{48}$ 、 $C_{49}$  または  $C_{50}$  アルキル) を含み、各炭素が、(1) 適切な数の水素、置換、または価数を完全にするためにその両方を有する N、S、P または Si 原子から選択されるヘテロ原子、(2) 任意に置換されたシクロアルキルまたは二環シクロアルキル、(3) 任意に置換されたヘテロシクロアルキルまたは二環ヘテロシクロアルキル、(4) 任意に置換されたアリール、二環アリール、または (5) 任意に置換されたヘテロアリールまたは二環ヘテロアリールで任意に置換されており、但し、ヘテロ原子 - ヘテロ原子結合が存在しない (例えば、ヘテロ原子が共有結合しておらず、または隣接して位置していない)。

【2817】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー (L) の単位  $A^L$  は、

- $N(R) - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - OCH_2 -$ 、
- $O - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - OCH_2 -$ 、
- $O - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - O -$ 、
- $N(R) - (CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - O -$ 、
- $(CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - O -$ 、
- $(CH_2)_m - O(CH_2)_n - O(CH_2)_o - O(CH_2)_p - O(CH_2)_q - O(CH_2)_r - OCH_2 -$ 、

【2818】

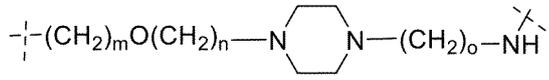
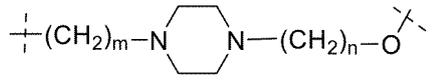
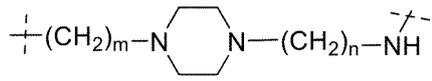
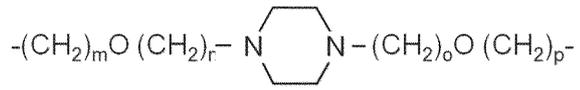
10

20

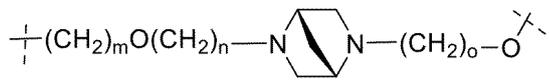
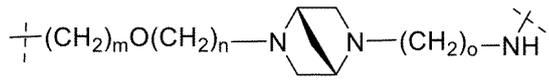
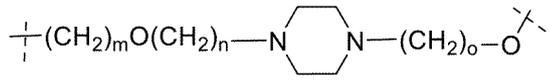
30

40

【化 9 1 0 - 1】



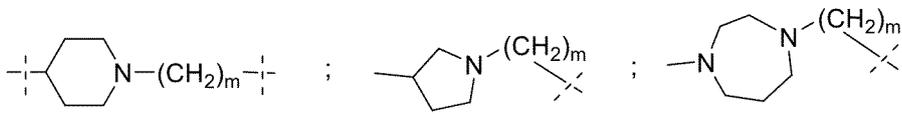
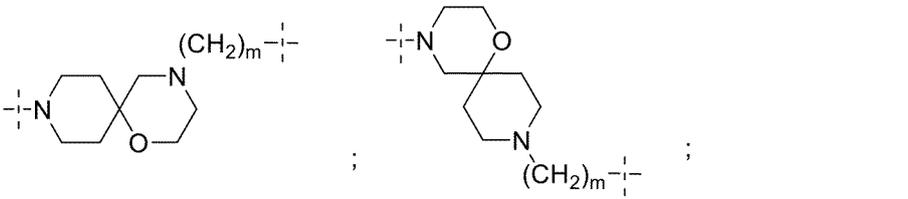
10



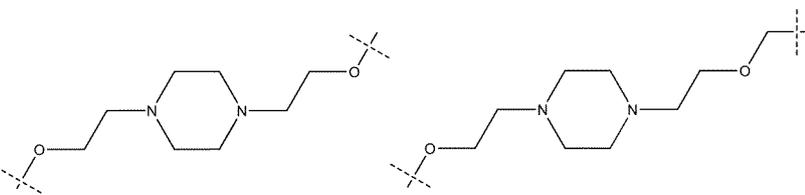
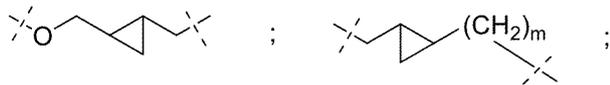
【 2 8 1 9 】

20

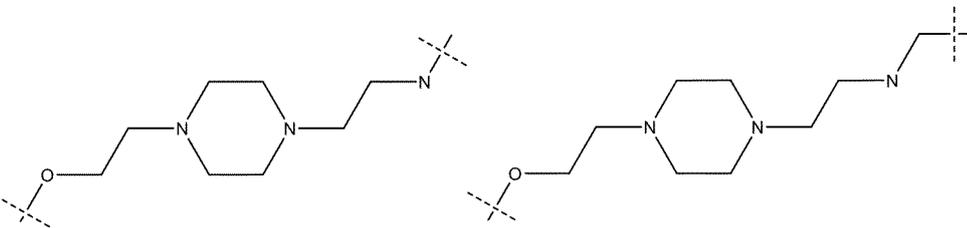
【化 9 1 0 - 2】



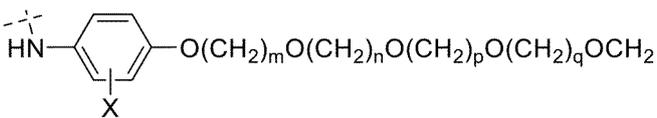
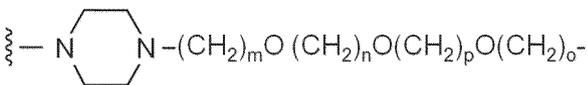
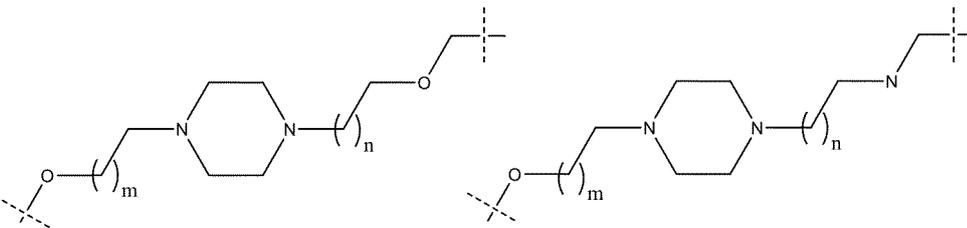
10



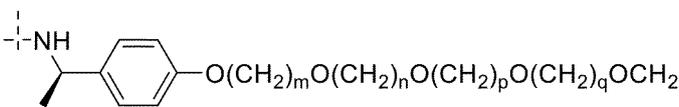
20



30

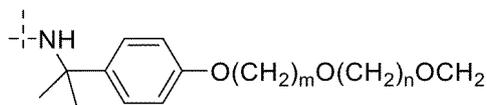
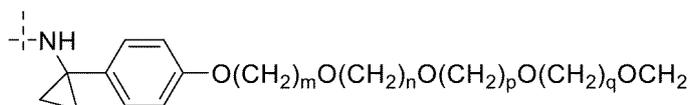
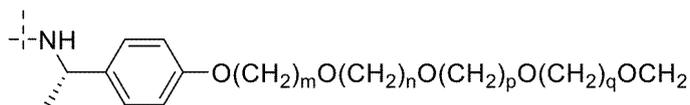


40

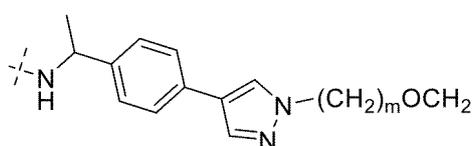
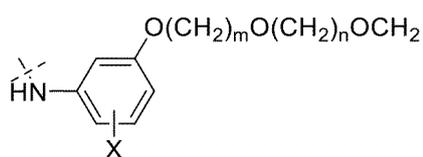


【 2 8 2 0 】

## 【化 9 1 0 - 3】



10



20

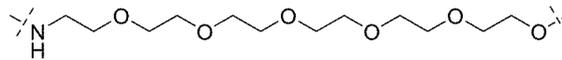
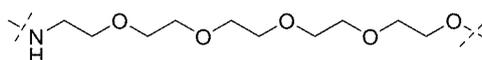
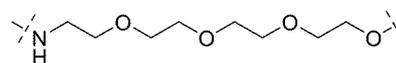
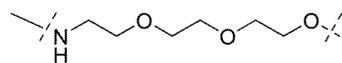
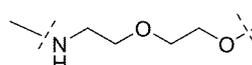
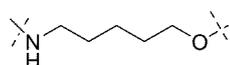
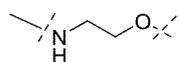
## 【 2 8 2 1】

からなる群から選択される一般構造によって表される基を含み、式中、各  $m$ 、 $n$ 、 $o$ 、 $p$ 、 $q$  および  $r$  が、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19 または 20 であり、但し、数がゼロの場合、N - O 結合または O - O 結合は存在せず、R が、H、メチルおよびエチルの群から選択され、X が、H および F、

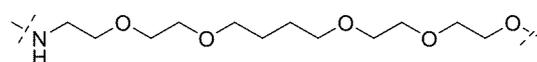
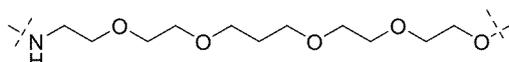
## 【 2 8 2 2】

## 【化 9 1 1 - 1】

30

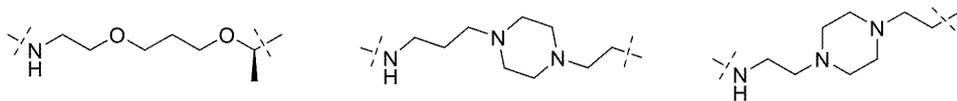
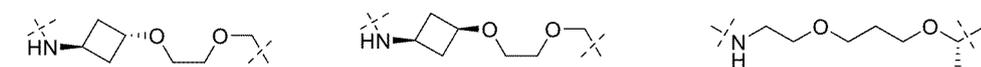
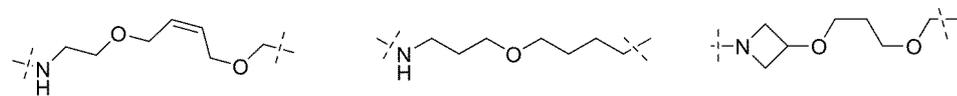
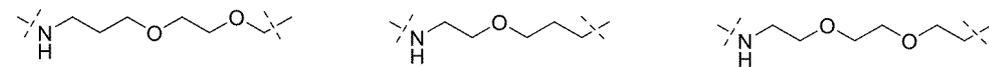
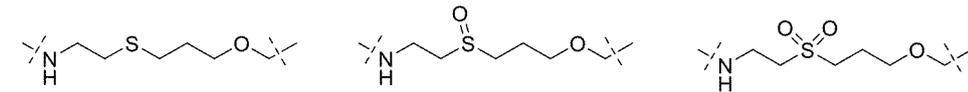
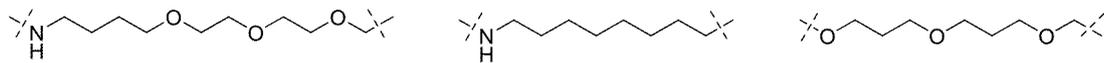
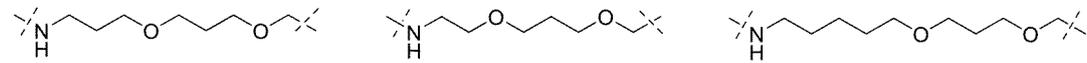
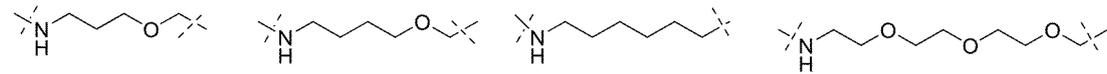
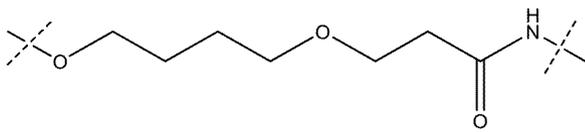
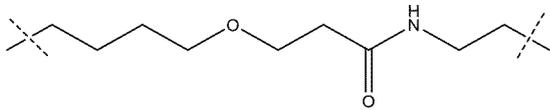
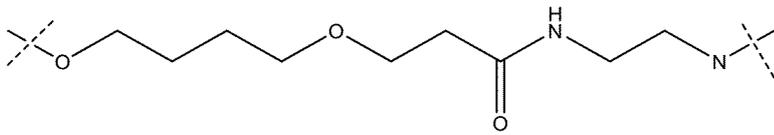
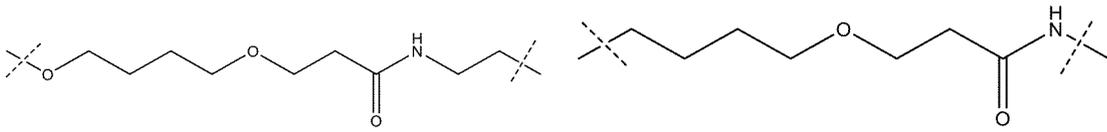


40



## 【 2 8 2 3】

【化 9 1 1 - 2】



【 2 8 2 4 】

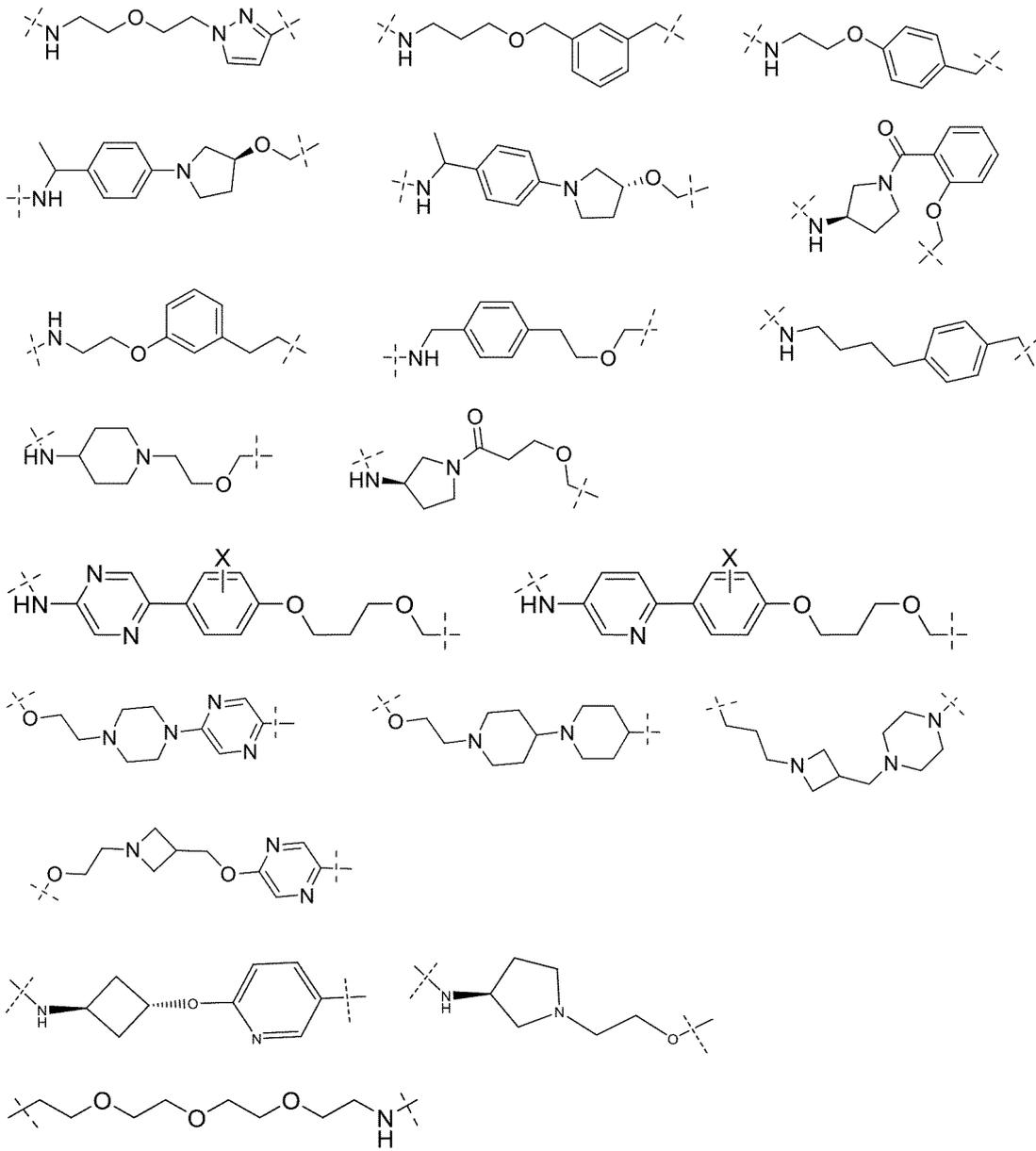
10

20

30

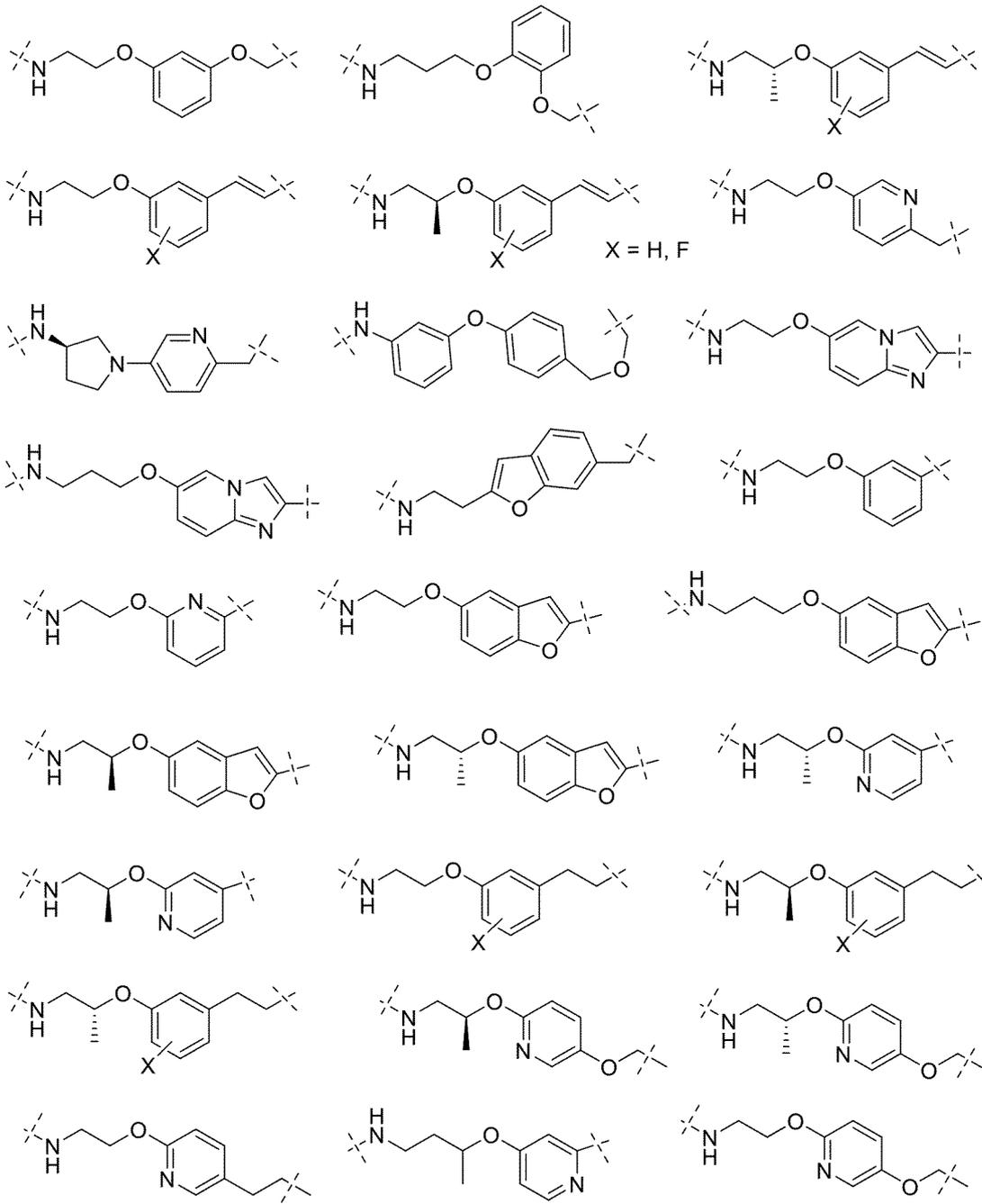
40

【化 9 1 1 - 3】



【 2 8 2 5 】

【化 9 1 1 - 4】



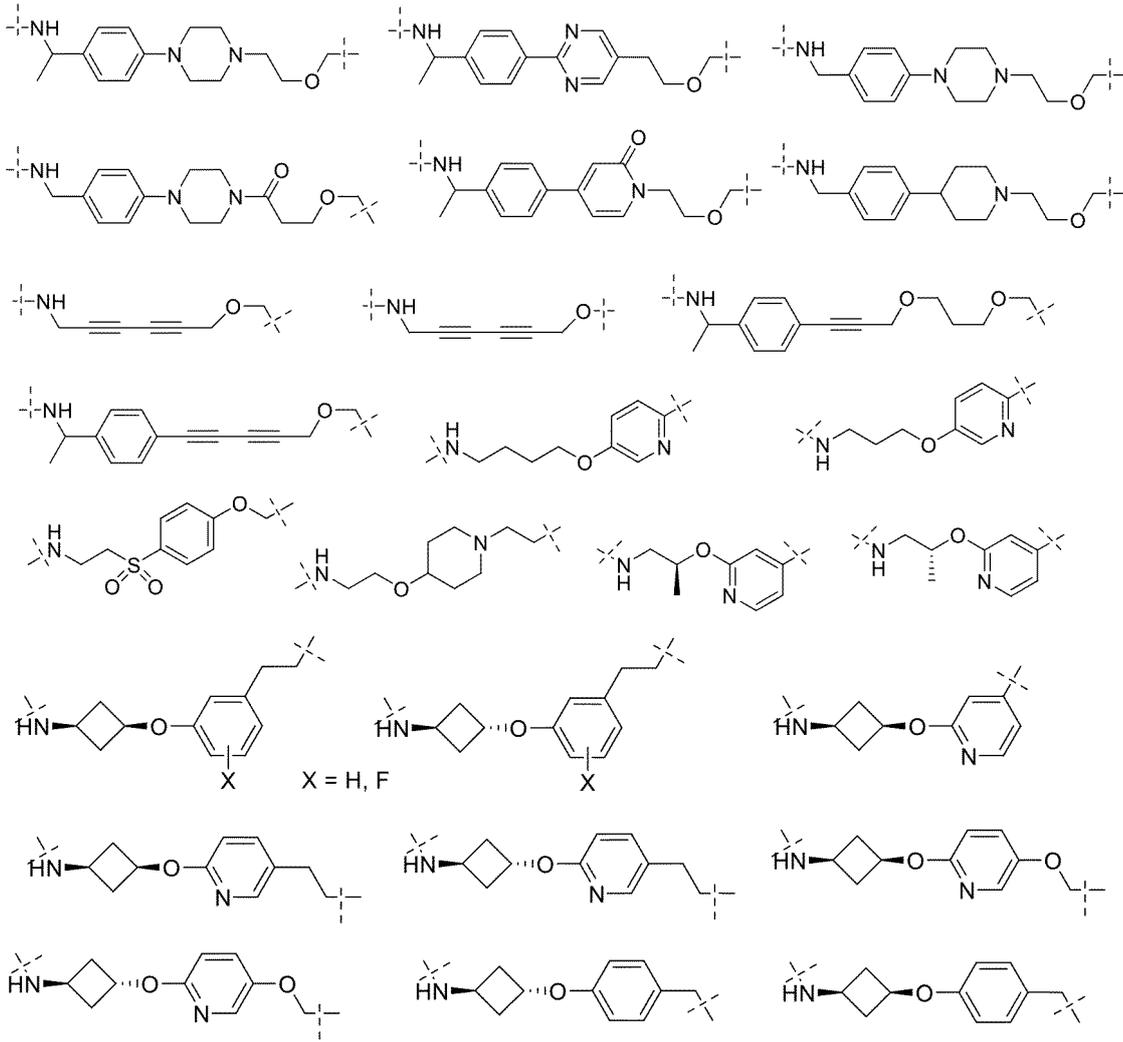
10

20

30

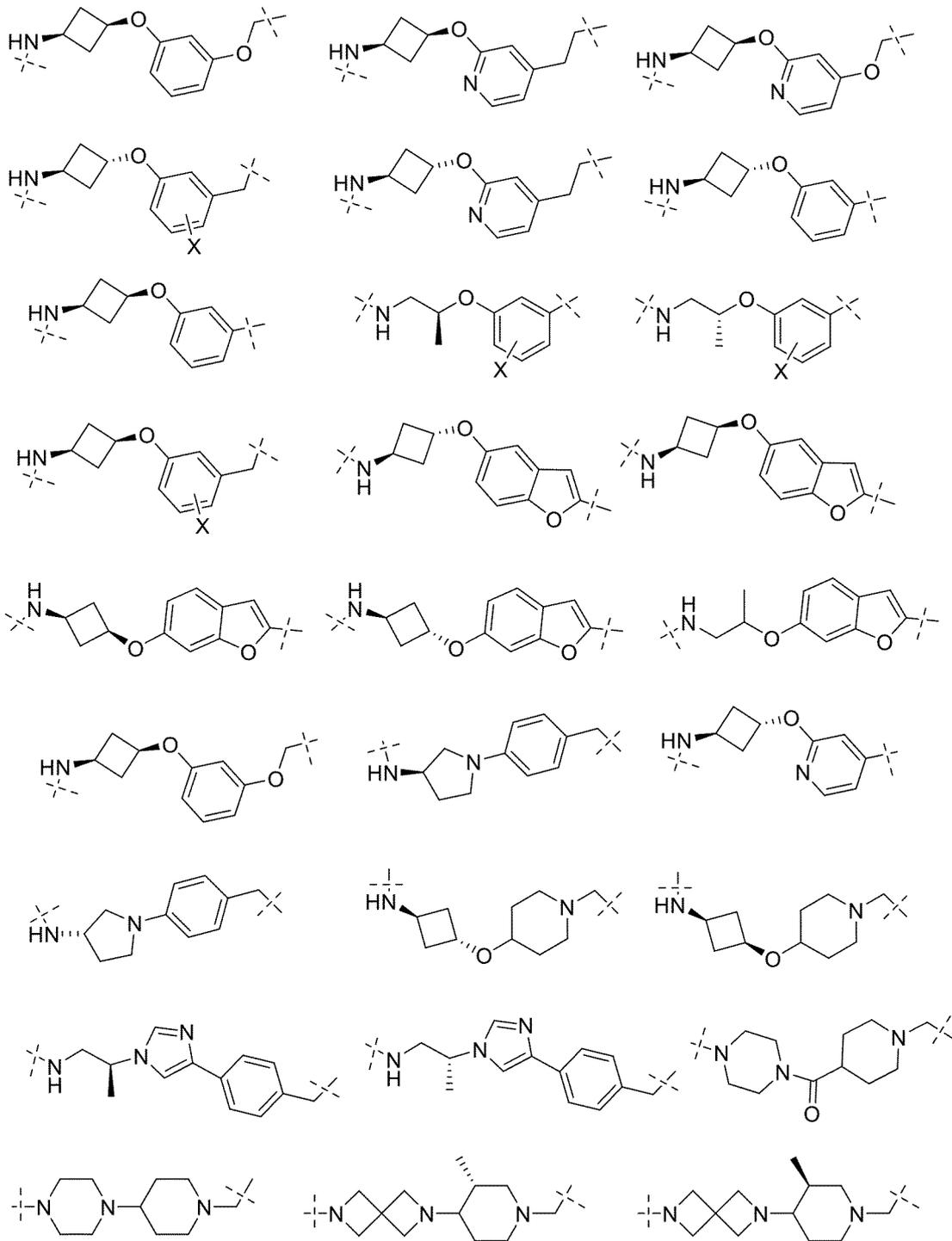
【 2 8 2 6 】

【化 9 1 1 - 5】



【 2 8 2 7 】

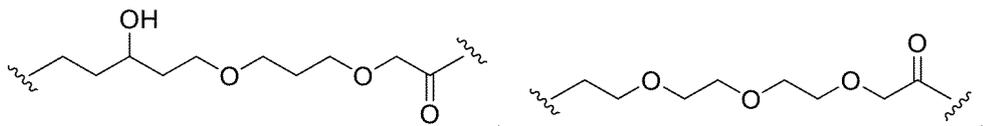
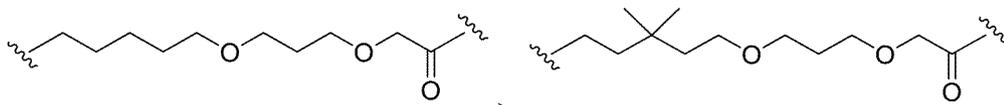
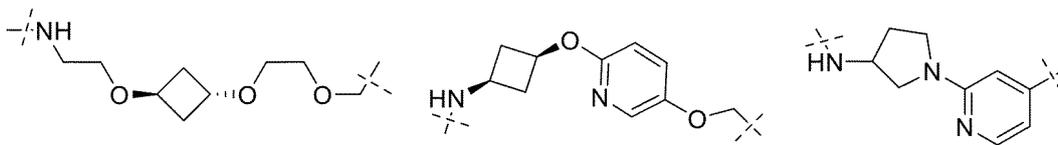
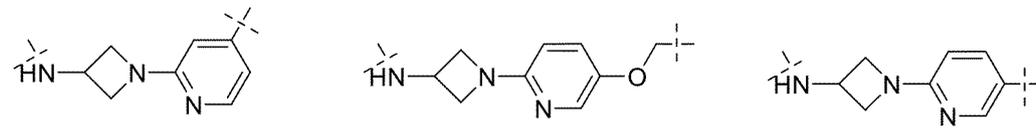
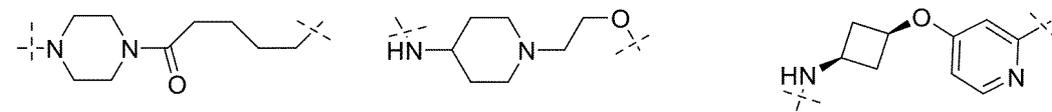
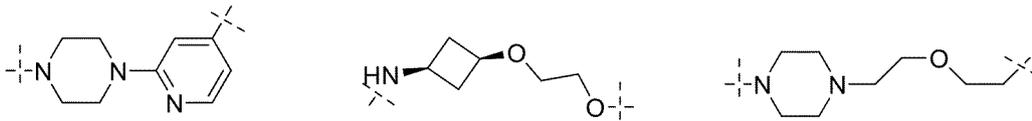
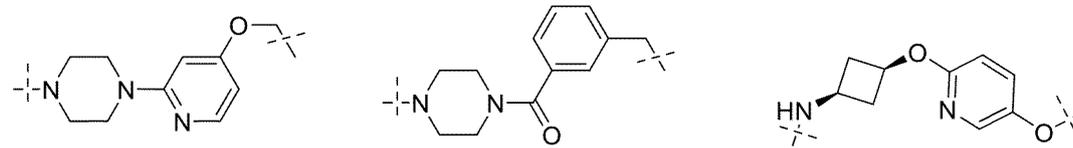
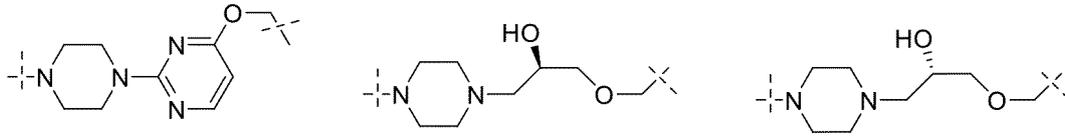
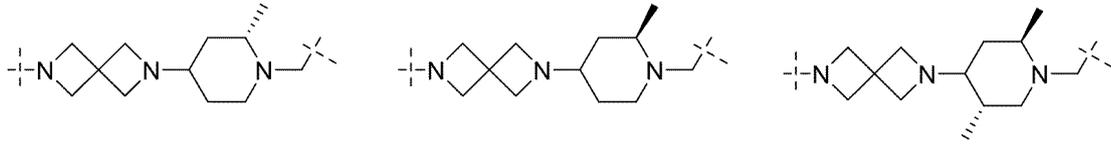
【化 9 1 1 - 6】



【 2 8 2 8 】

40

【化 9 1 1 - 7】



10

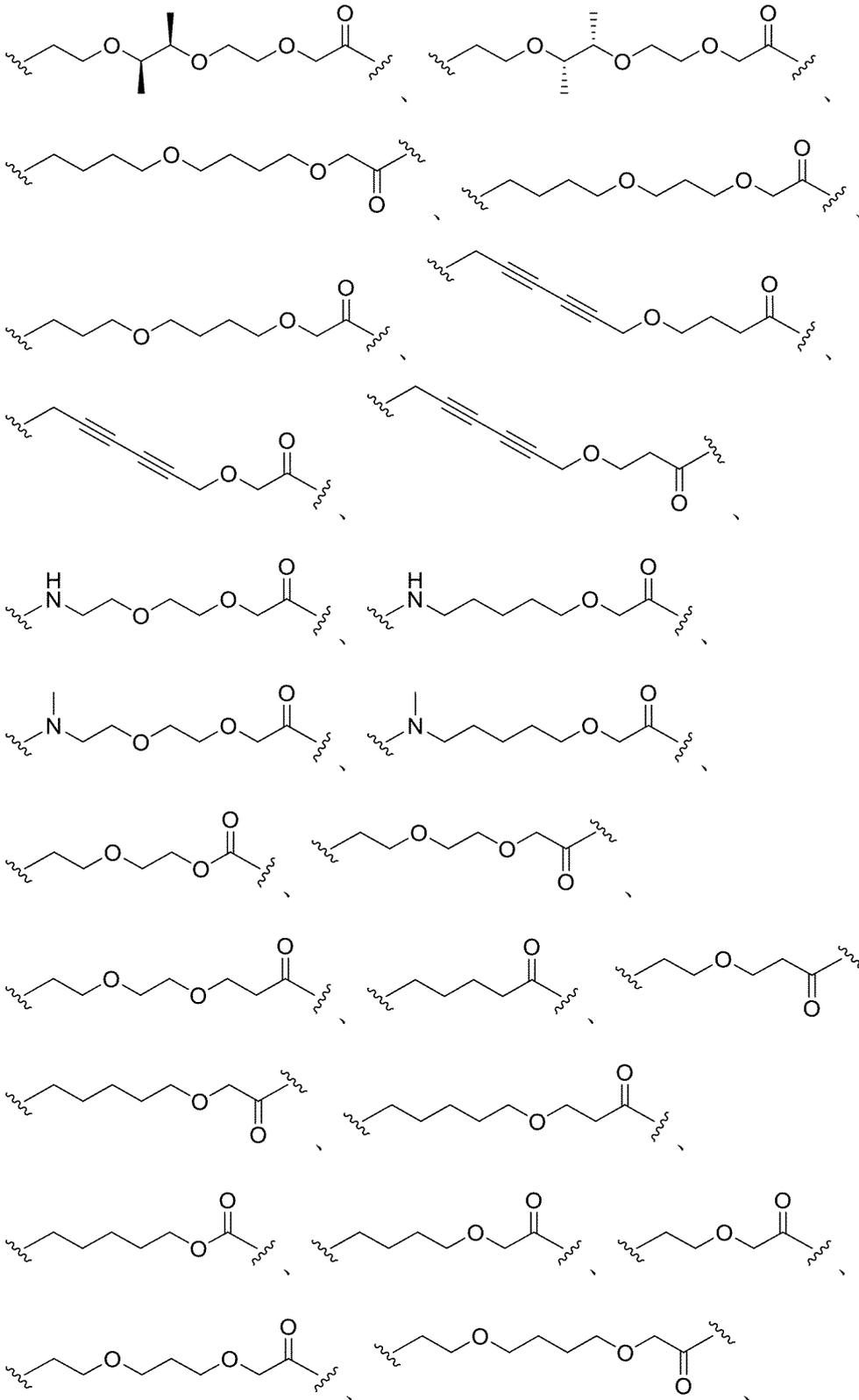
20

30

40

【 2 8 2 9 】

【化 9 1 1 - 8】



10

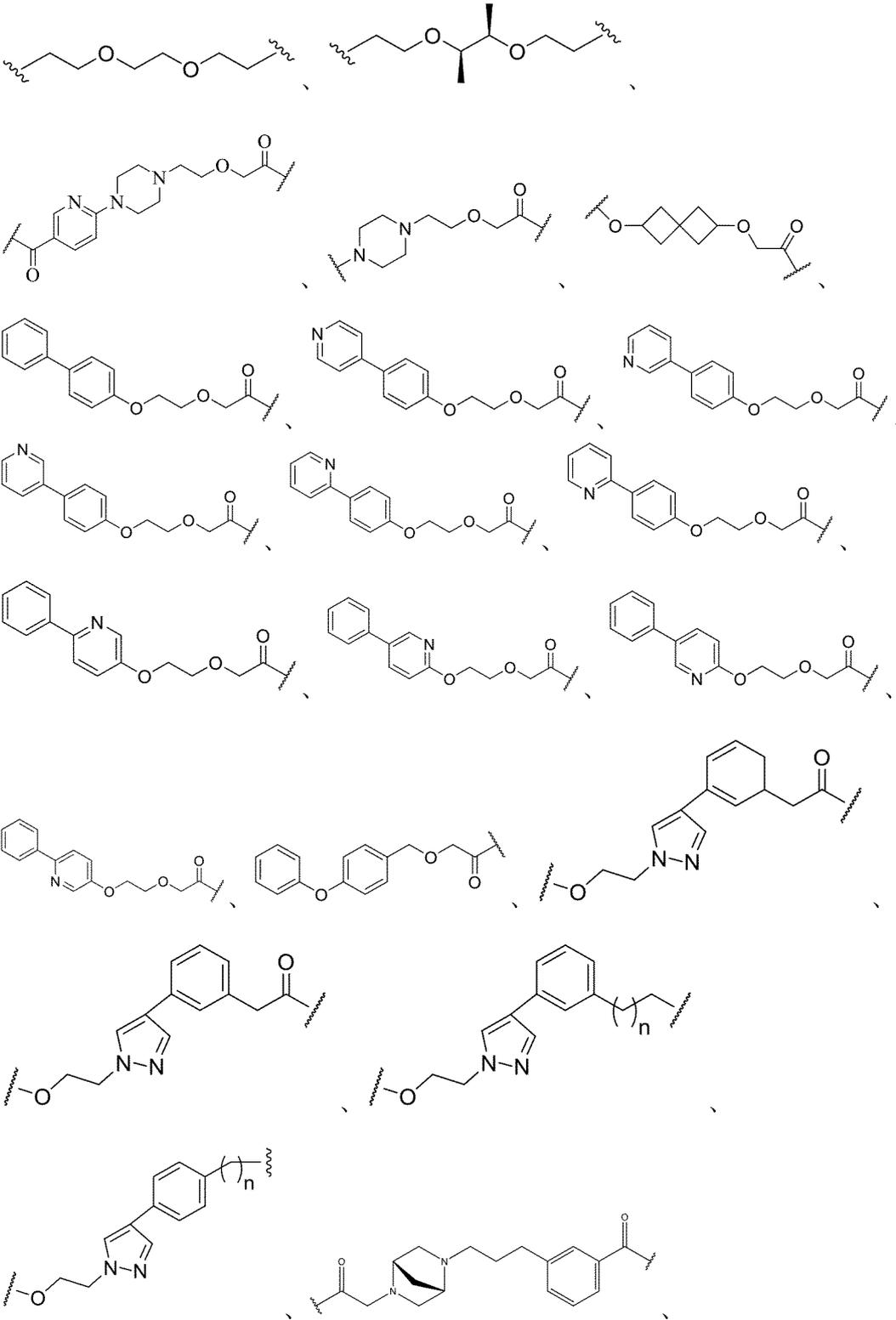
20

30

40

【 2 8 3 0 】

【化 9 1 1 - 9】



10

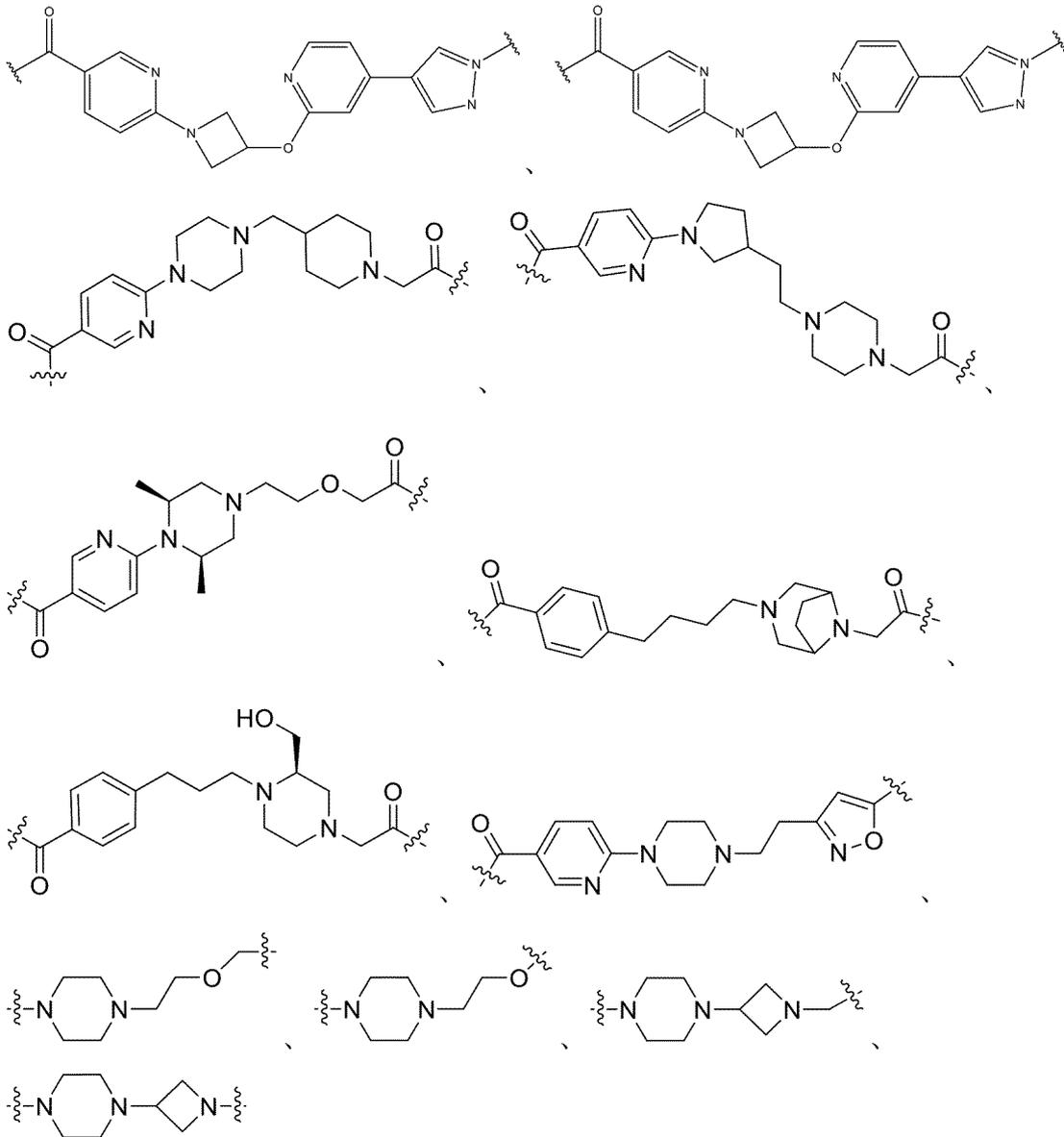
20

30

40

【 2 8 3 1 】

【化911-10】



10

20

30

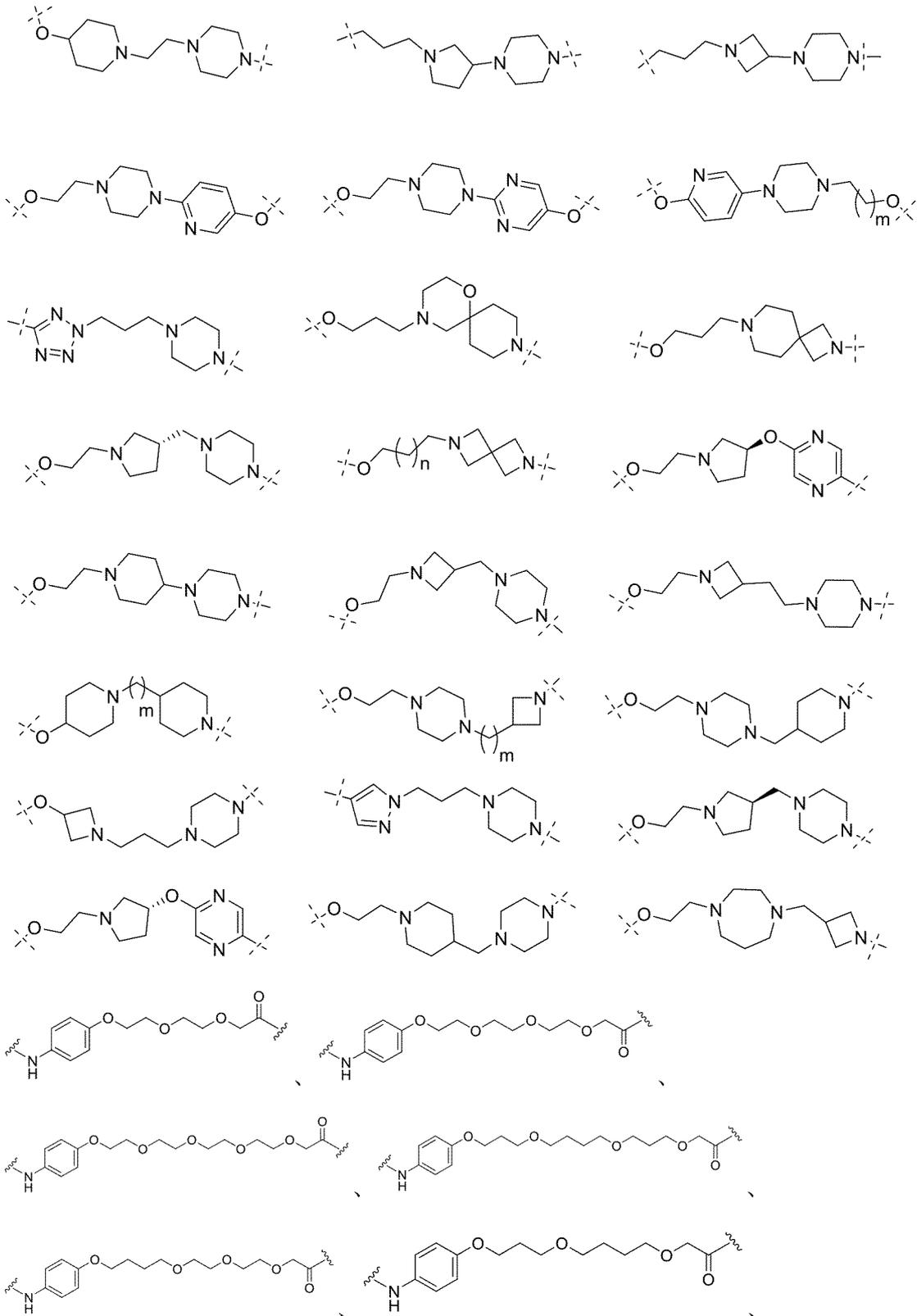
【2832】

の群から選択される。

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)の単位A<sup>L</sup>は、

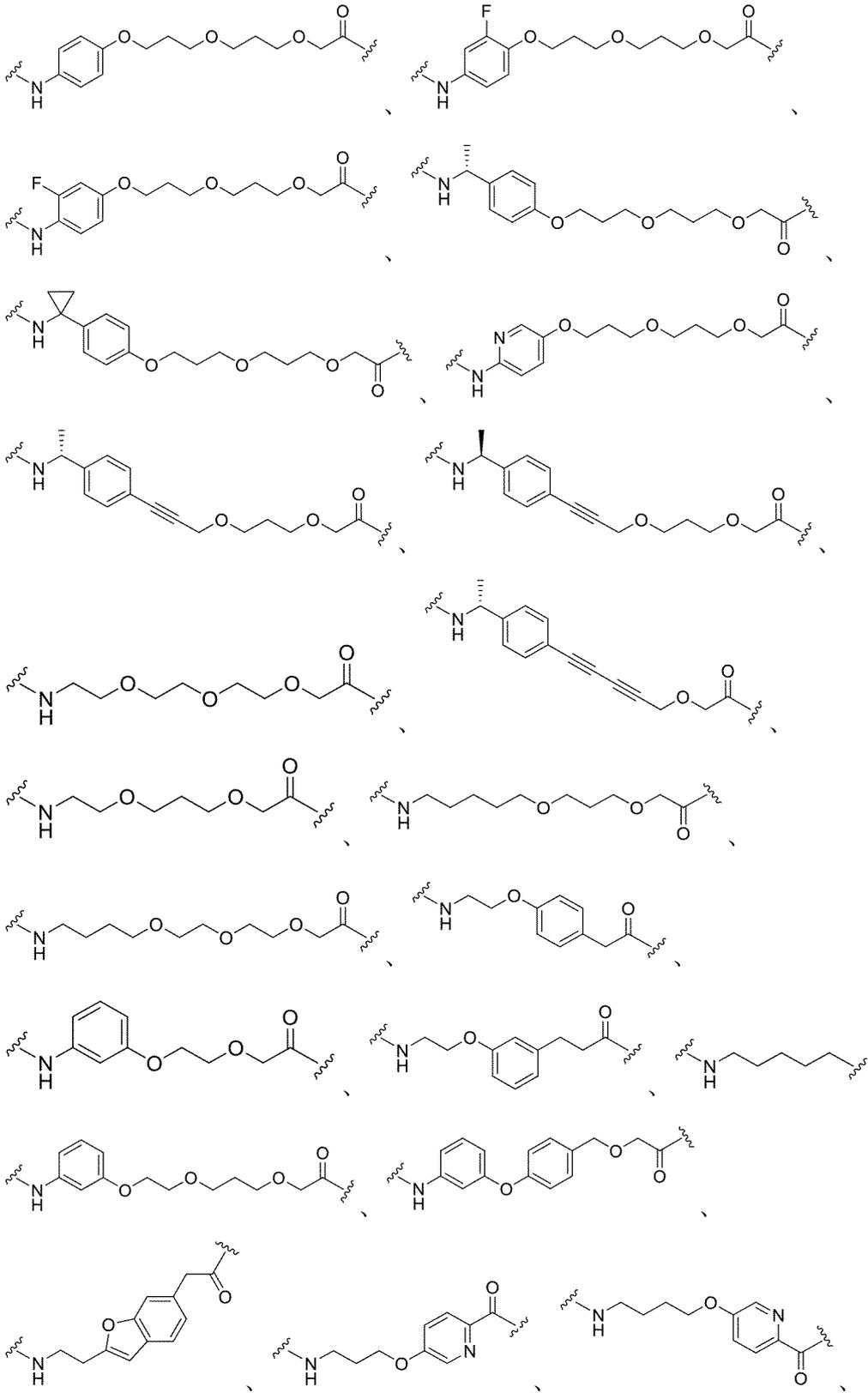
【2833】

【化 9 1 2 - 1】



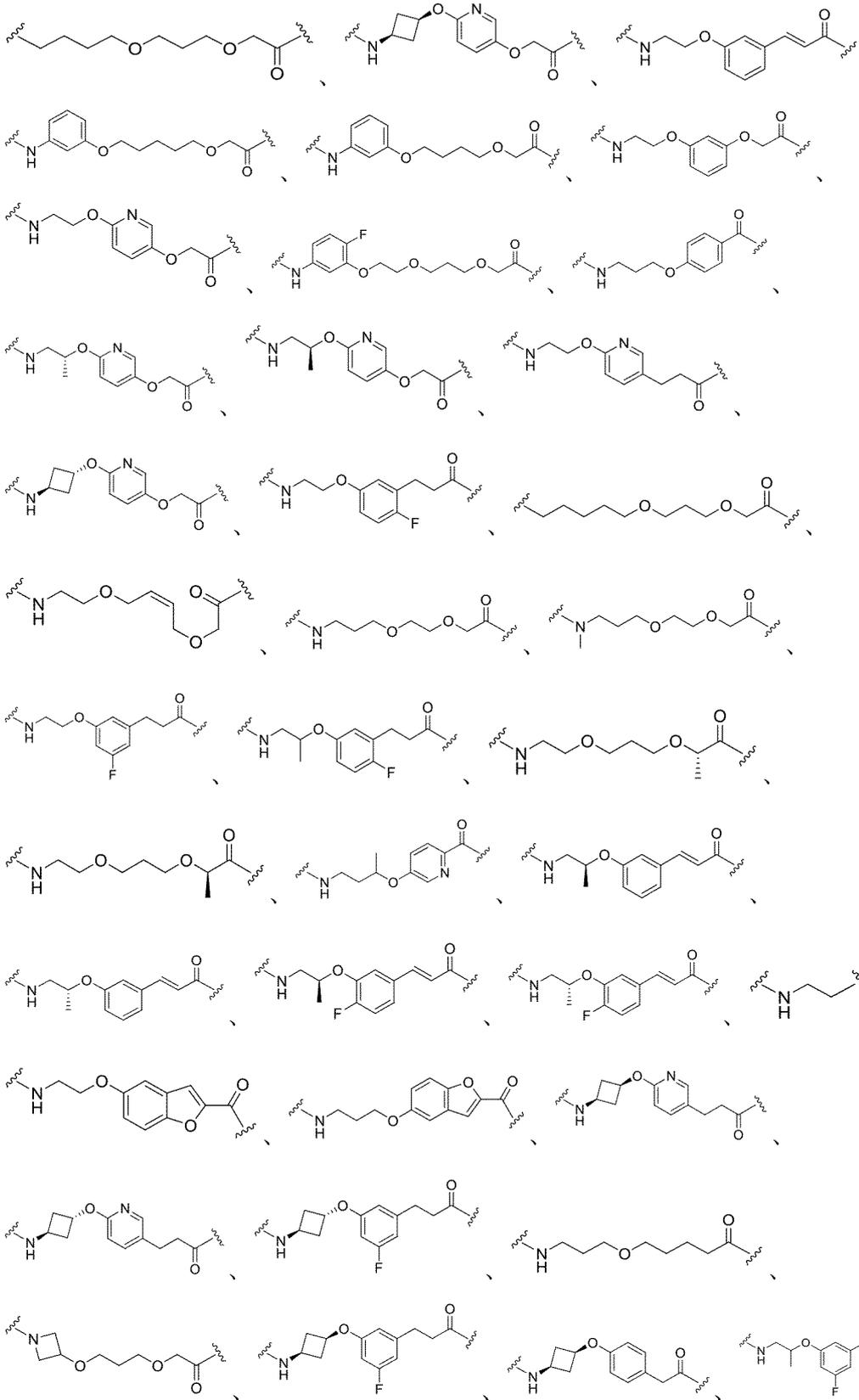
【 2 8 3 4 】

【化 9 1 2 - 2】



【 2 8 3 5 】

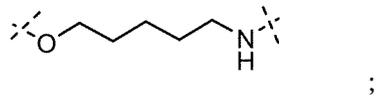
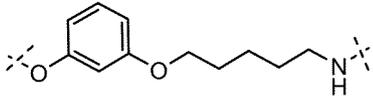
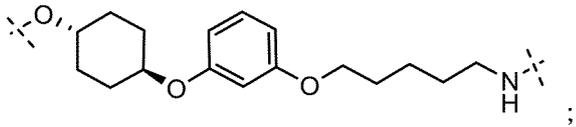
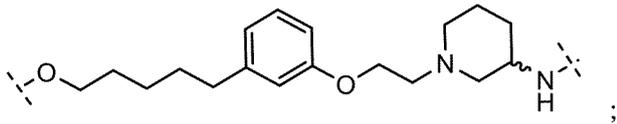
【化 9 1 2 - 3】



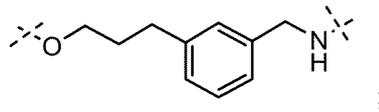
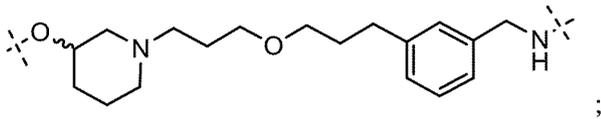
【 2 8 3 6 】



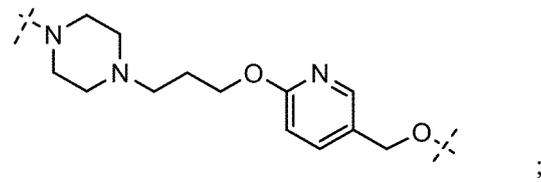
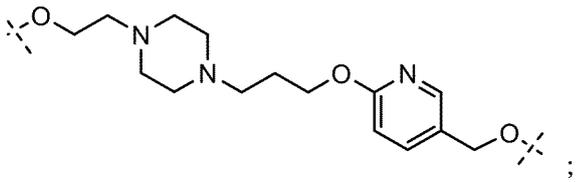
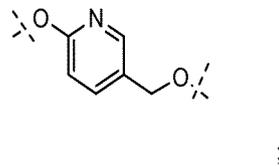
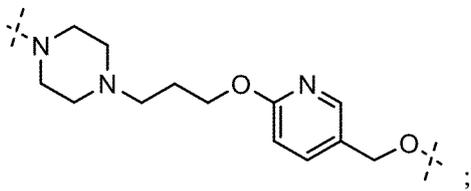
【化 9 1 3 - 2】



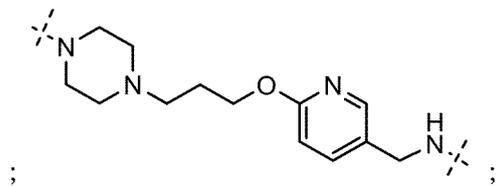
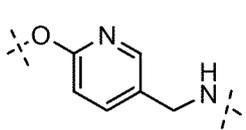
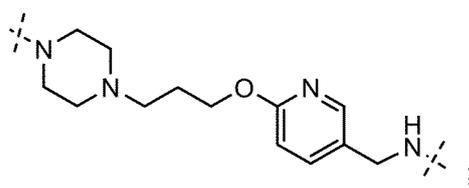
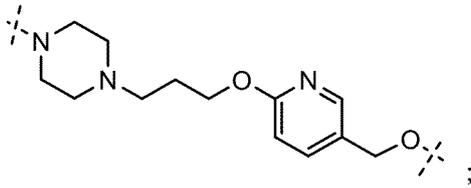
10



20



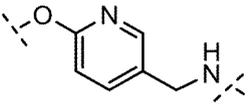
30



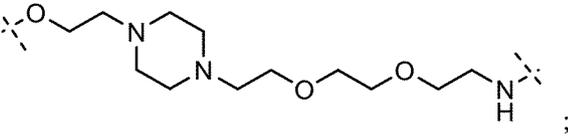
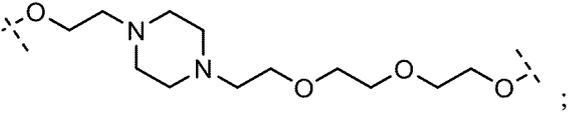
40

【 2 8 4 1 】

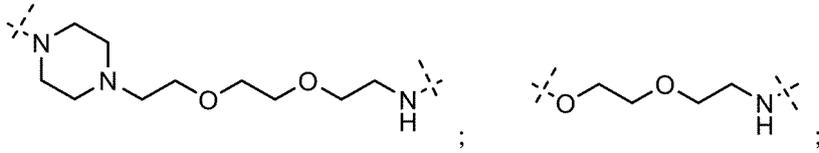
【化 9 1 3 - 3】



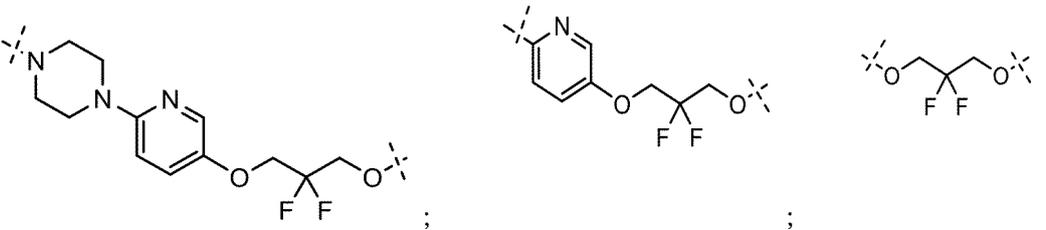
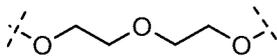
;



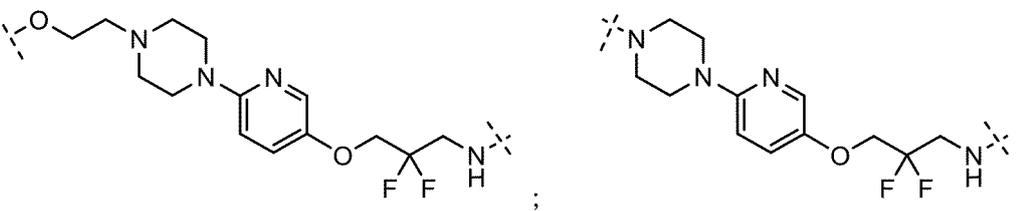
10



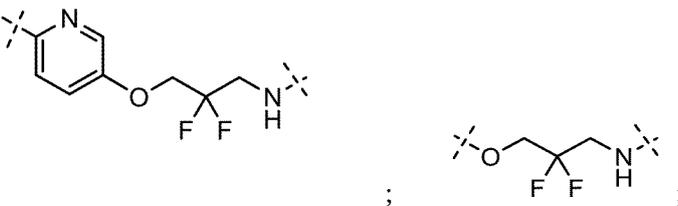
20



30

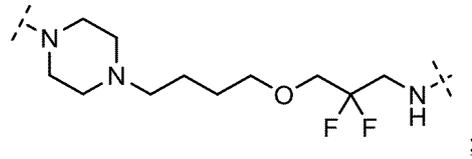
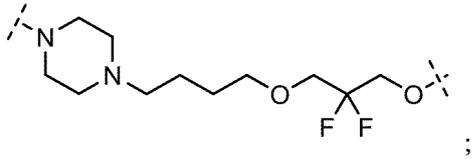
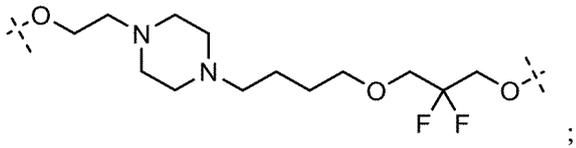


40

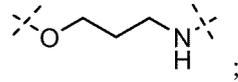
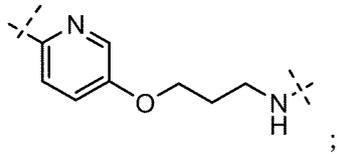
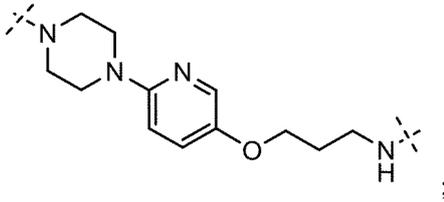
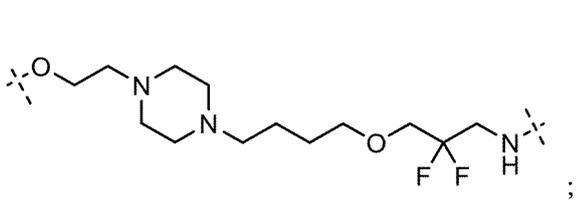


【 2 8 4 2 】

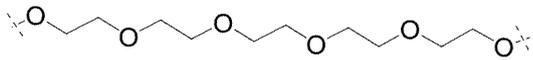
【化 9 1 3 - 4】



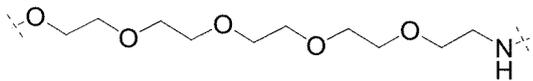
10



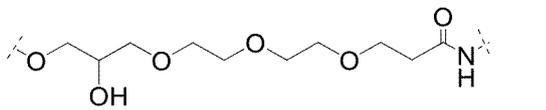
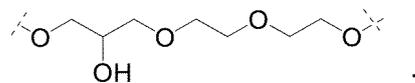
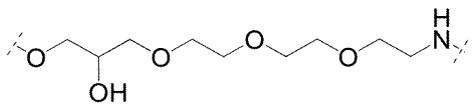
20



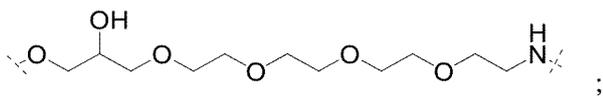
;



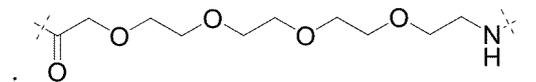
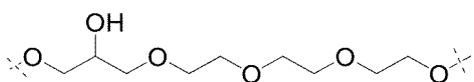
30



;



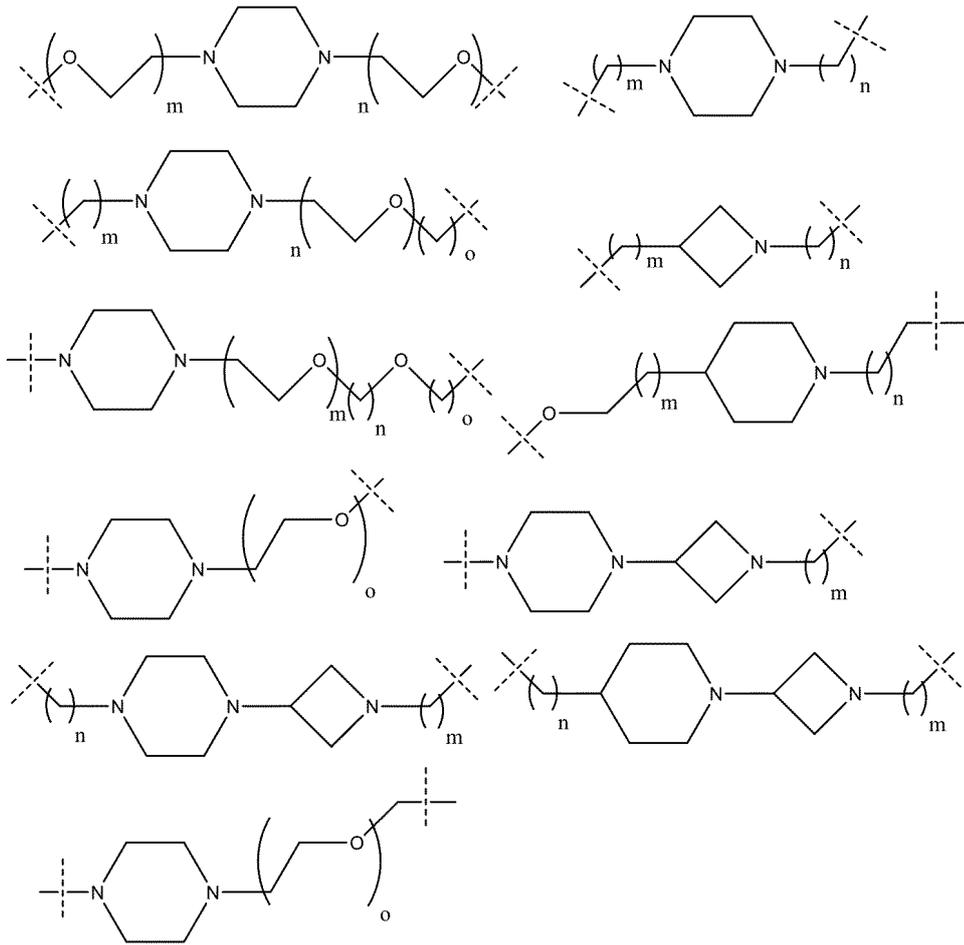
40



【 2 8 4 3 】



【化 9 1 3 - 6】

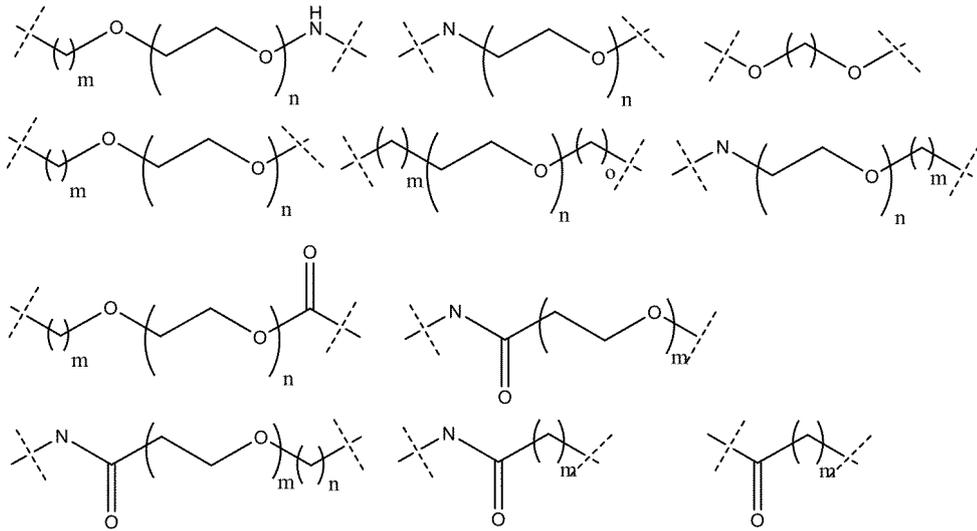


10

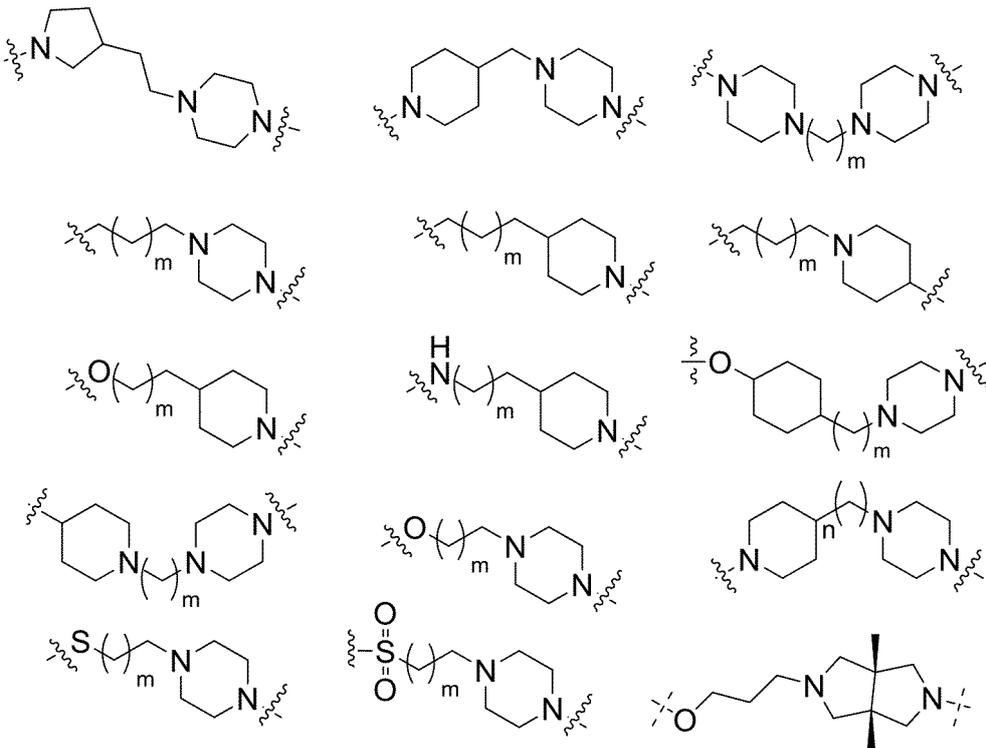
20

【 2 8 4 5 】

【化 9 1 3 - 7】

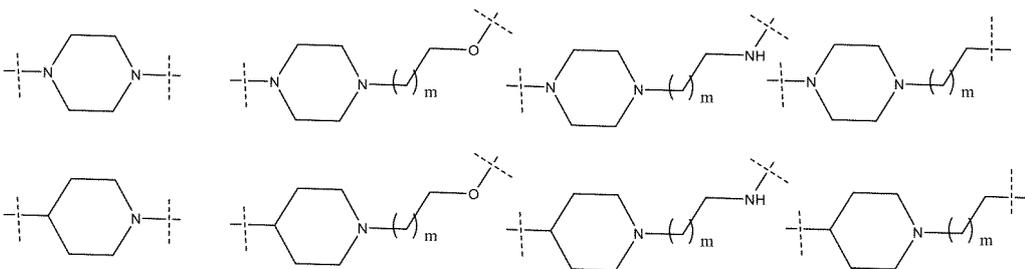


10



20

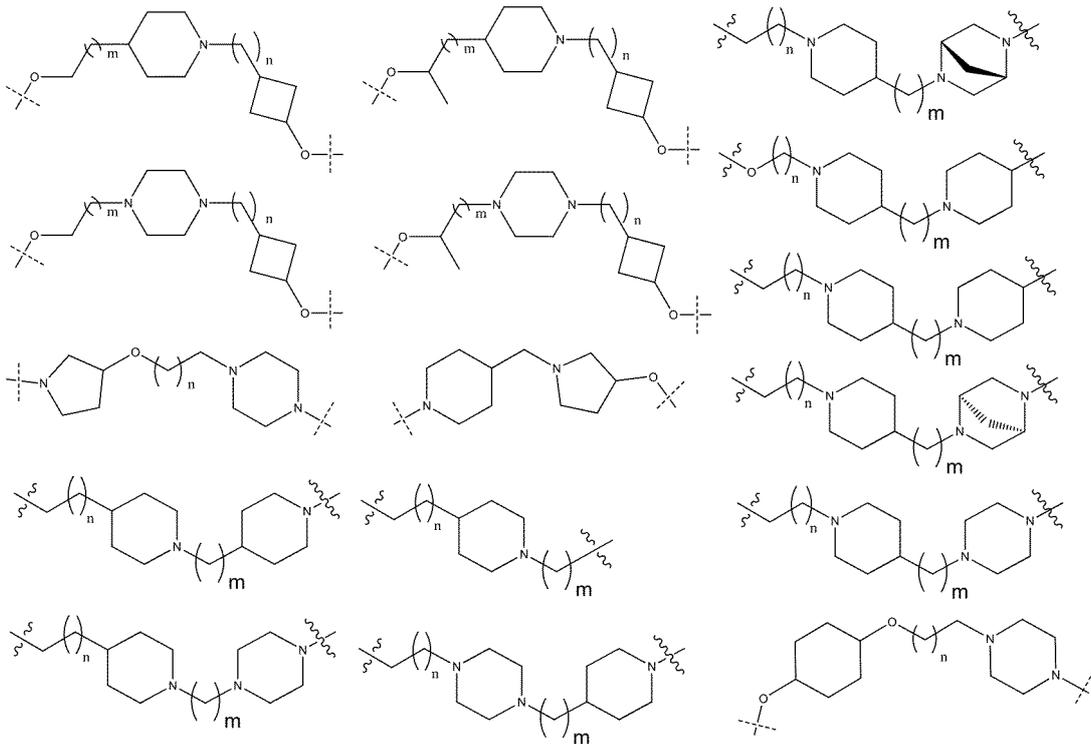
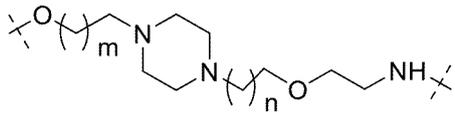
30



40

【 2 8 4 6 】

【化 9 1 3 - 8】

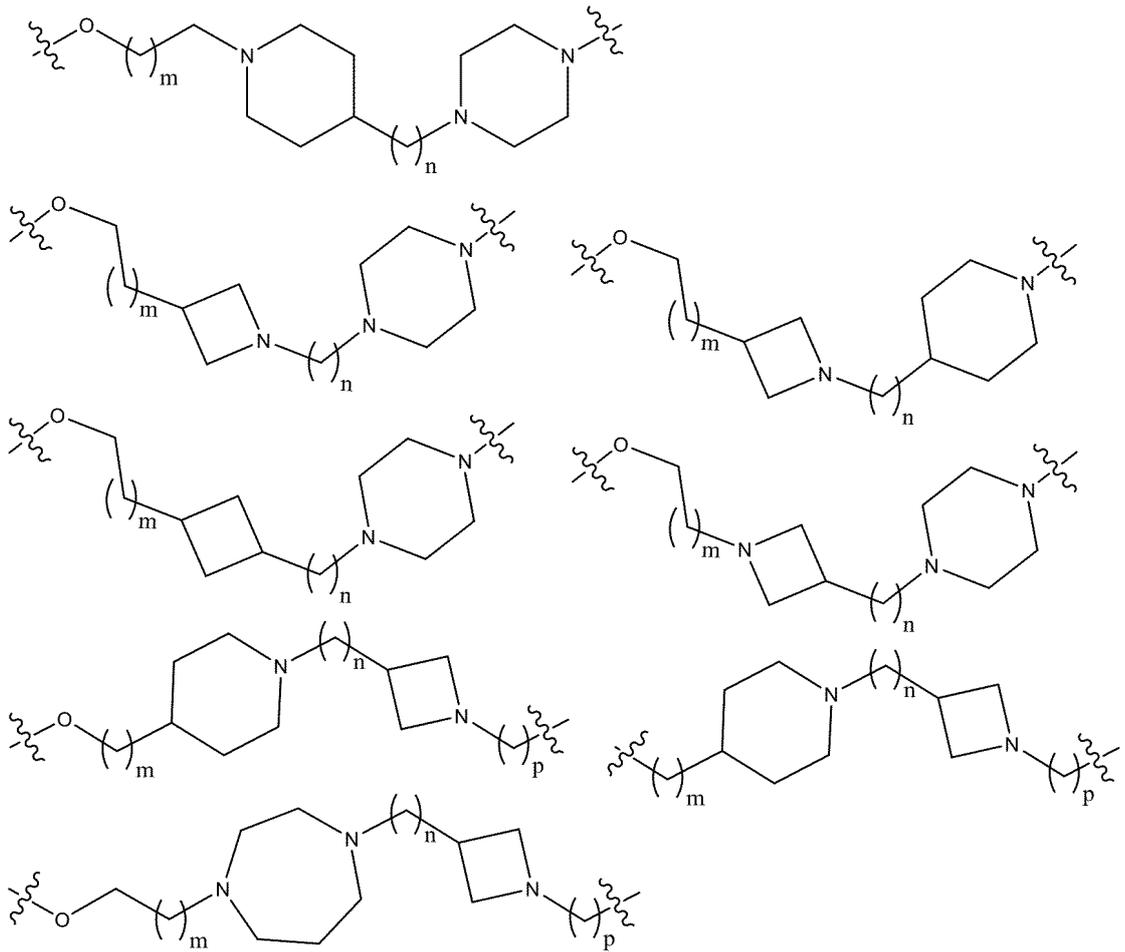


10

20

【 2 8 4 7 】

【化 9 1 3 - 9】

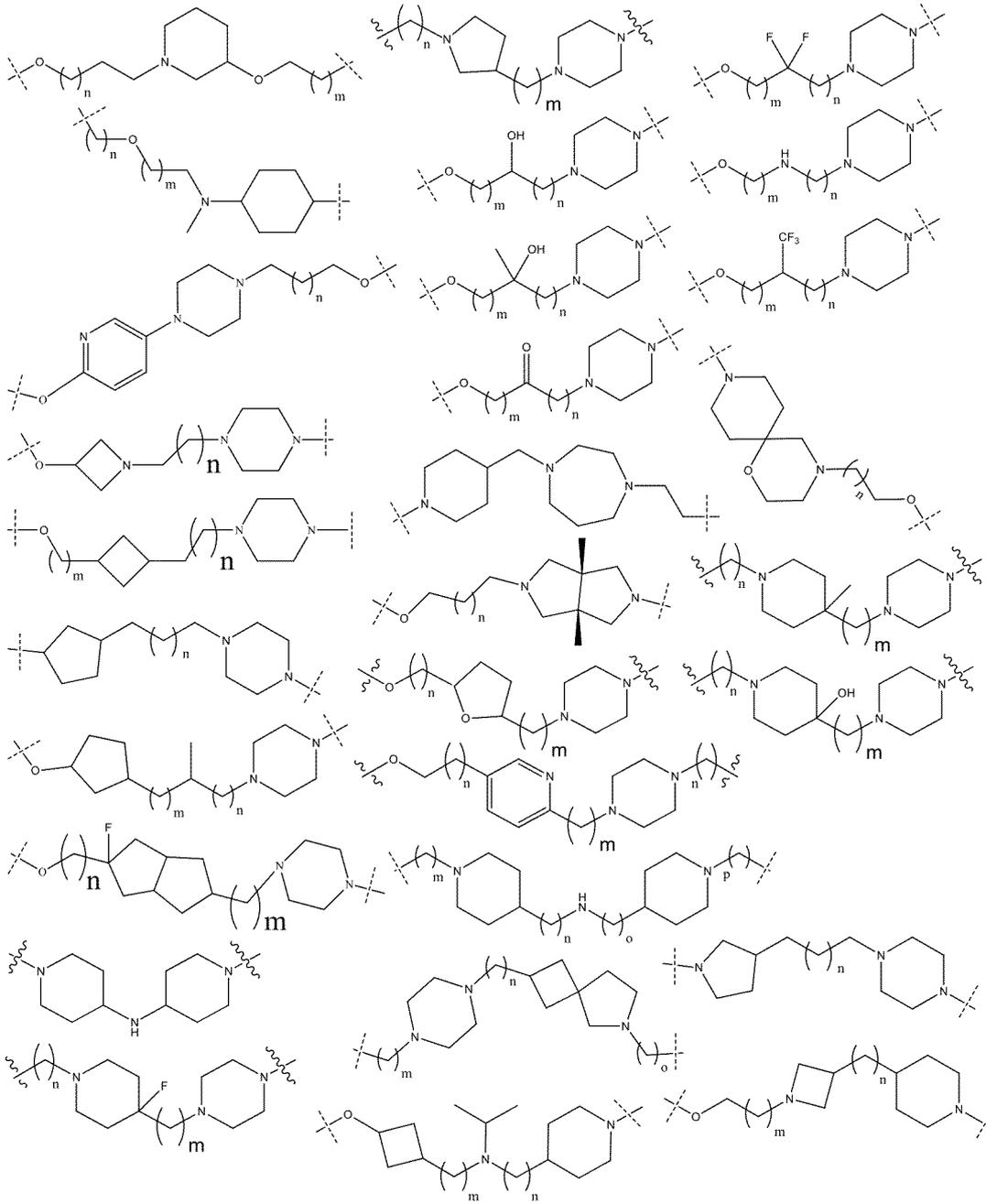


10

20

【 2 8 4 8 】

【化 9 1 3 - 1 0】



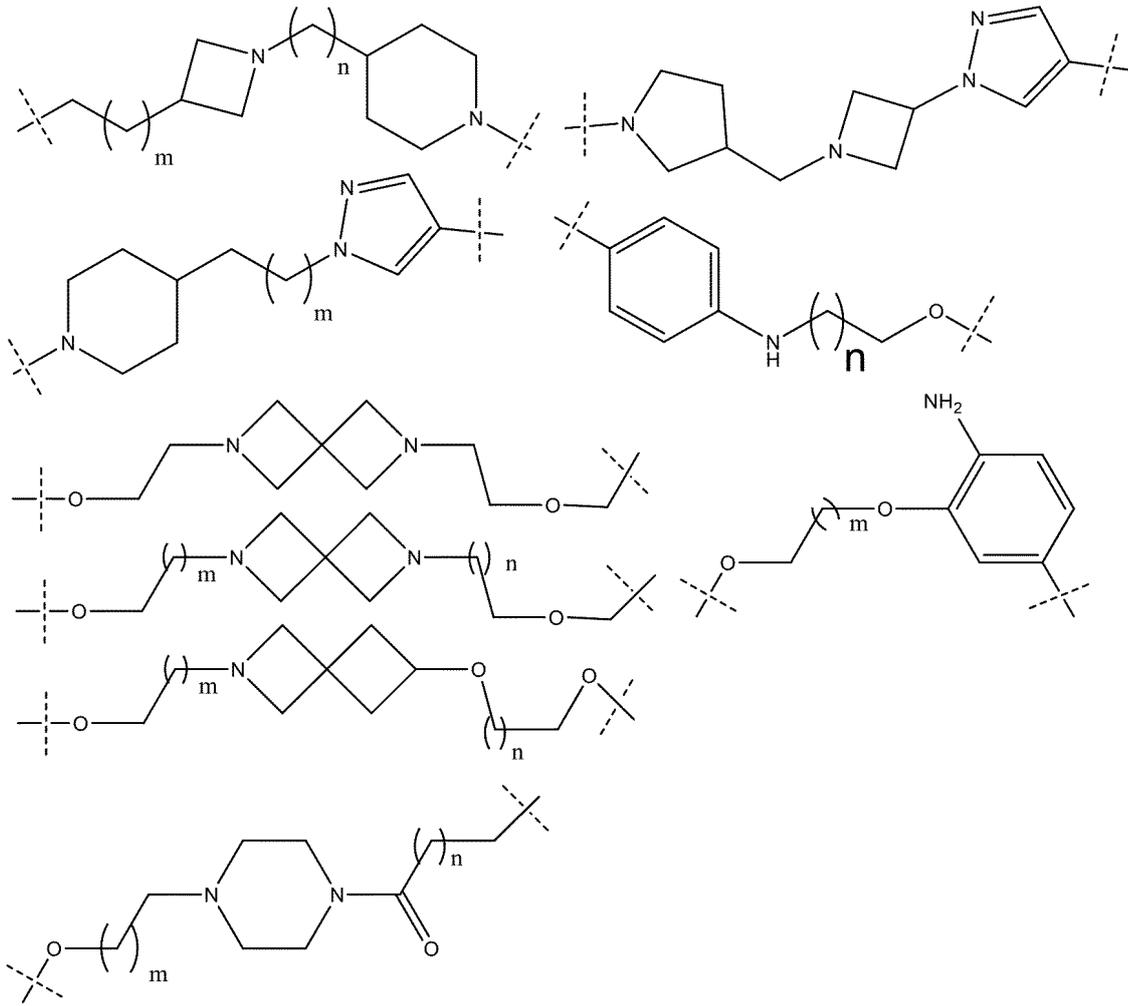
10

20

30

【 2 8 4 9 】

【化 9 1 3 - 1 1】



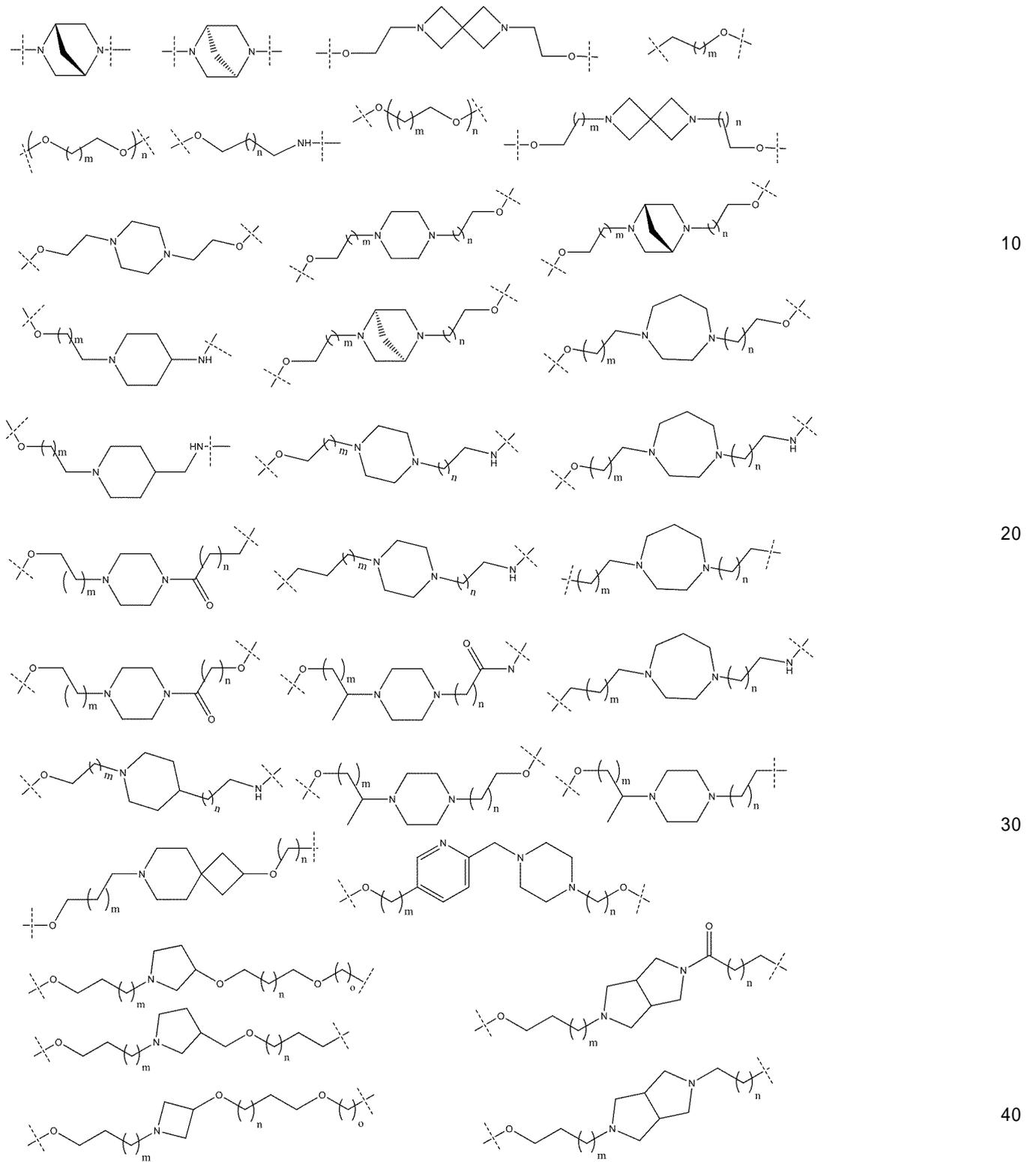
10

20

【 2 8 5 0 】

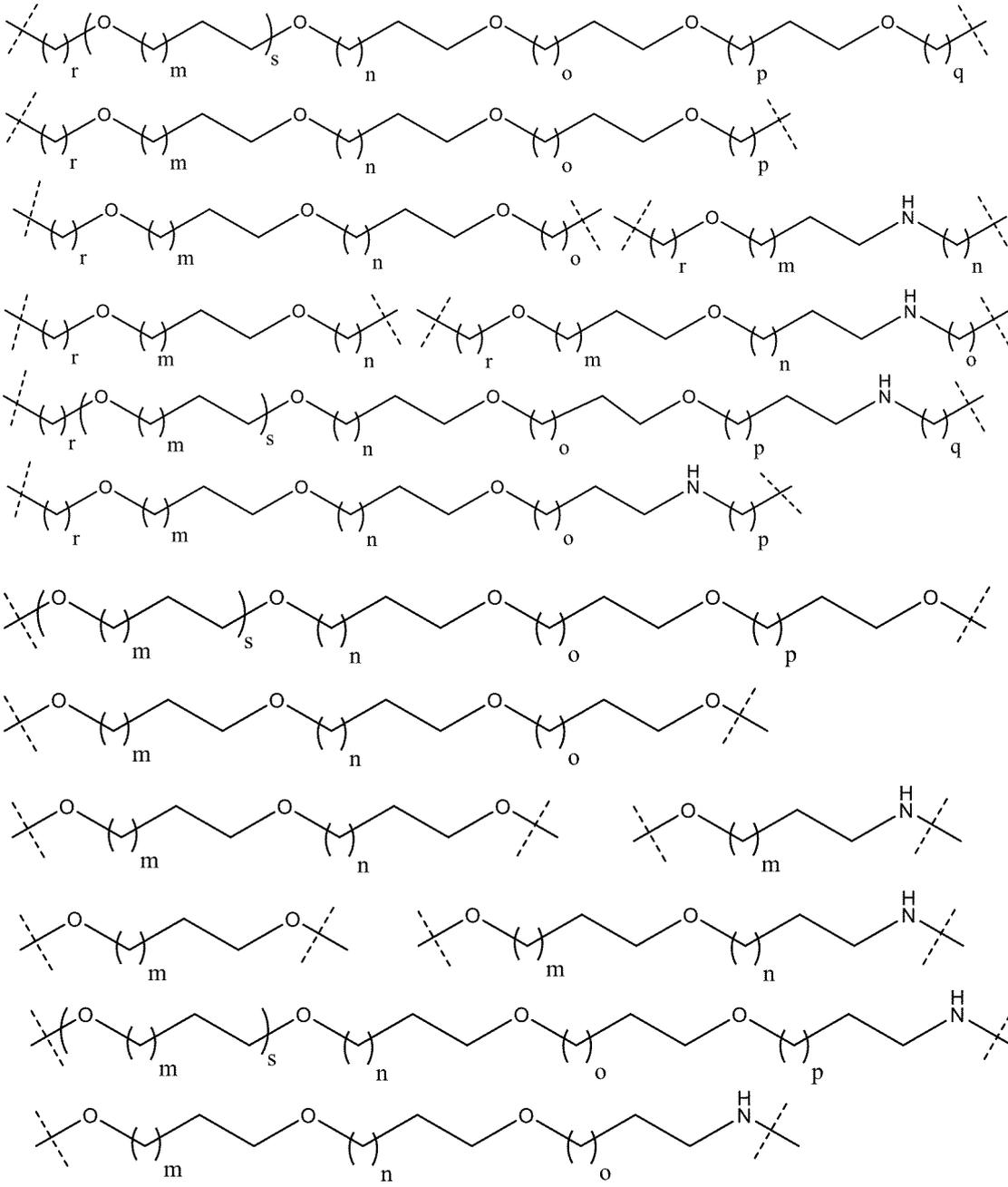
30

【化 9 1 3 - 1 2】



【 2 8 5 1 】

【化 9 1 3 - 1 3】



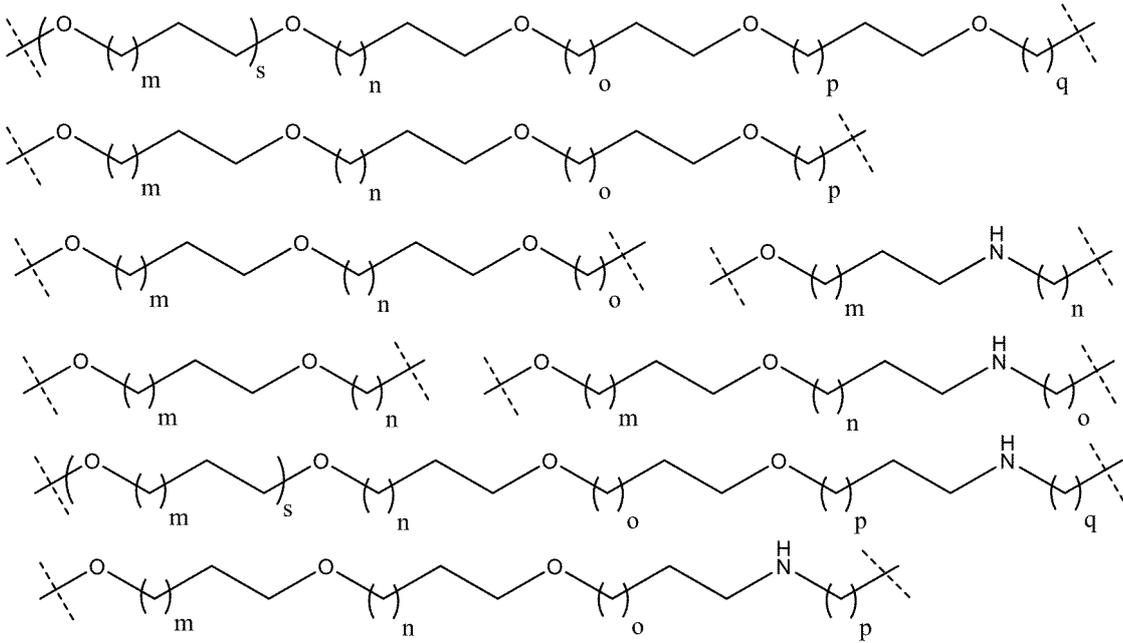
10

20

30

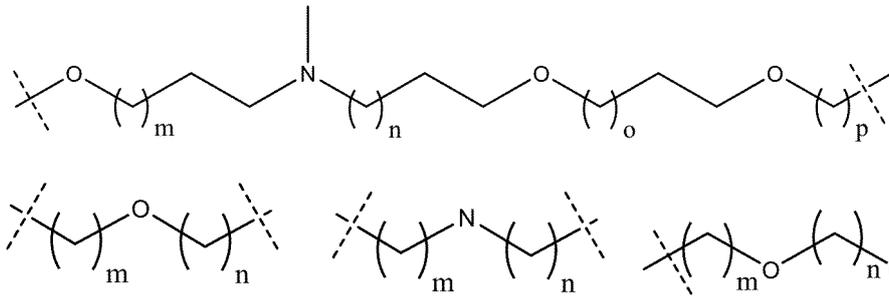
【 2 8 5 2】

【化913-14】



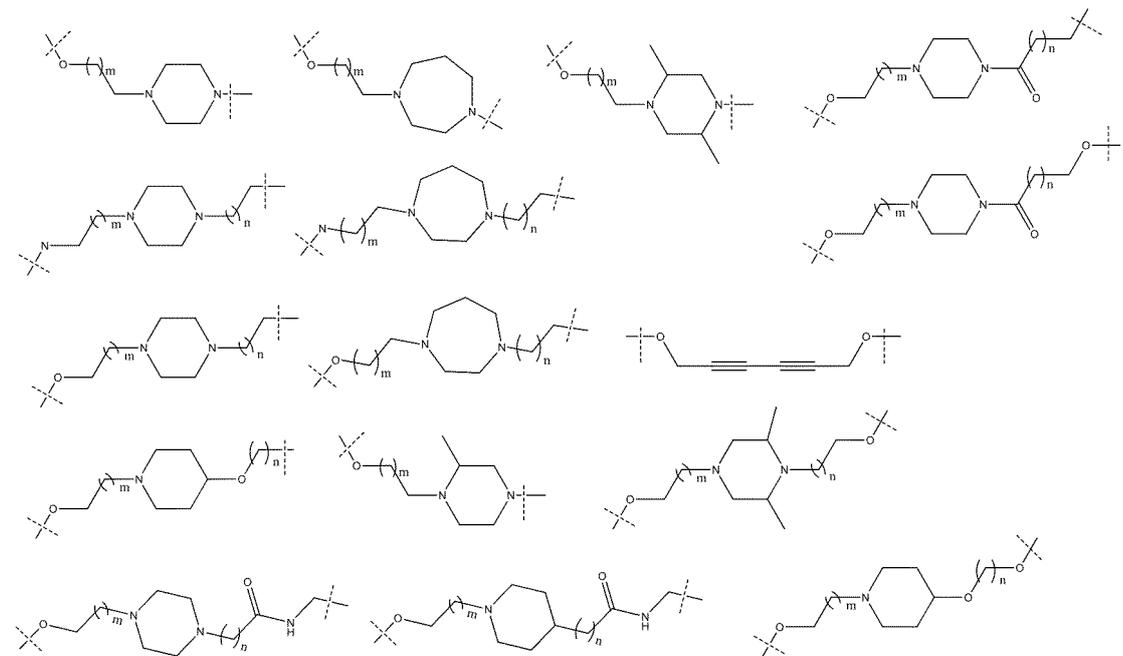
10

20



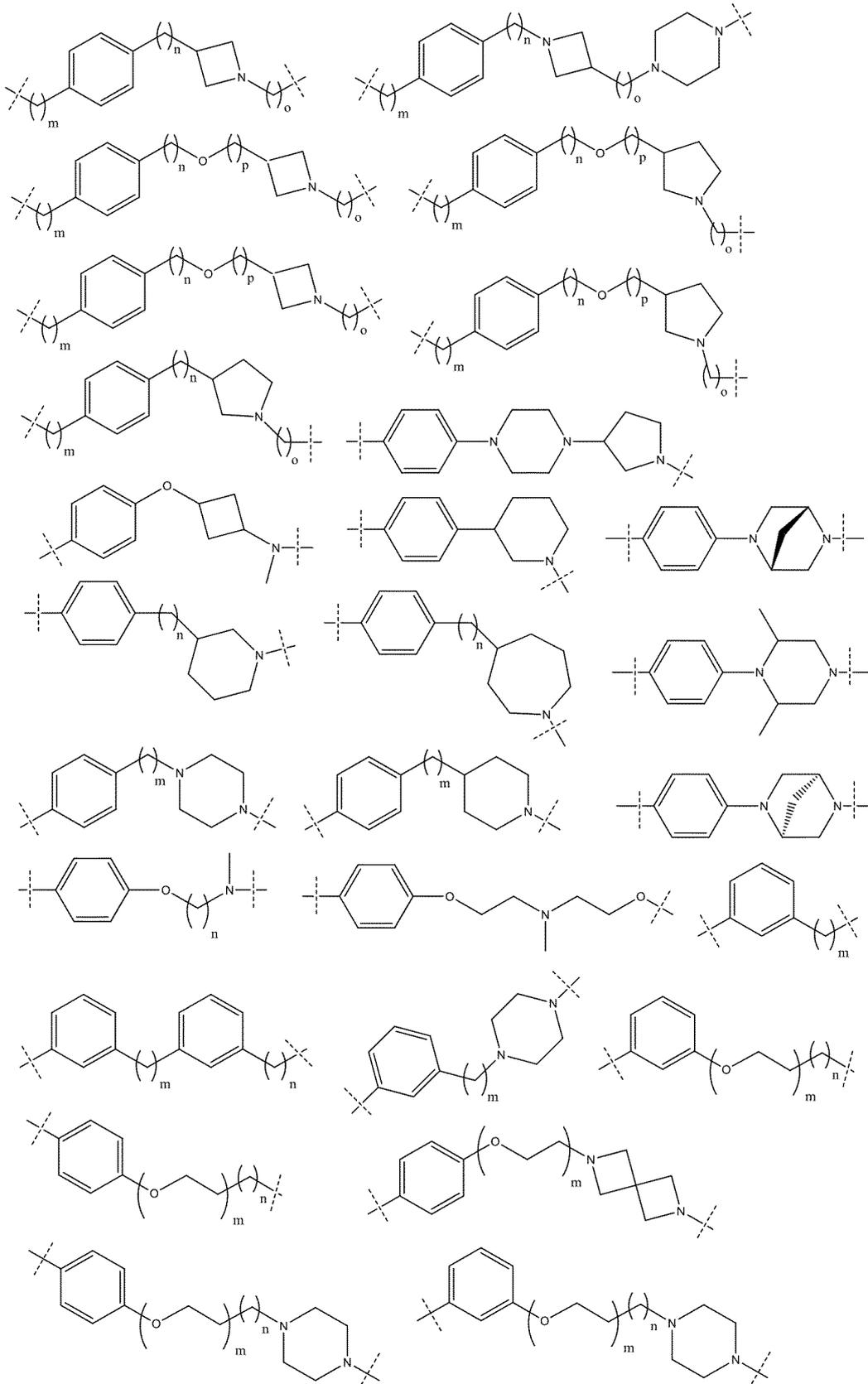
30

40



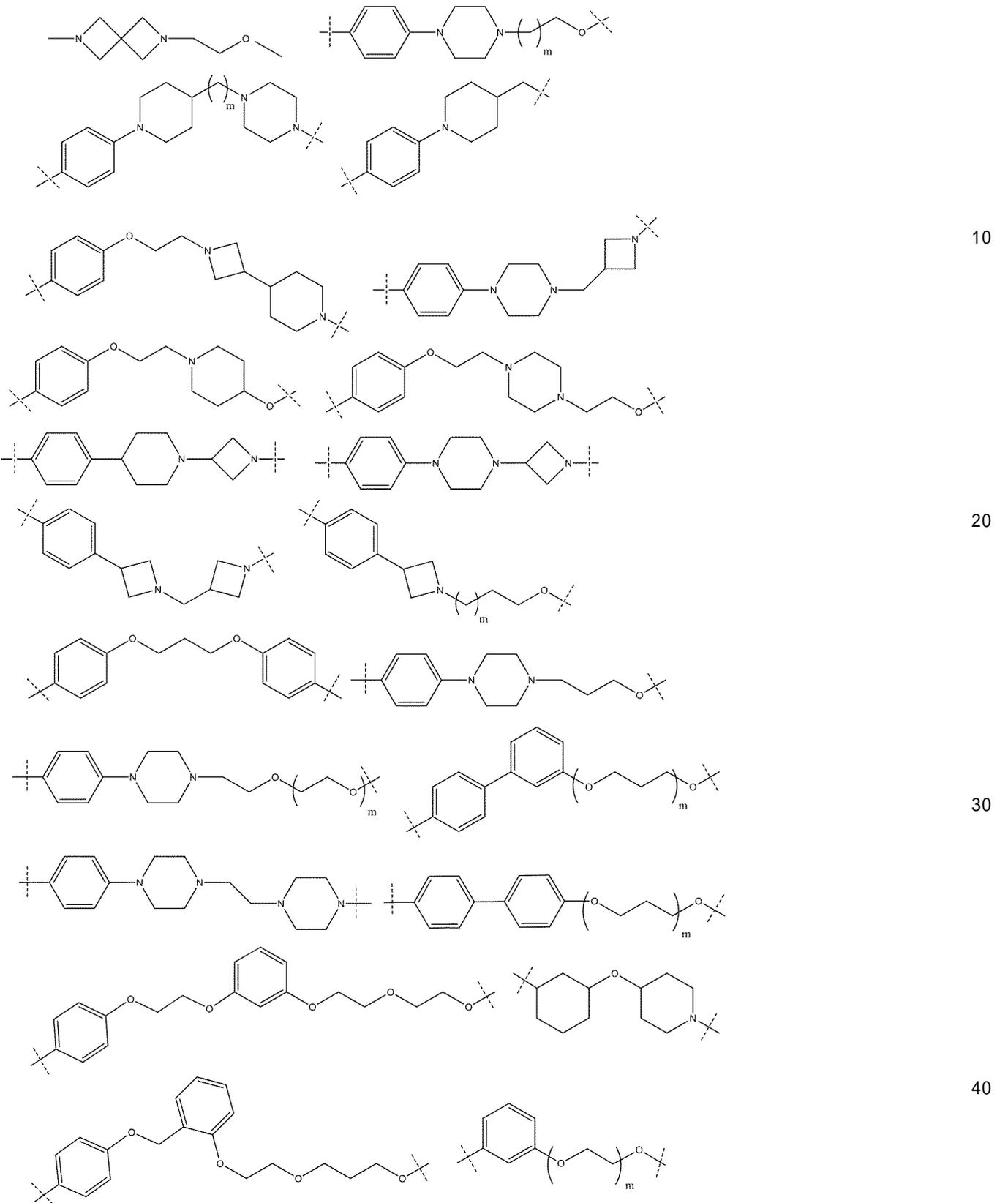
【2853】

【化 9 1 3 - 1 5】



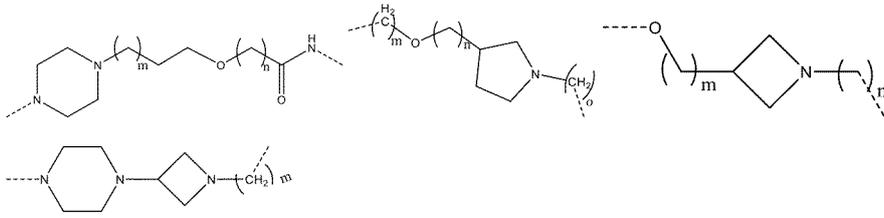
【 2 8 5 4 】

【化 9 1 3 - 1 6】



【 2 8 5 5】

【化 9 1 3 - 1 7】

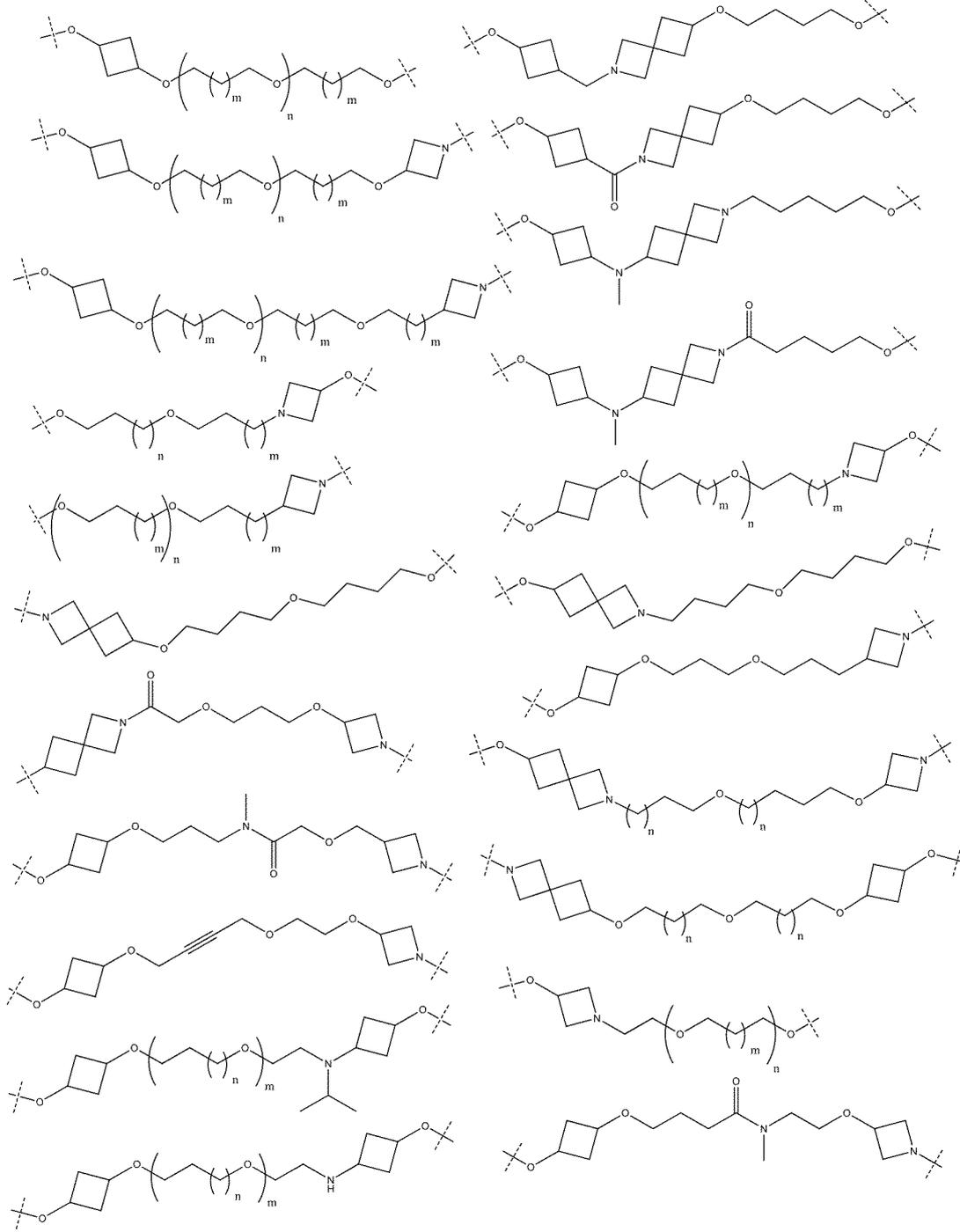


10

20

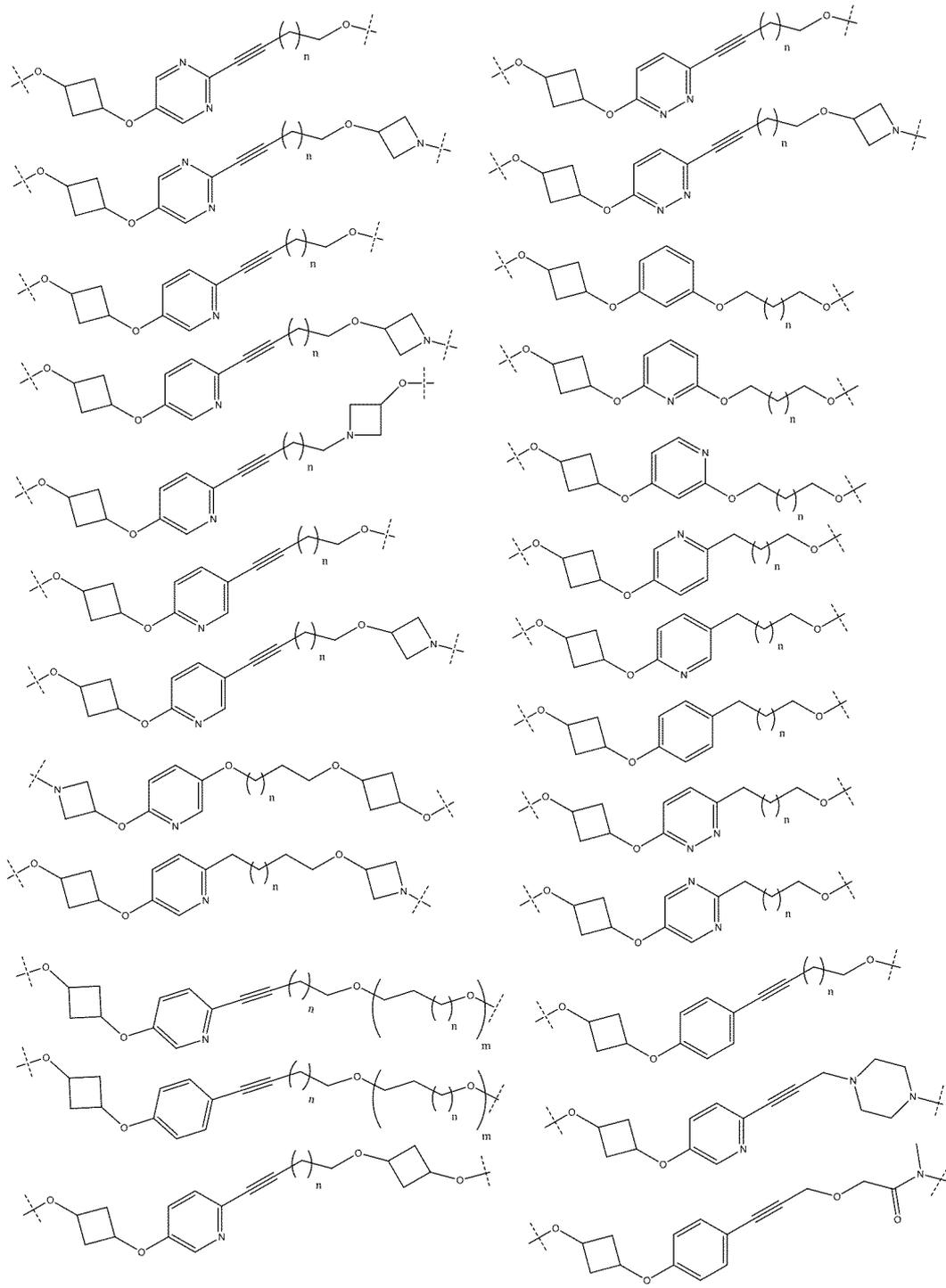
30

40



【 2 8 5 6】

【化 9 1 3 - 1 8】



10

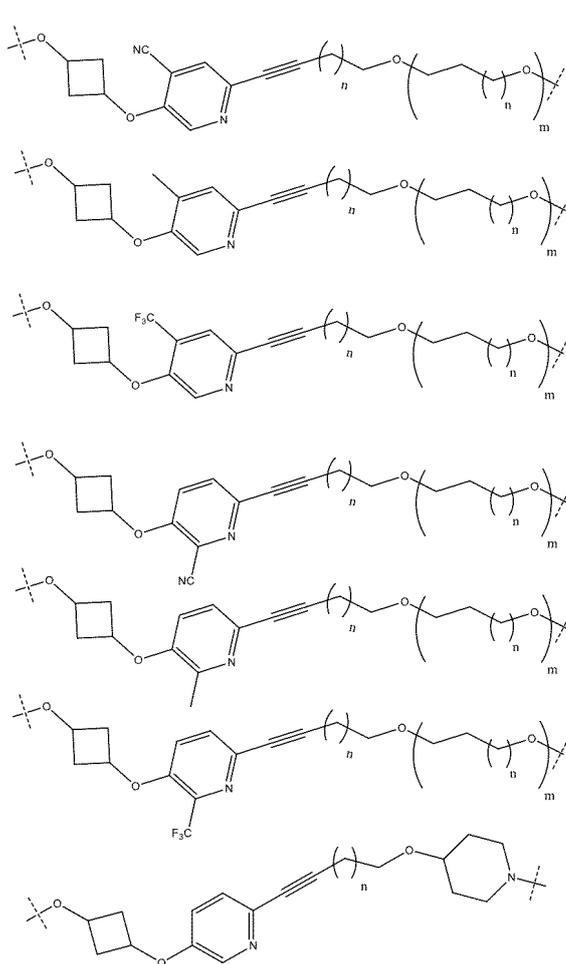
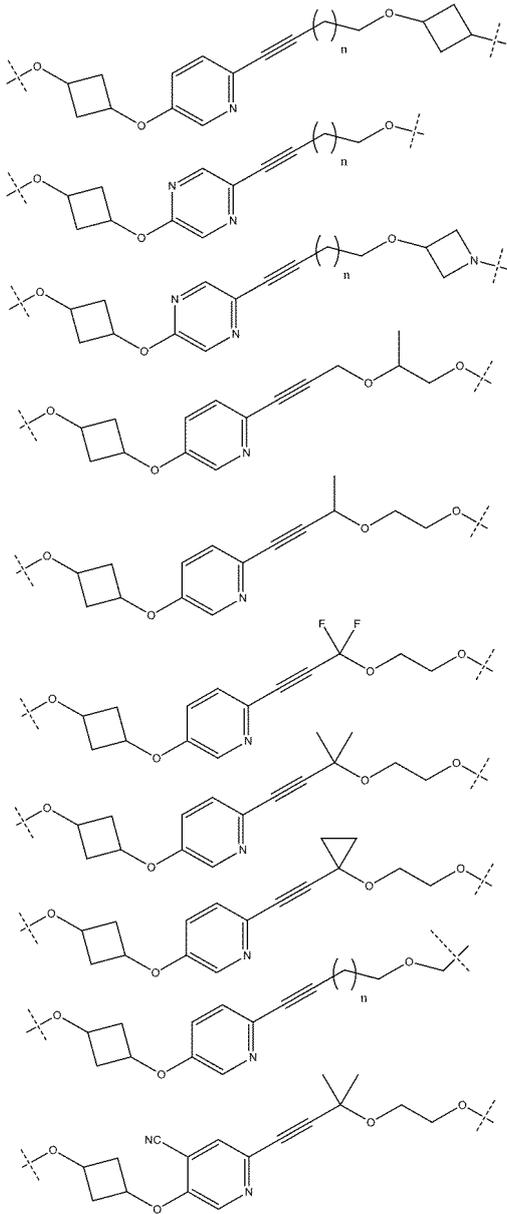
20

30

【 2 8 5 7】

40

【化 9 1 3 - 1 9】



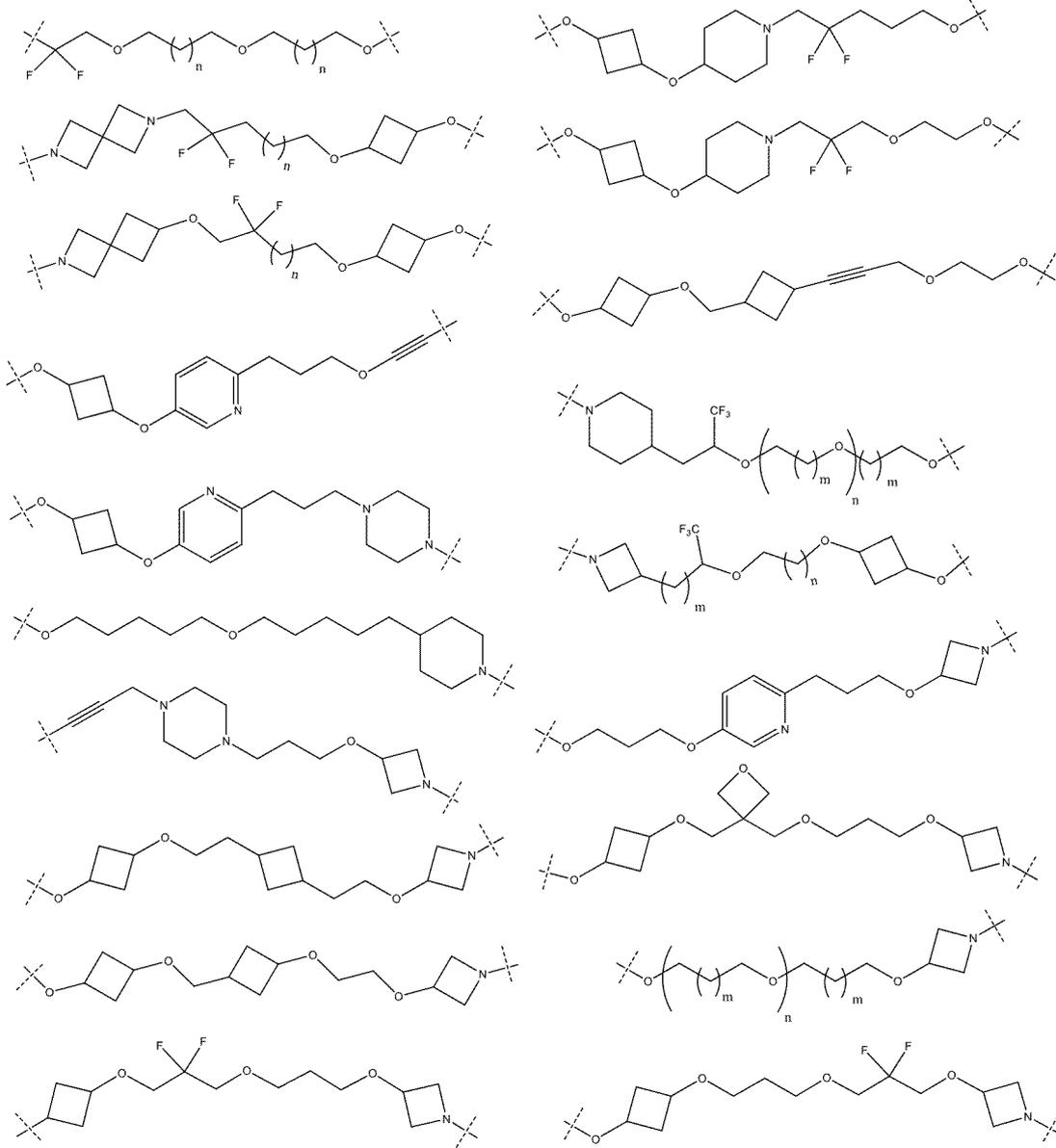
10

20

30

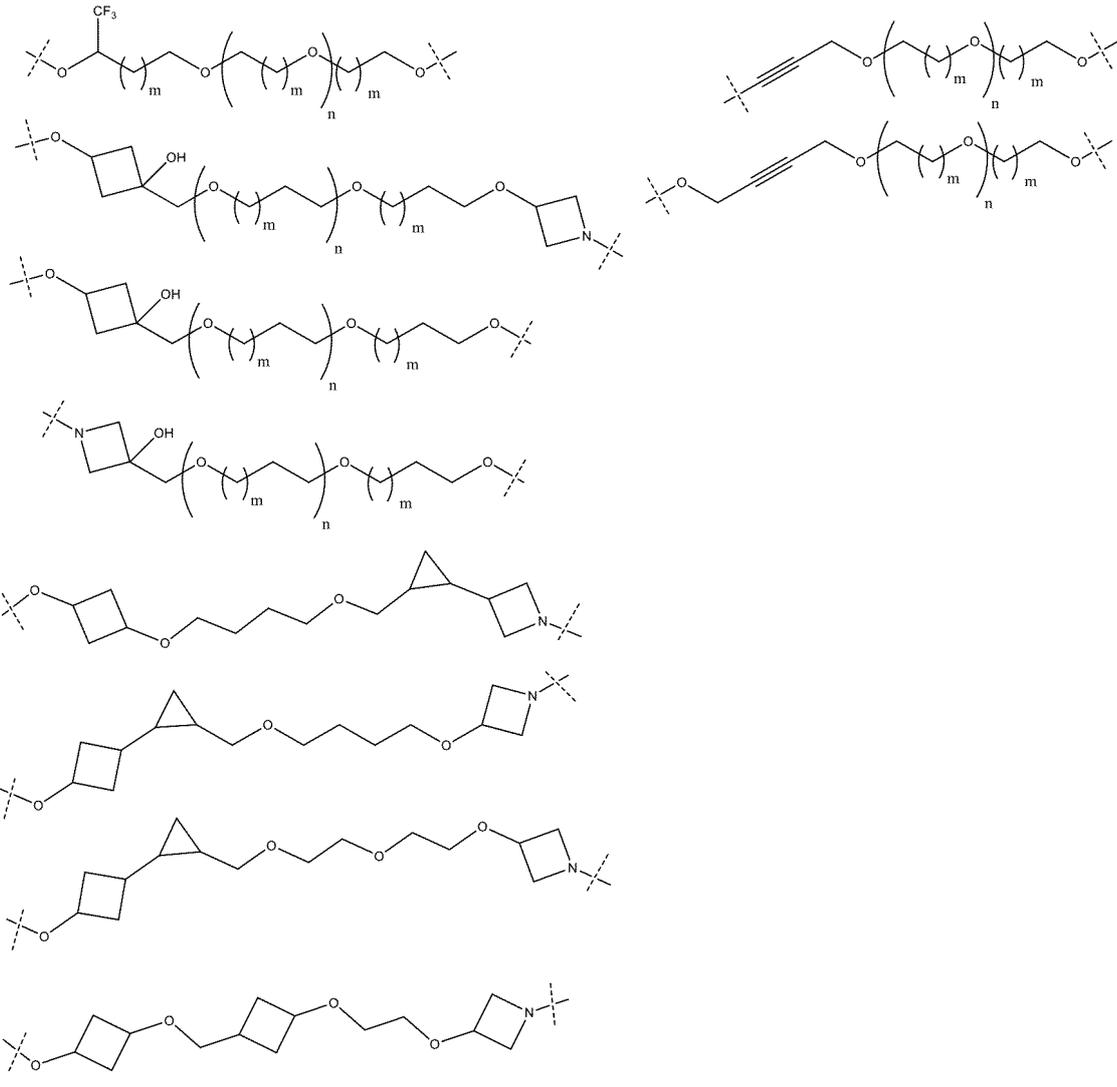
【 2 8 5 8】

【化 9 1 3 - 2 0】



【 2 8 5 9】

【化 9 1 3 - 2 1】



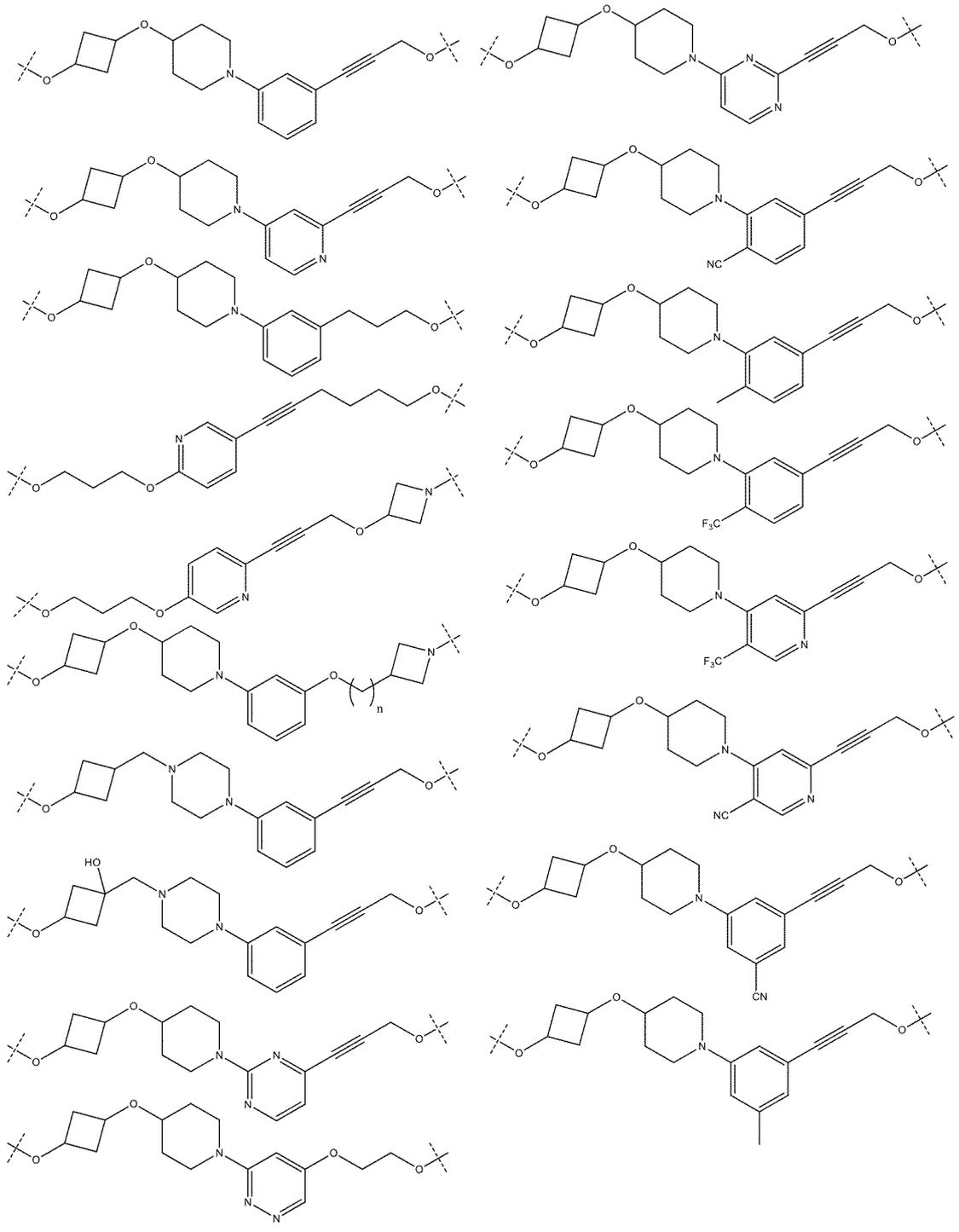
10

20

【 2 8 6 0】

30

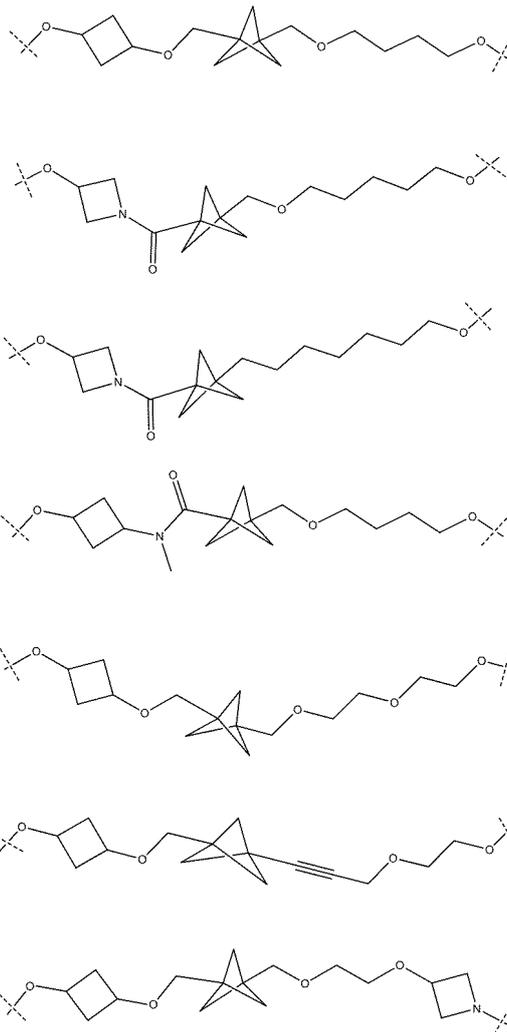
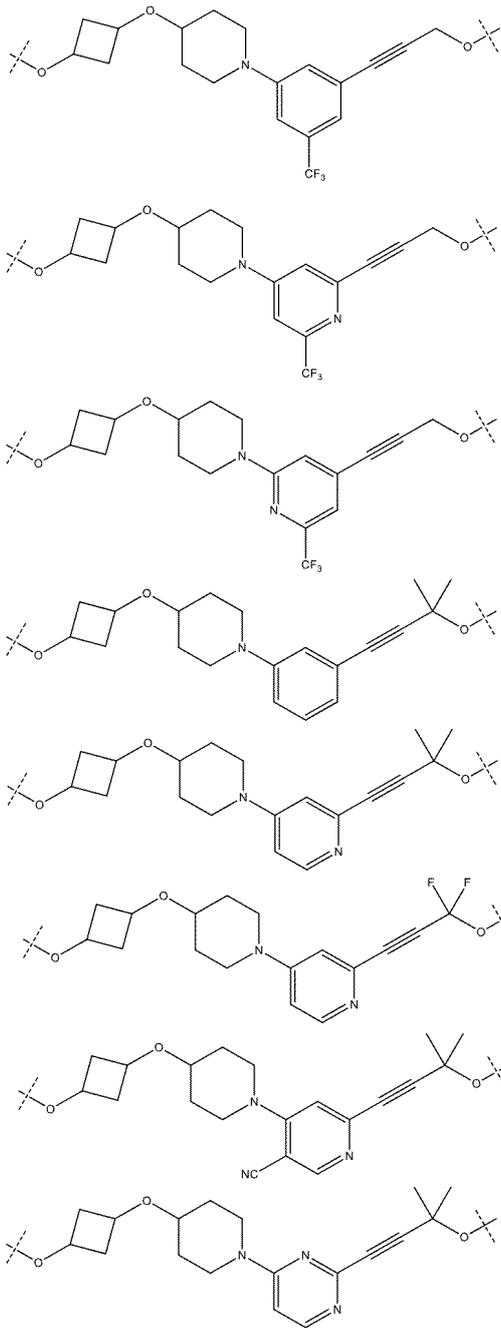
【化 9 1 3 - 2 2】



【 2 8 6 1】

40

【化 9 1 3 - 2 3】



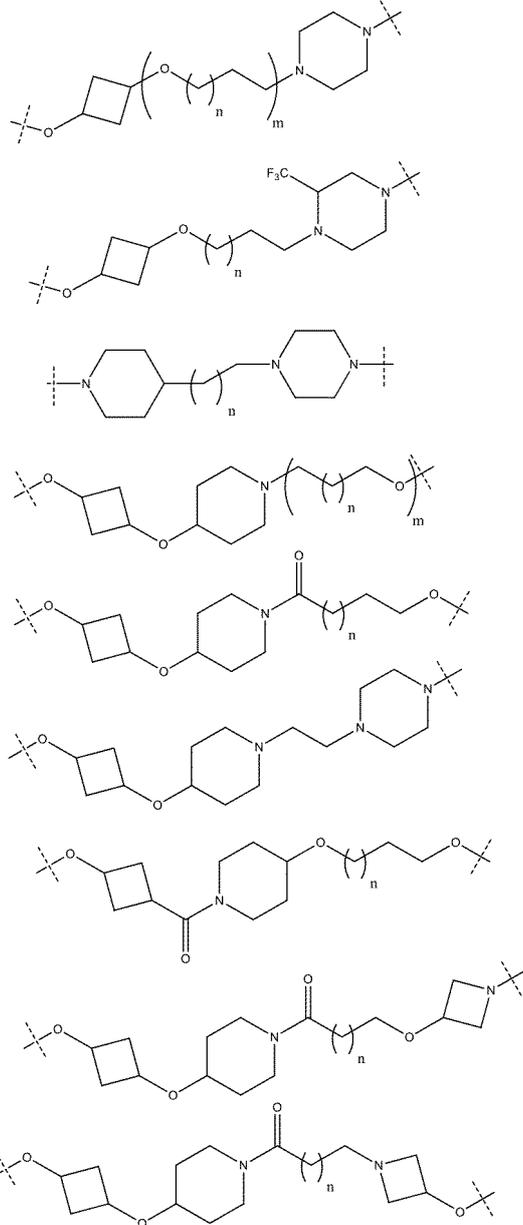
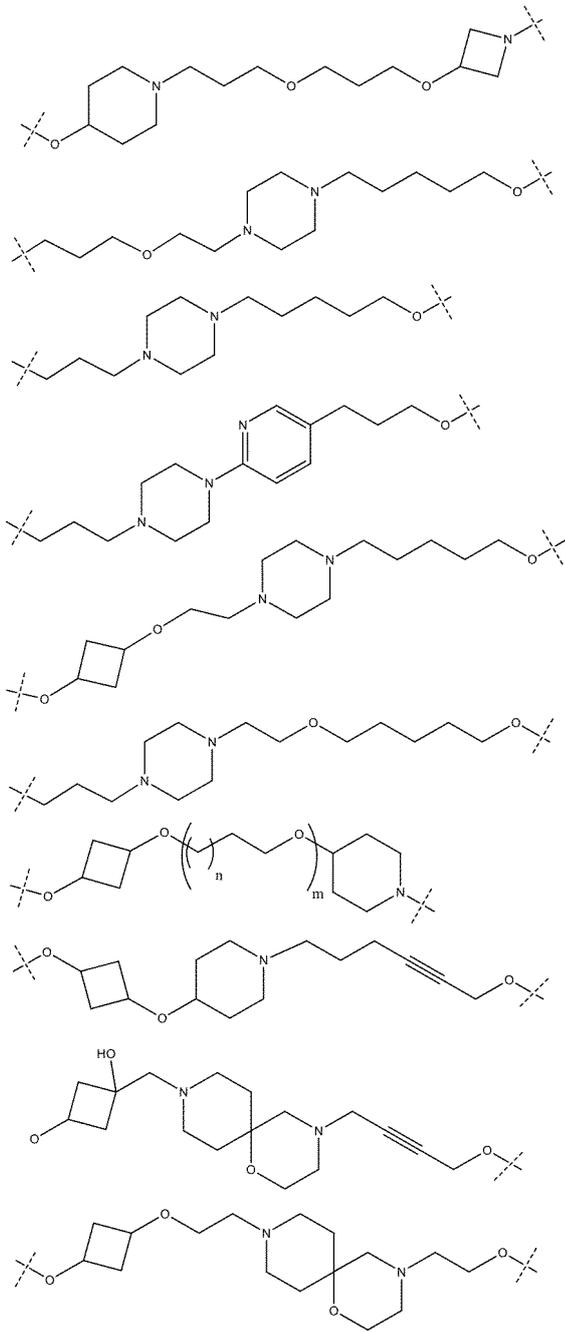
10

20

30

【 2 8 6 2 】

【化 9 1 3 - 2 4】



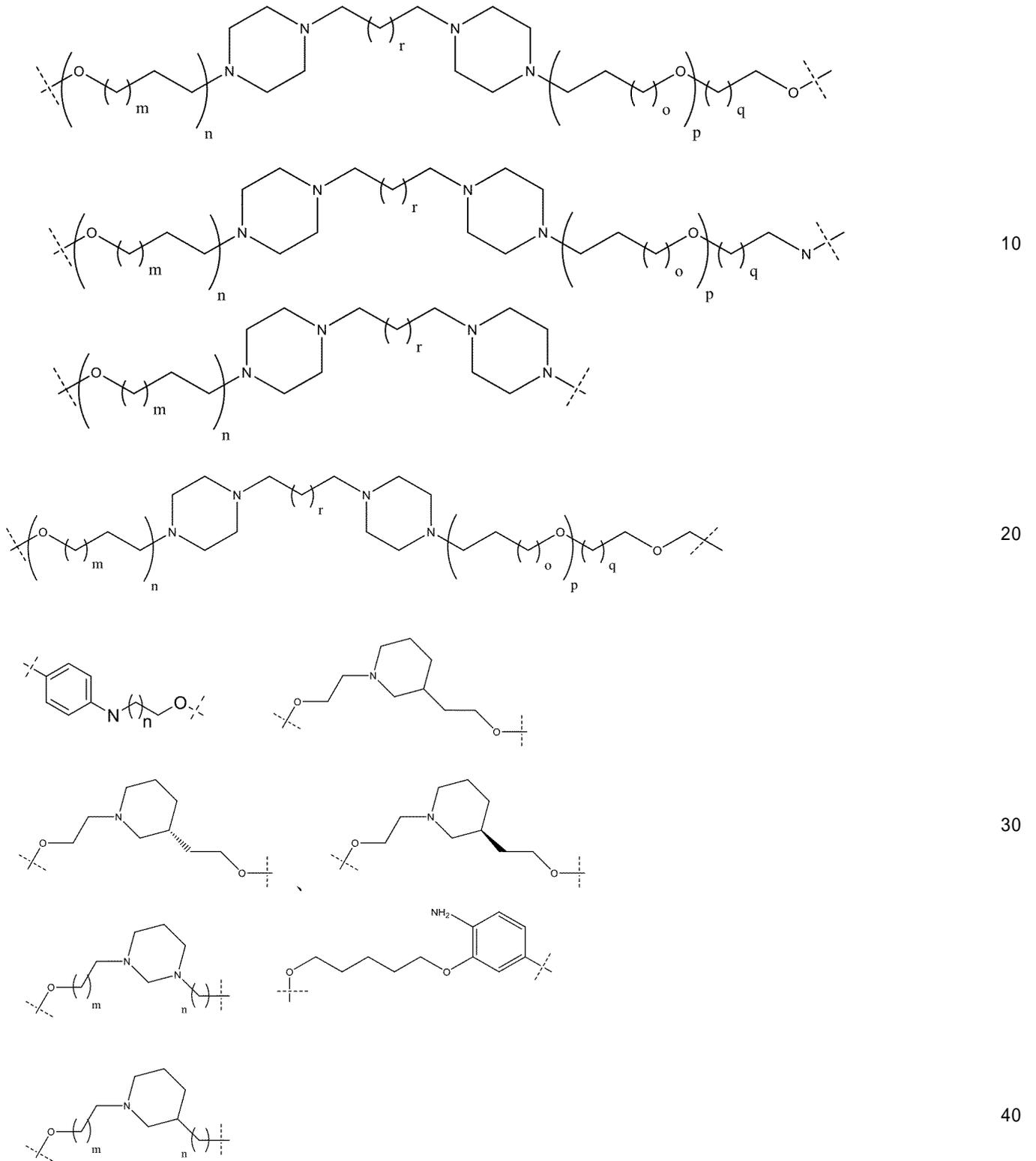
10

20

30

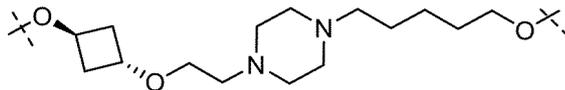
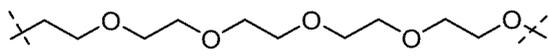
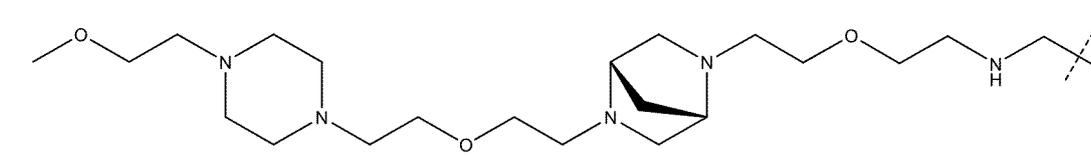
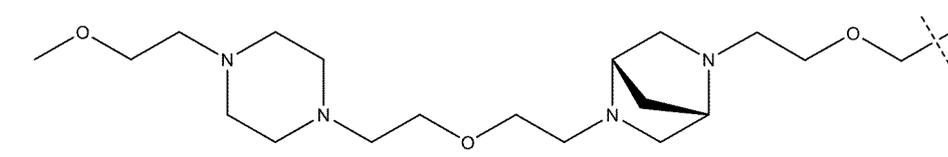
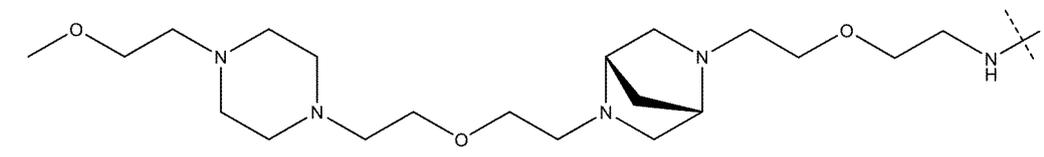
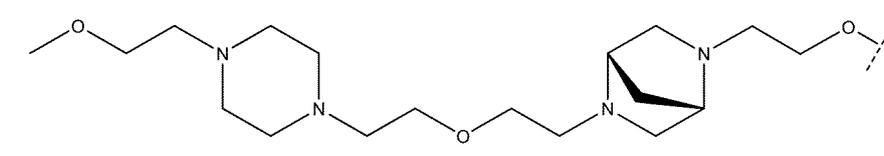
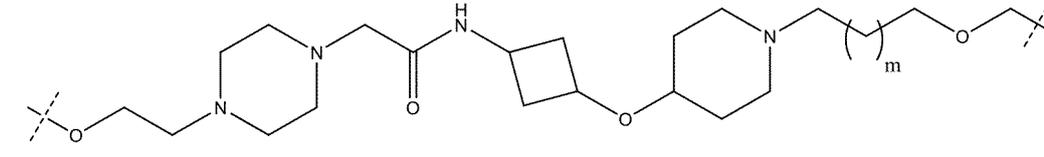
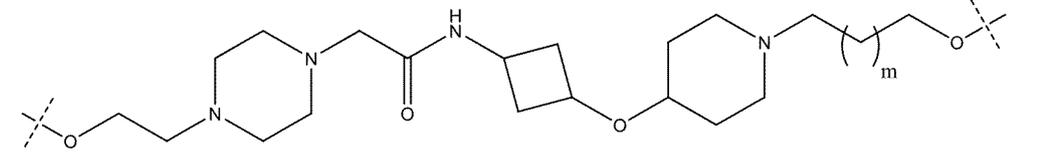
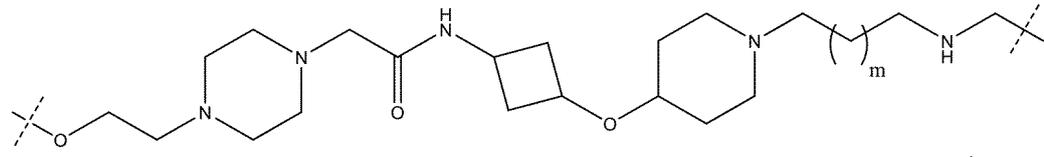
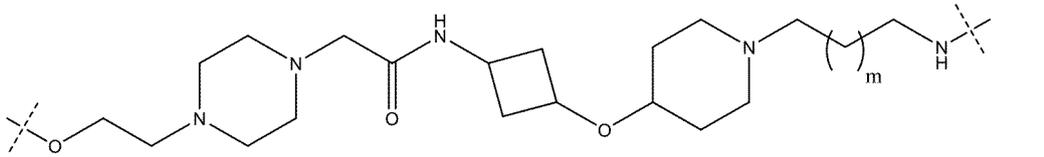
【 2 8 6 3】

【化 9 1 3 - 2 5】



【 2 8 6 4 】

【化 9 1 3 - 2 6】



【 2 8 6 5】

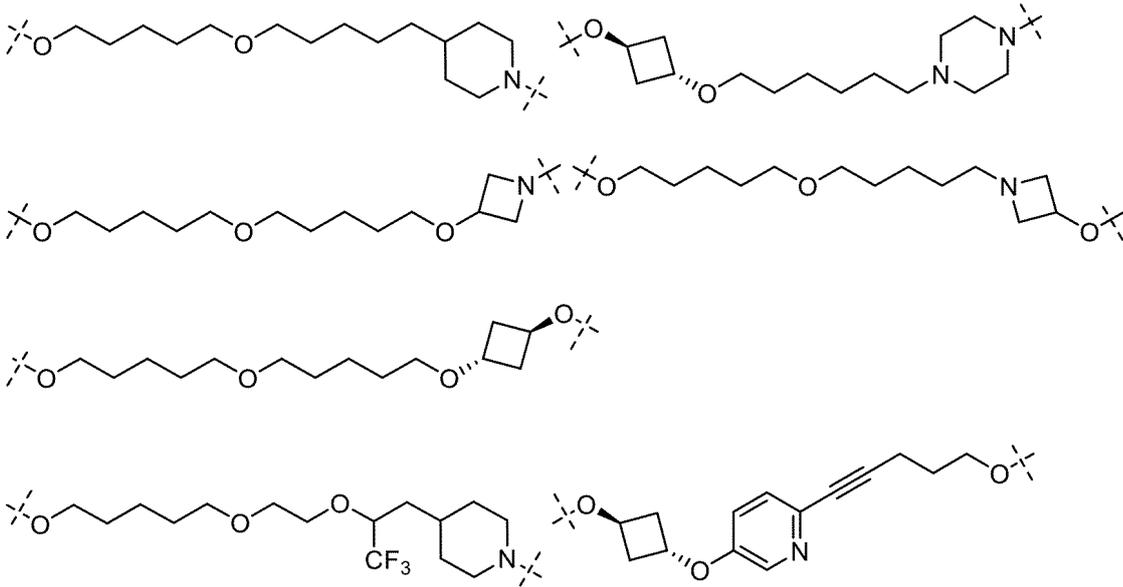
10

20

30

40

【化913-27】



10

【2866】

からなる群から選択され、式中、各m、n、o、p、q、r、およびsは、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

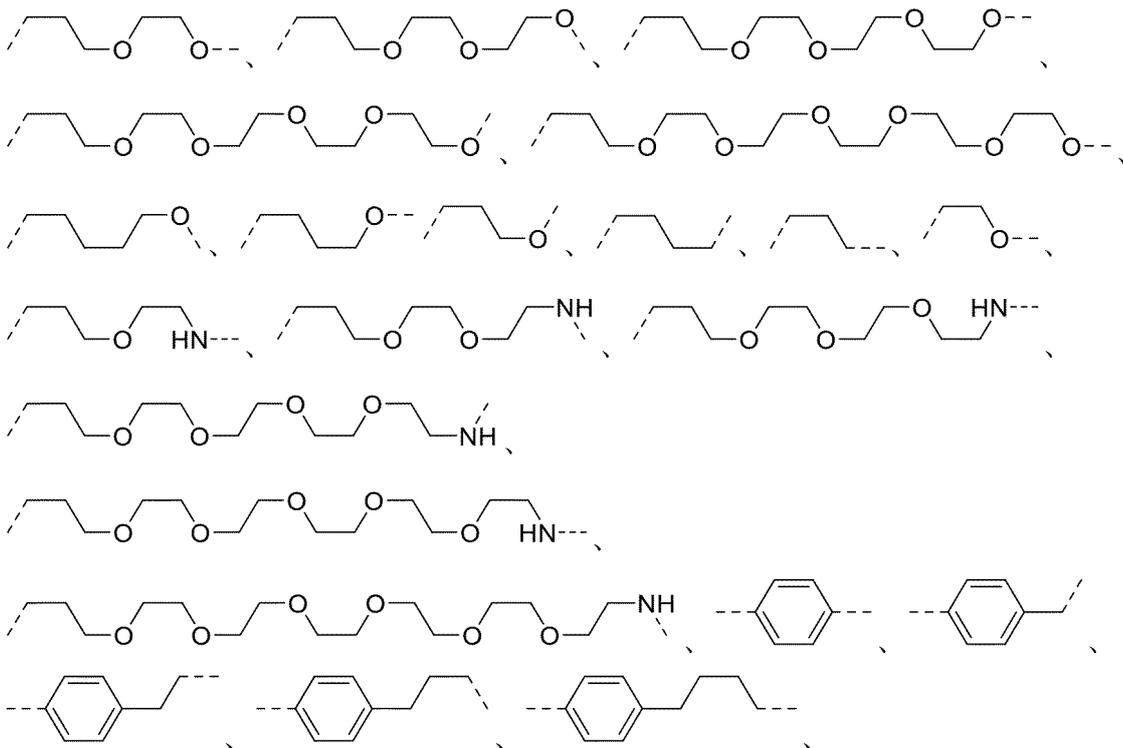
20

【2867】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー(L)の単位A<sup>L</sup>は、

【2868】

【化914-1】



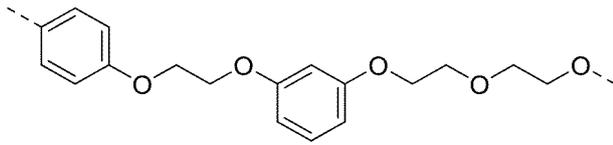
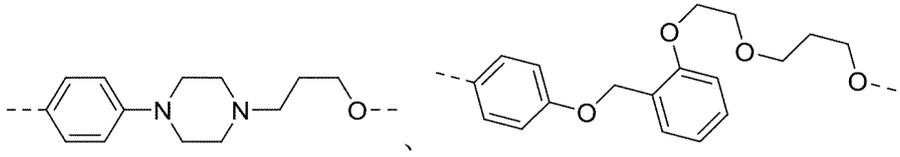
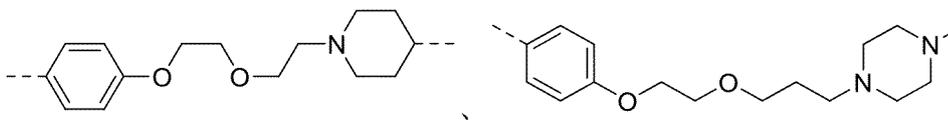
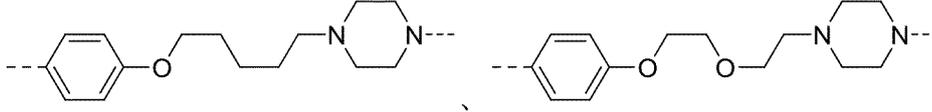
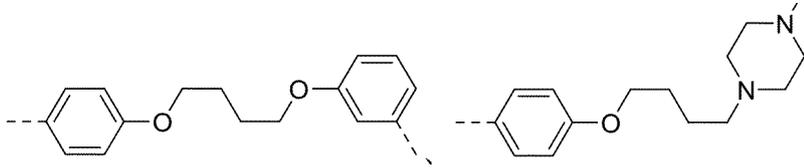
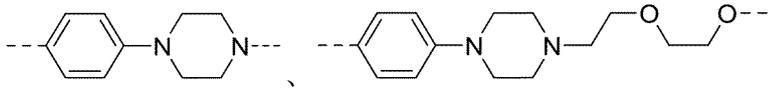
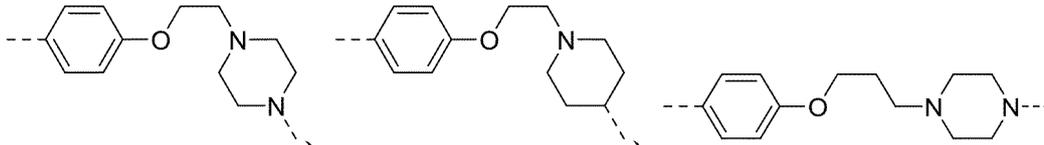
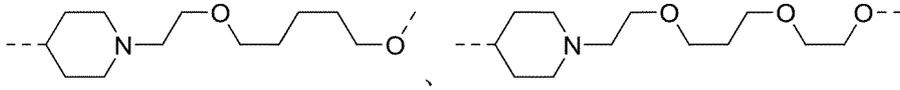
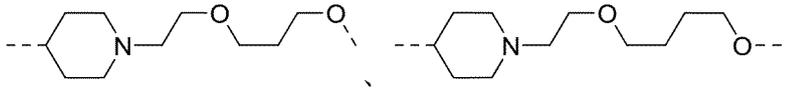
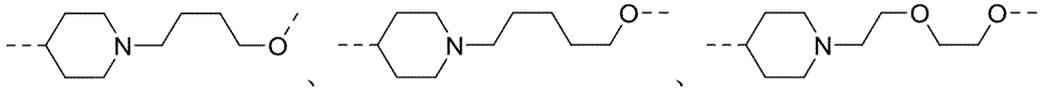
30

40

【2869】



【化 9 1 4 - 3】



10

20

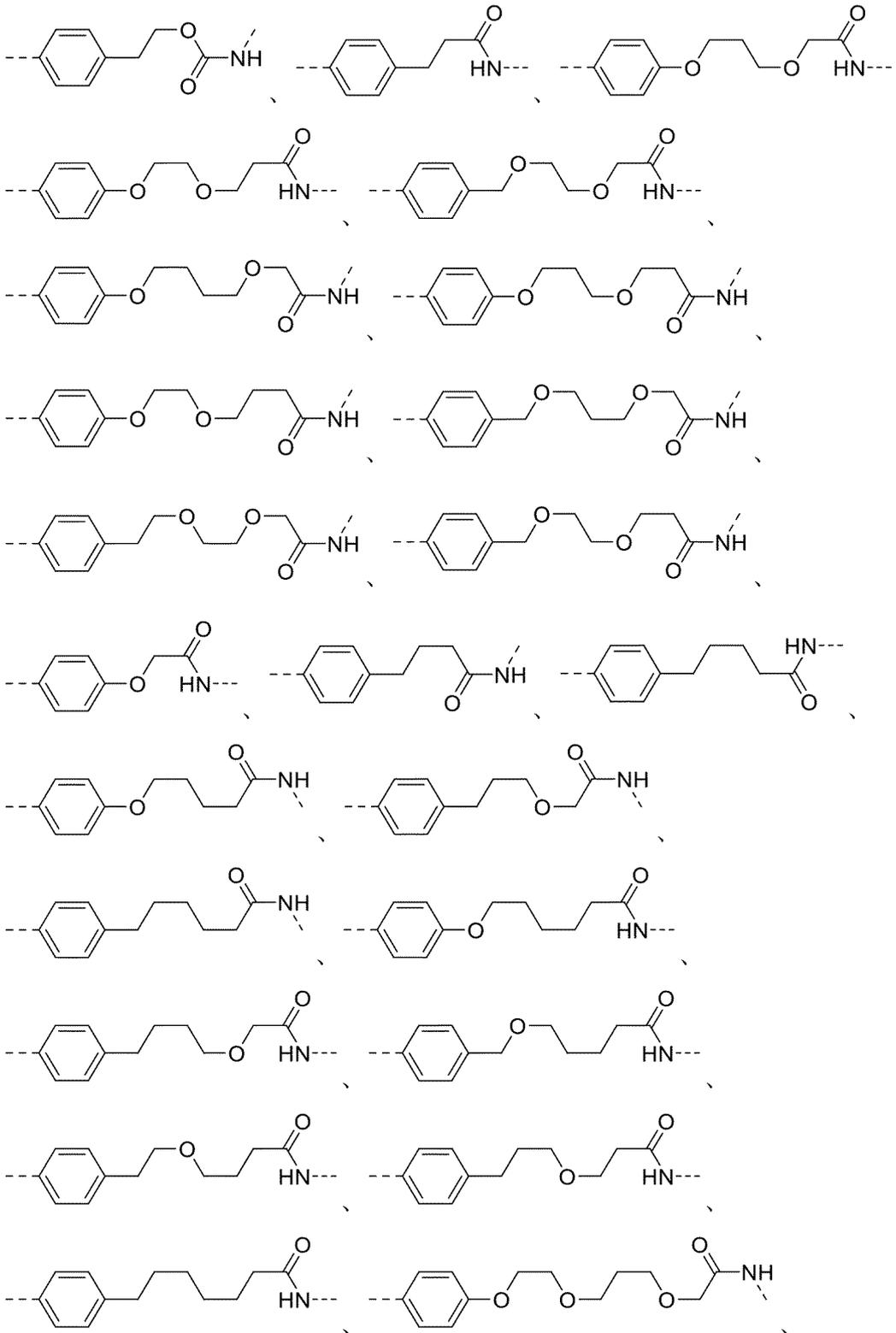
30

40

【 2 8 7 1 】



【化 9 1 4 - 5】



10

20

30

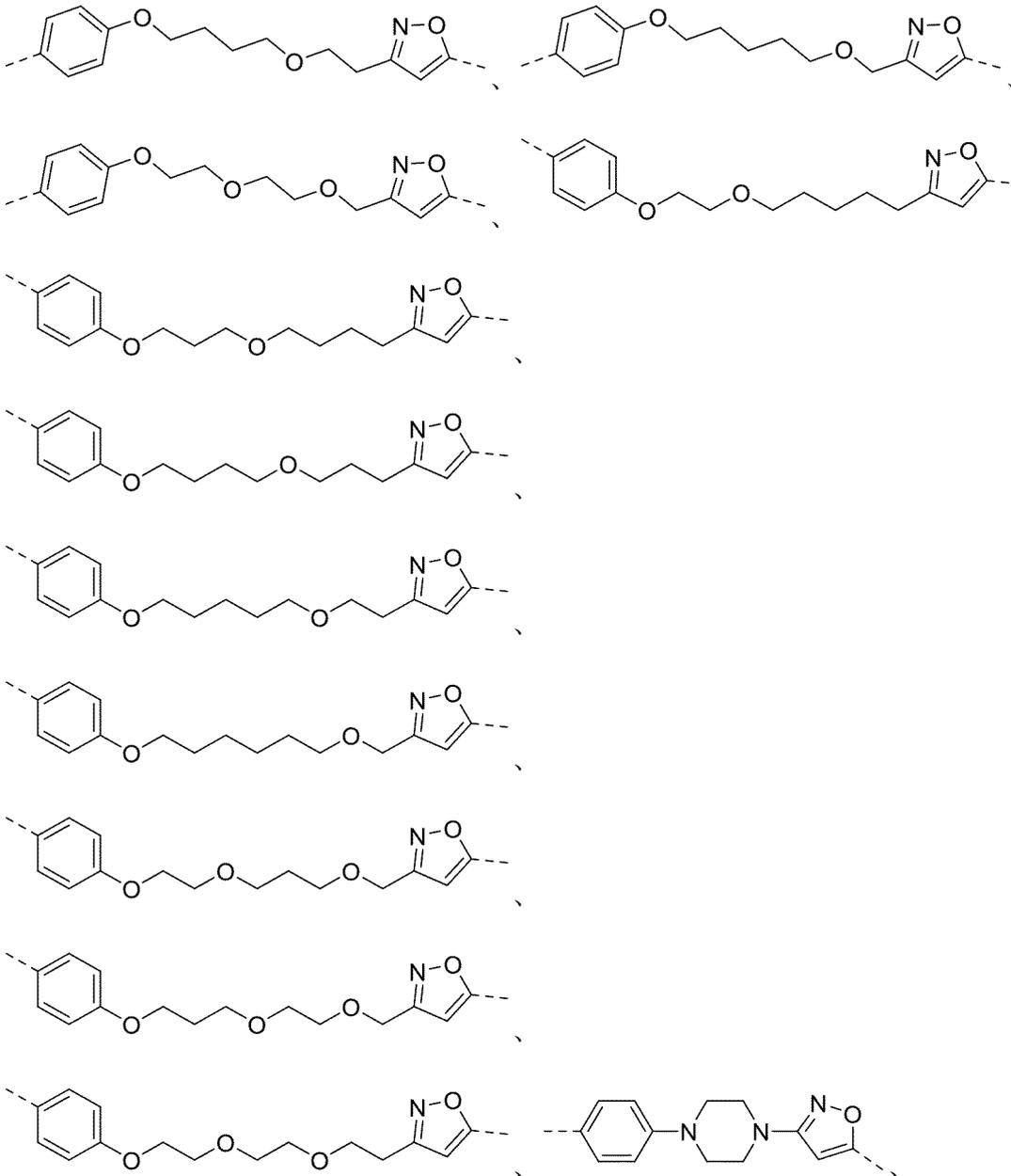
40

【 2 8 7 3 】





【化 9 1 4 - 8】



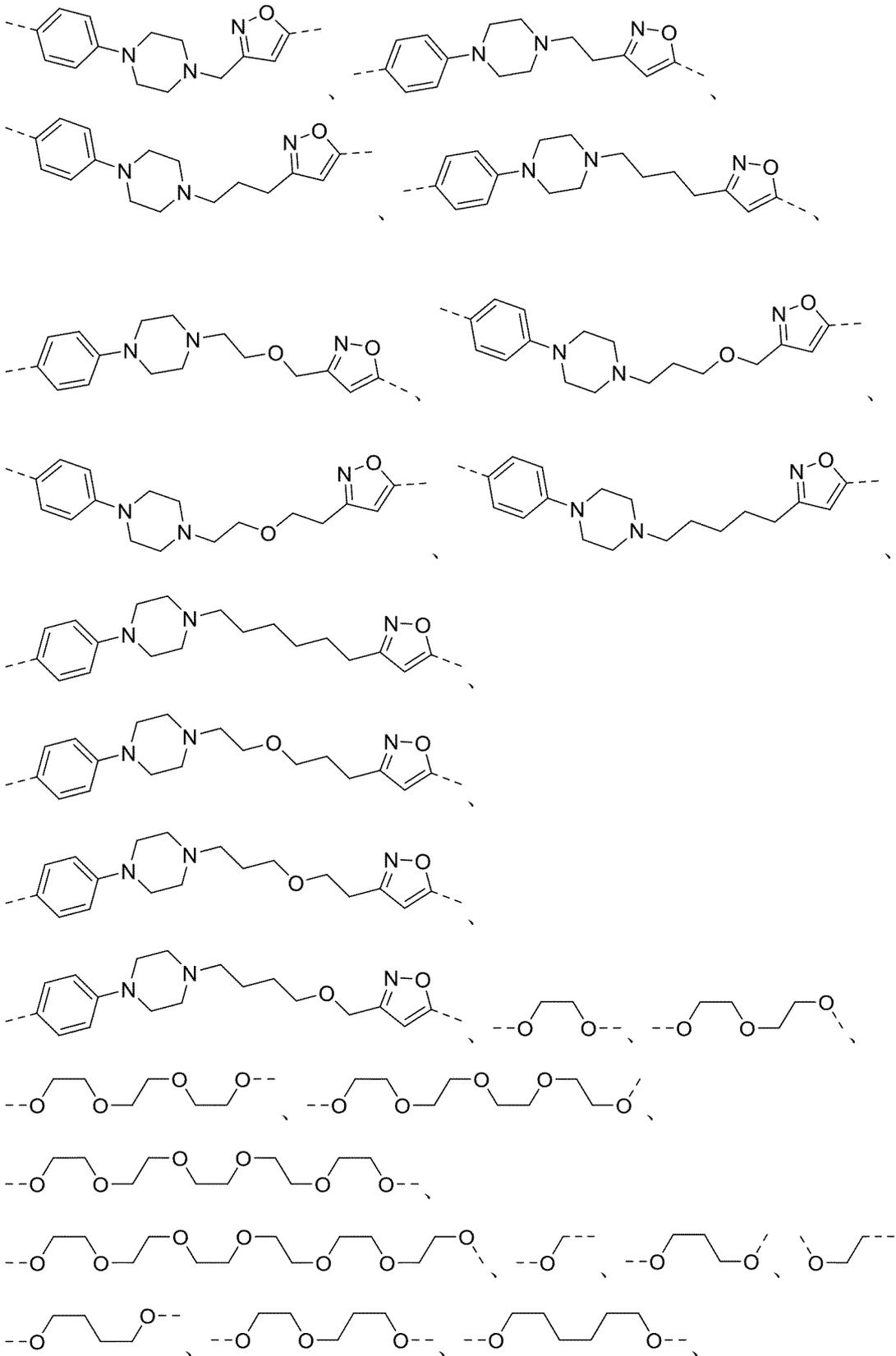
10

20

30

【 2 8 7 6】

【化 9 1 4 - 9】



10

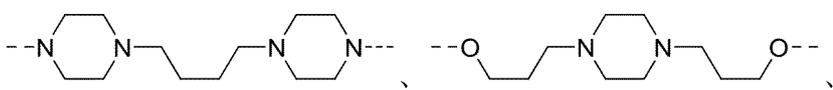
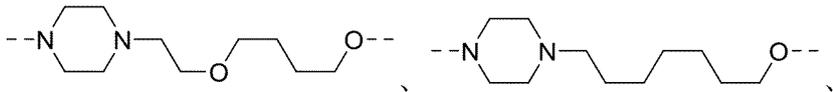
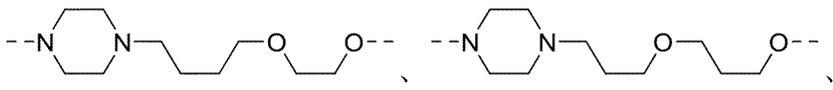
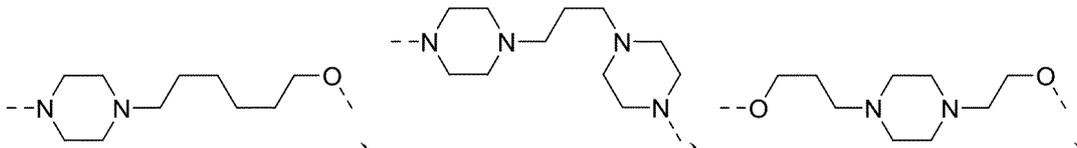
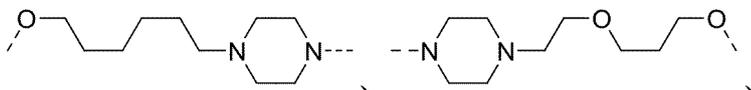
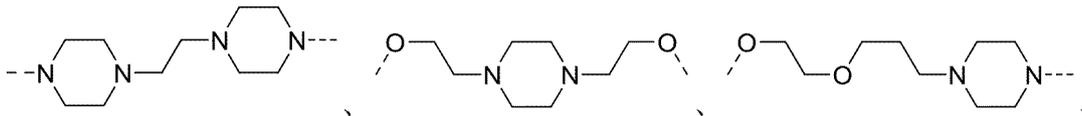
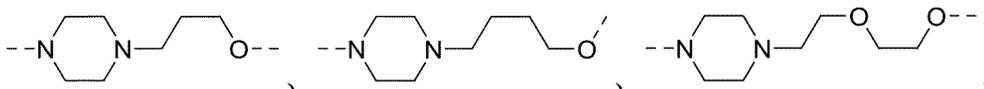
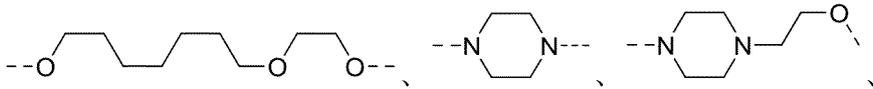
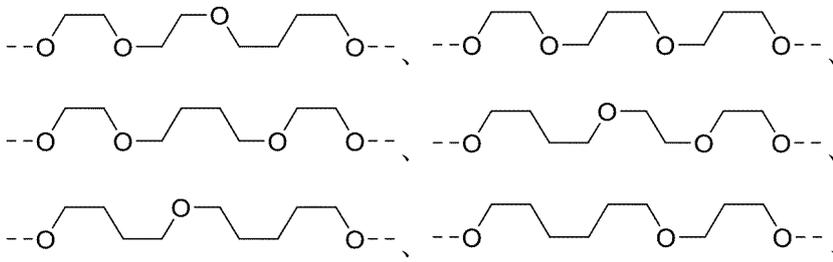
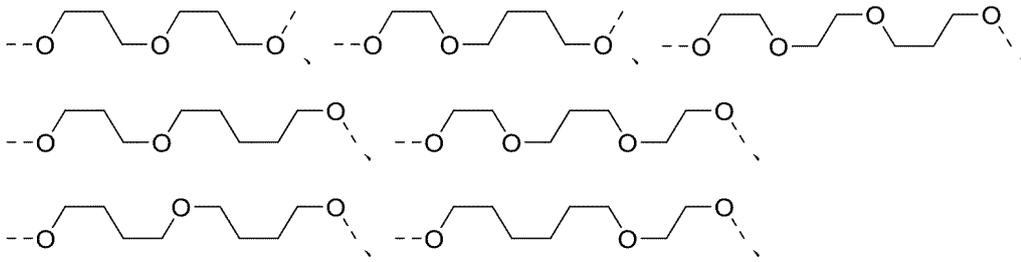
20

30

40

【 2 8 7 7 】

【化 9 1 4 - 1 0】



【 2 8 7 8】

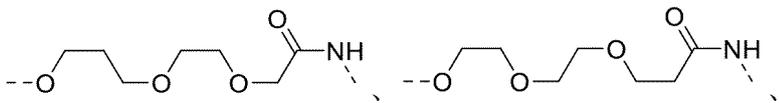
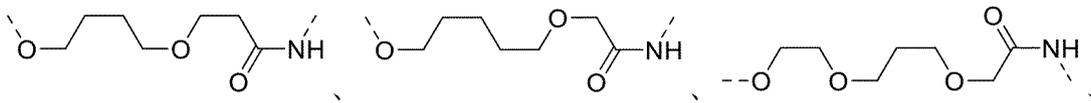
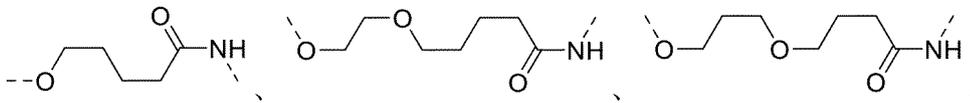
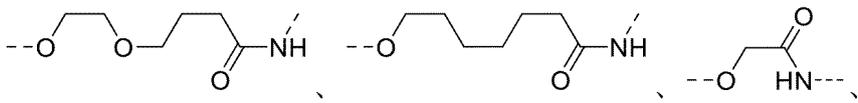
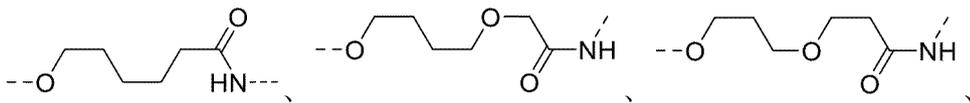
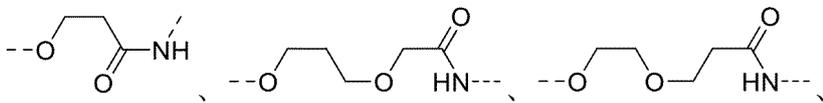
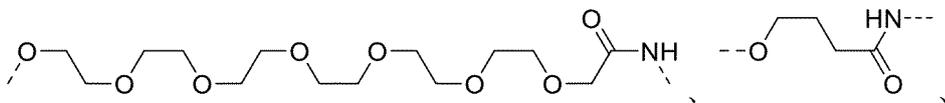
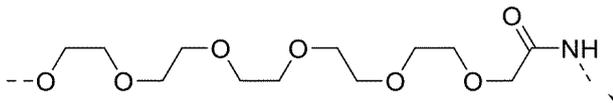
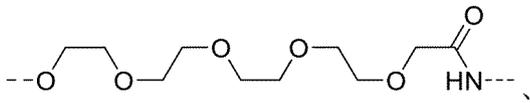
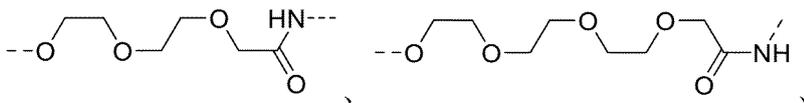
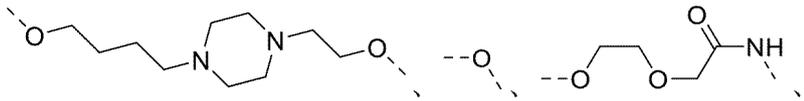
10

20

30

40

【化 9 1 4 - 1 1】



10

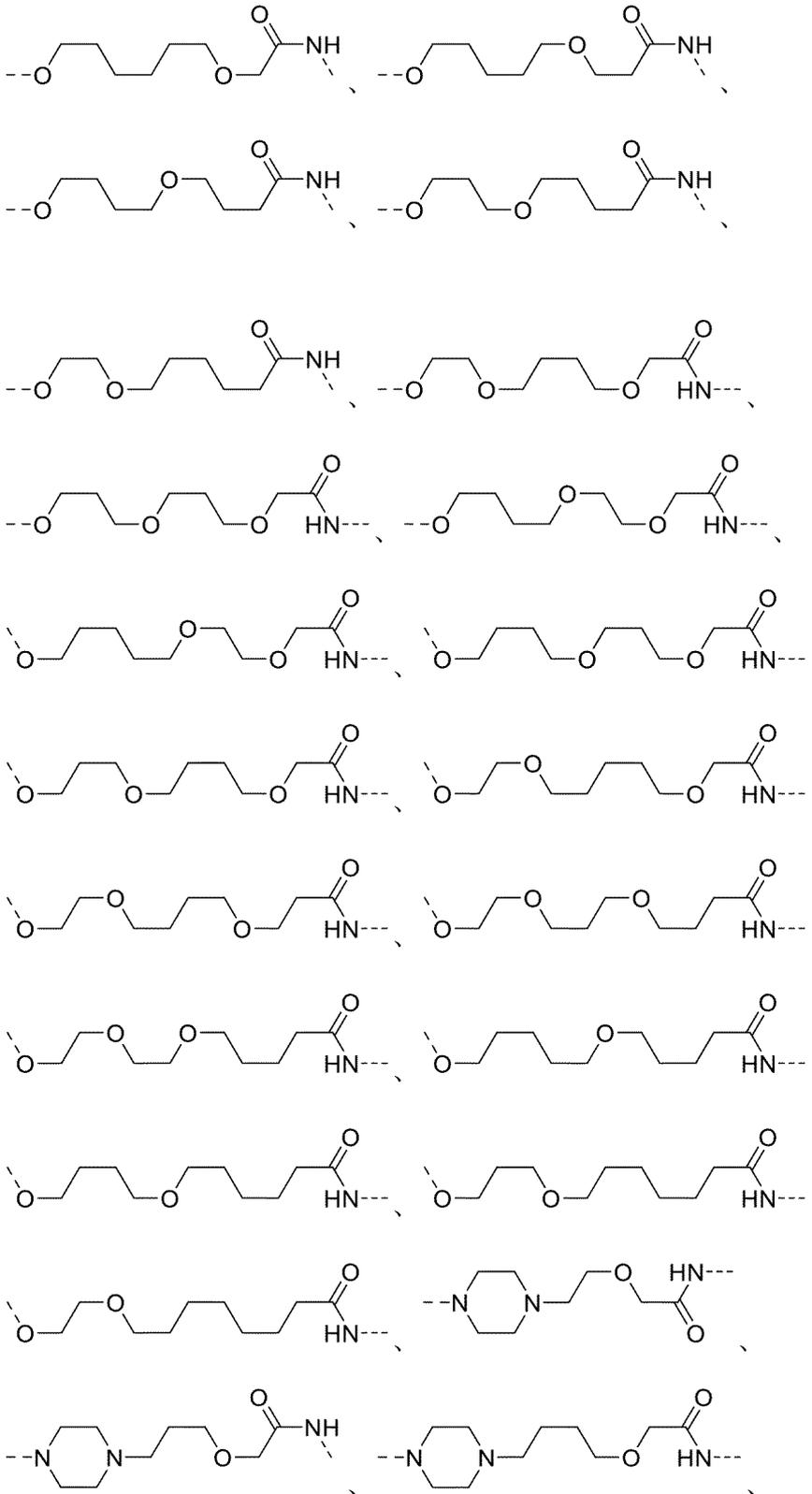
20

30

40

【 2 8 7 9 】

【化 9 1 4 - 1 2】



10

20

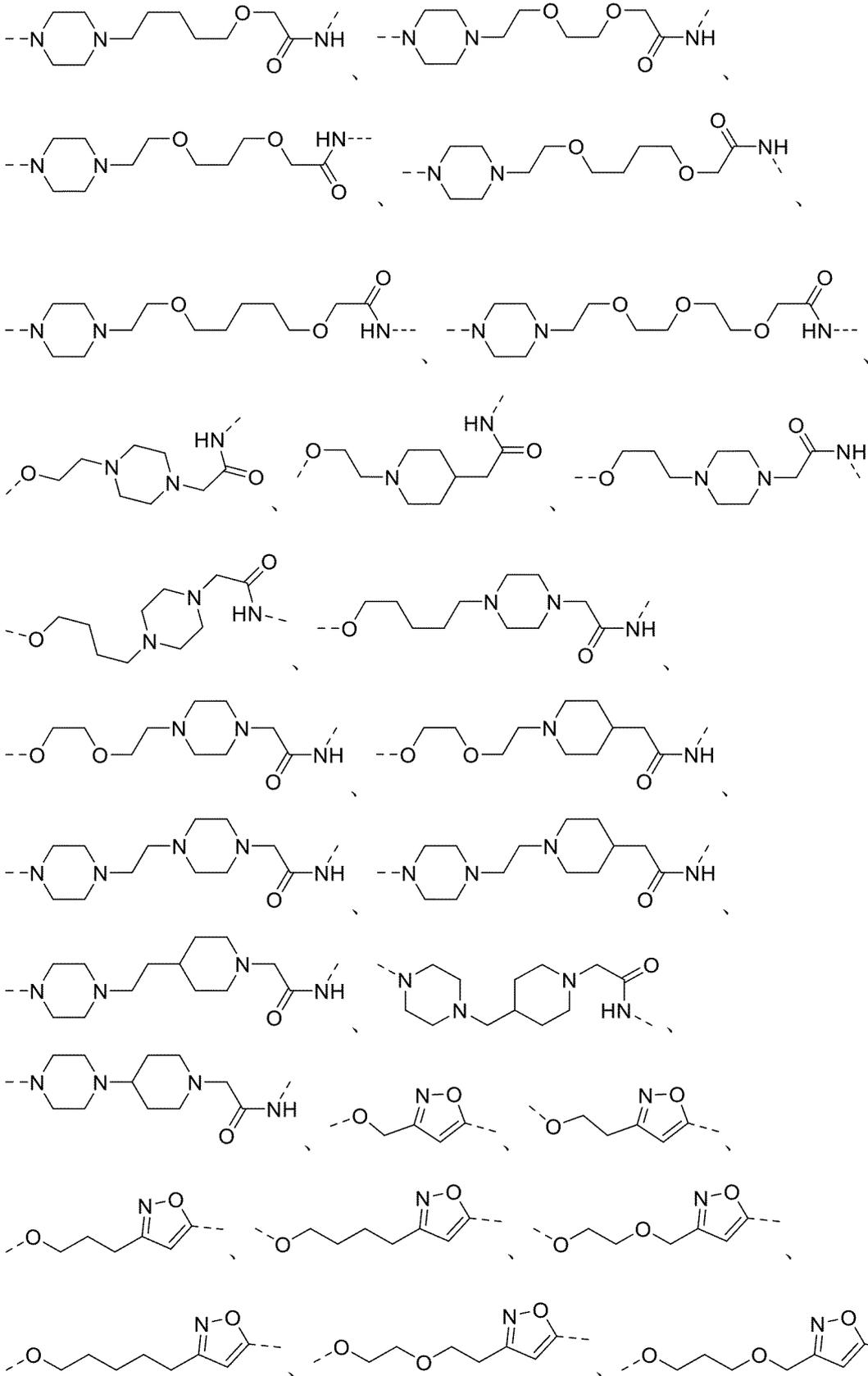
30

40

【 2 8 8 0】



【化 9 1 4 - 1 3】



10

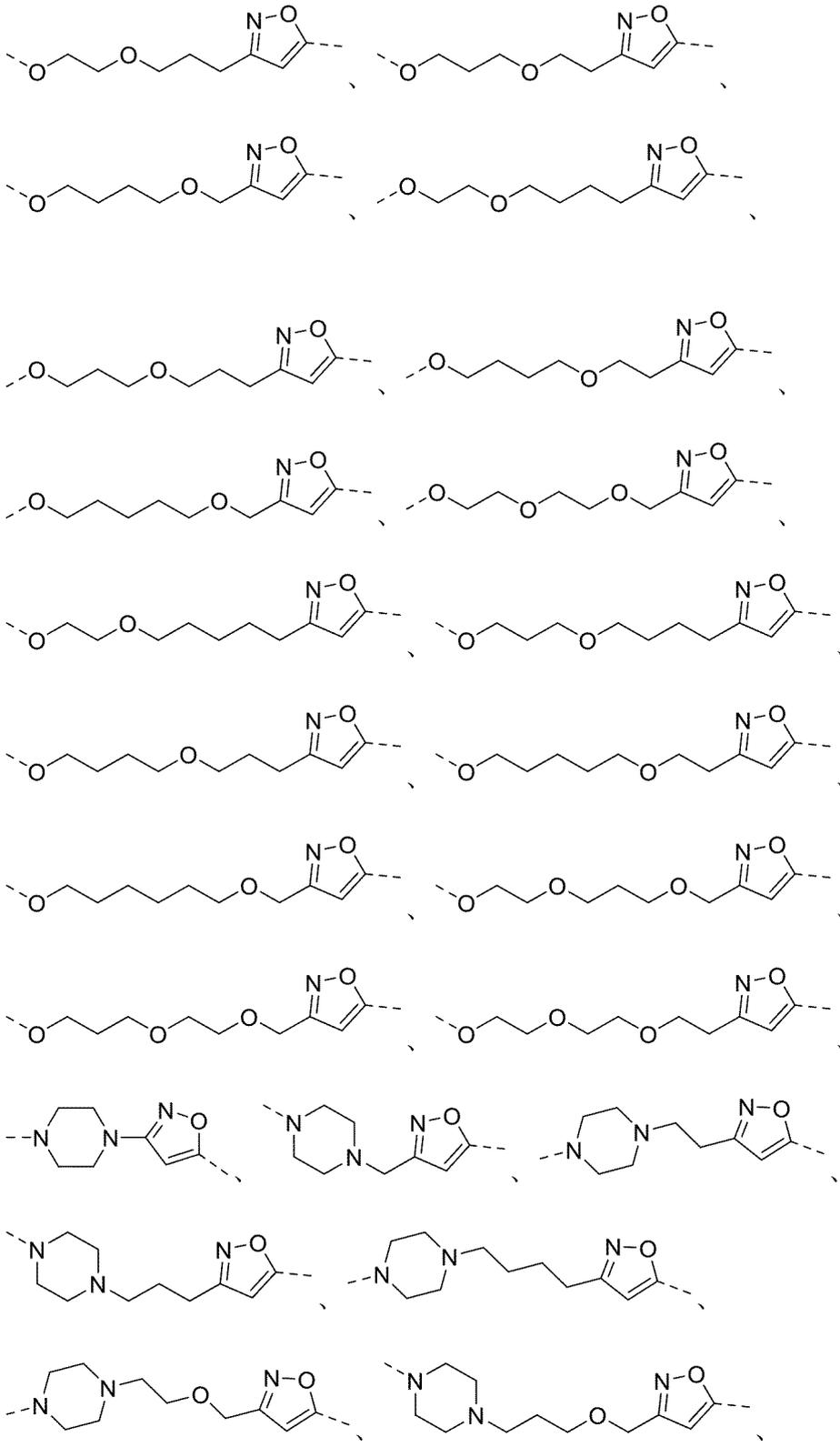
20

30

40

【 2 8 8 1】

【化 9 1 4 - 1 4】



10

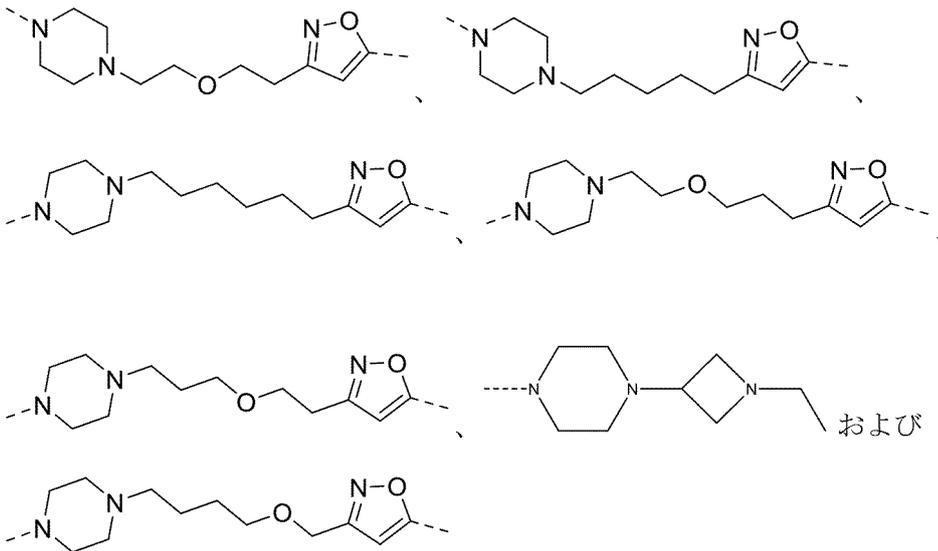
20

30

40

【 2 8 8 2】

## 【化914-15】



10

## 【2883】

から選択される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、1~10個のエチレングリコール単位を含むアリールまたはフェニルで任意に置換されたポリエチレンオキシ基である。

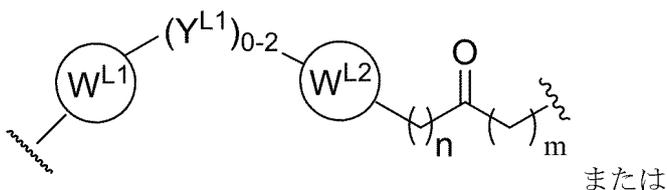
20

## 【2884】

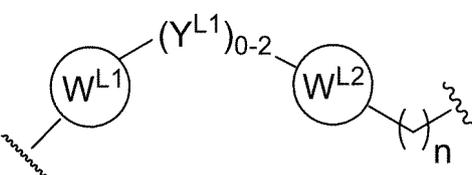
本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー(L)は、以下の化学構造：

## 【2885】

## 【化915】



30



## 【2886】

を含み、

式中、

40

$W^{L1}$  および  $W^{L2}$  は、各々独立して、存在しないか、RQで任意に置換された、0~4個のヘテロ原子を有する4~8員環であり、各RQは、独立して、H、ハロ、OH、CN、 $CF_3$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルキル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルコキシであるか、または2個のR<sup>Q</sup>基が、それらが結合している原子と一緒に、0~4個のヘテロ原子を有する4~8員環系を形成し、

$Y^{L1}$  が、各々独立して、結合、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルキル、および任意に1個以上のC原子がOと置き換わっているもの、または任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1 - C_6$  アルコキシであり、

nが、0~10であり、

## 【2887】

50

【化 9 1 6】

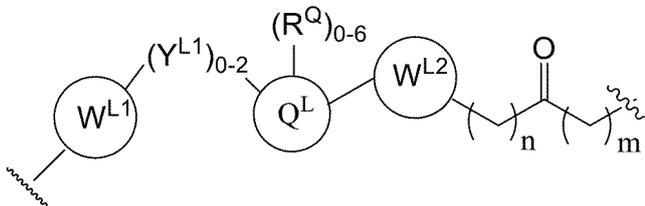
【 2 8 8 8】

が、前記 P T M または U L M 部分への接続点を示す。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、リンカー ( L ) は、以下の化学構造：

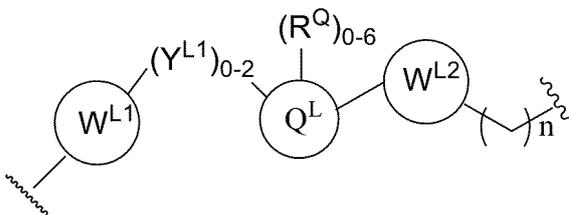
【 2 8 8 9】

【化 9 1 7】



10

または



20

【 2 8 9 0】

を含み、  
式中、

$W^{L1}$  および  $W^{L2}$  は、各々独立して、存在しないか、アリーール、ヘテロアリーール、環状、ヘテロ環、 $C_{1-6}$  アルキルおよび任意に 1 個以上の C 原子が O または N と置き換わっているもの、 $C_{1-6}$  アルケンおよび任意に 1 個以上の C 原子が O と置き換わっているもの、 $C_{1-6}$  アルキンおよび任意に 1 個以上の C 原子が O と置き換わっているもの、二環、ビアリーール、ビヘテロアリーール、またはビヘテロ環であり、各々が  $R^Q$  で任意に置換されており、各  $R^Q$  が、独立して、H、ハロ、OH、CN、 $CF_3$ 、ヒドロキシル、ニトロ、 $C-CH_3$ 、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキル、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルコキシ、任意に置換された  $OC_{1-3}$  アルキル（例えば、1 個以上の -F によって任意に置換される）、OH、 $NH_2$ 、 $NR^{Y1}R^{Y2}$ 、CN であるか、または 2 個の  $R^Q$  基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 4 ~ 8 員環系を形成し

30

、  
 $Y^{L1}$  が、各々独立して、結合、 $NR^{YL1}$ 、O、S、 $NR^{YL2}$ 、 $CR^{YL1}R^{YL2}$ 、 $C=O$ 、 $C=S$ 、SO、 $SO_2$ 、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキルおよび任意に 1 個以上の C 原子が O と置き換わっているもの、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルコキシ、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環の脂環式環または芳香族環であり、

40

$Q^L$  が、任意に架橋され、任意に 0 ~ 6 個の  $R^Q$  で置換された、0 ~ 4 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 6 員環の脂環式環または芳香環であり、各  $R^Q$  が、独立して、H、任意に置換された直鎖または分枝鎖  $C_1-C_6$  アルキル（例えば、1 個以上のハロまたは  $C_1-C_6$  アルコキシによって任意に置換されたもの）であるか、または 2 個の  $R^Q$  基が、それらが結合している原子と一緒にあって、0 ~ 2 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員環系を形成し

、  
 $R^{YL1}$ 、 $R^{YL2}$  が、各々独立して、H、OH、任意に置換された直鎖または分枝鎖

50

C<sub>1-6</sub> アルキル（例えば、1個以上のハロゲンまたはC<sub>1-6</sub> アルコキシルによって任意に置換されたもの）であるか、またはR<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が、それらが結合している原子と一緒にあって、0～2個のヘテロ原子を含有する3～8員環系を形成し、  
nが、0～10であり、

【2891】

【化918】

【2892】

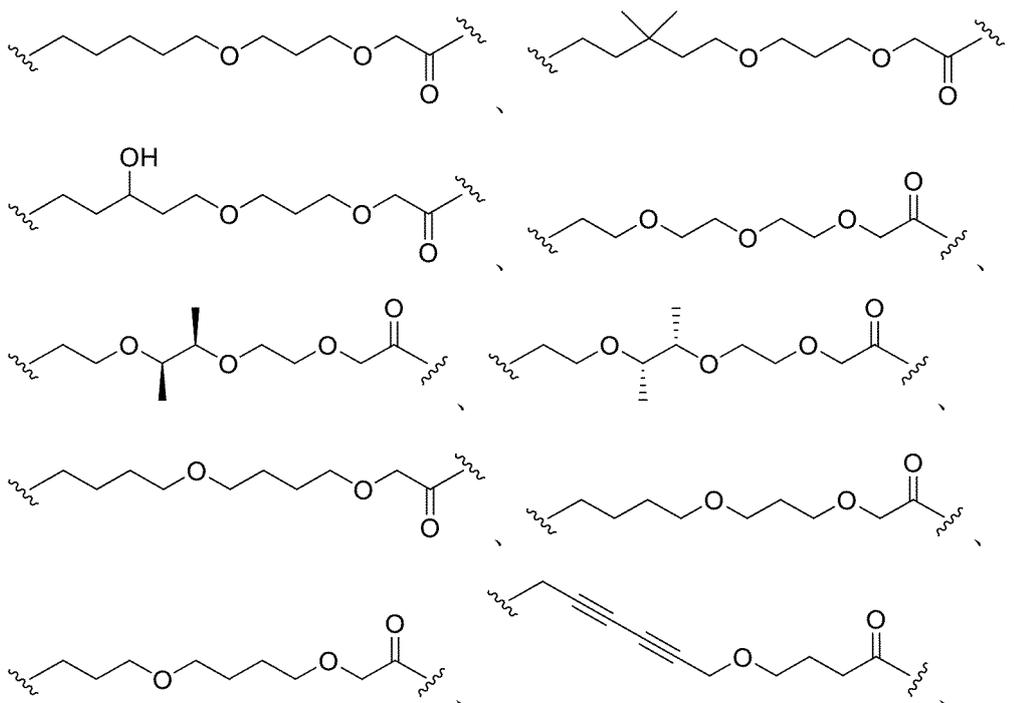
が、前記PTMまたはULM部分への接続点を示す。

10

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー（L）の単位A<sup>L</sup>は、

【2893】

【化919-1】

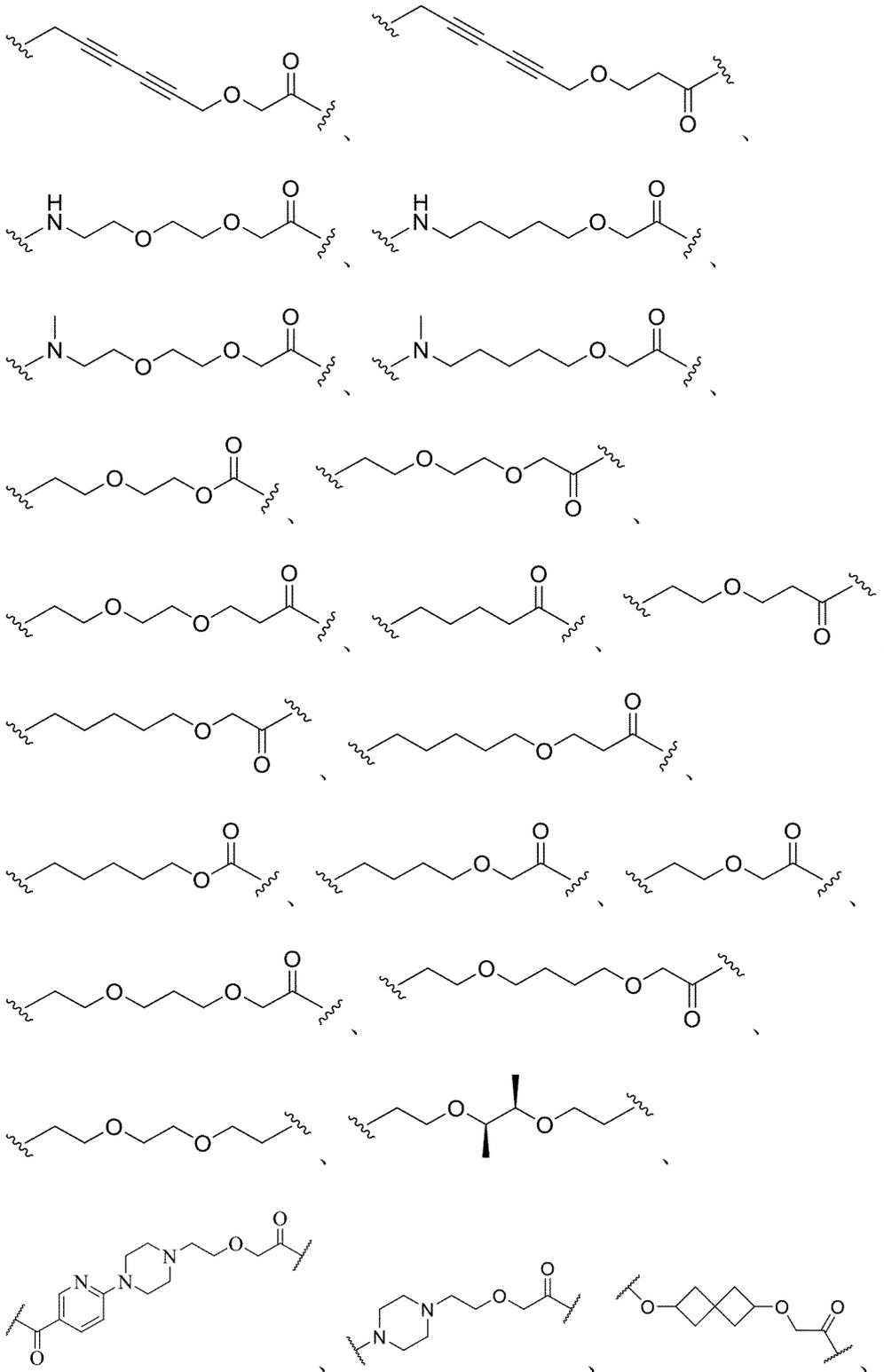


20

30

【2894】

【化 9 1 9 - 2】



10

20

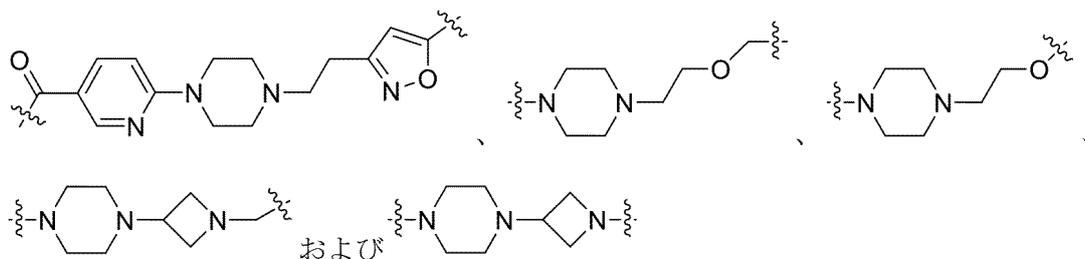
30

40

【 2 8 9 5 】



## 【化 9 1 9 - 4】



## 【 2 8 9 7 】

からなる群から選択される。

10

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、

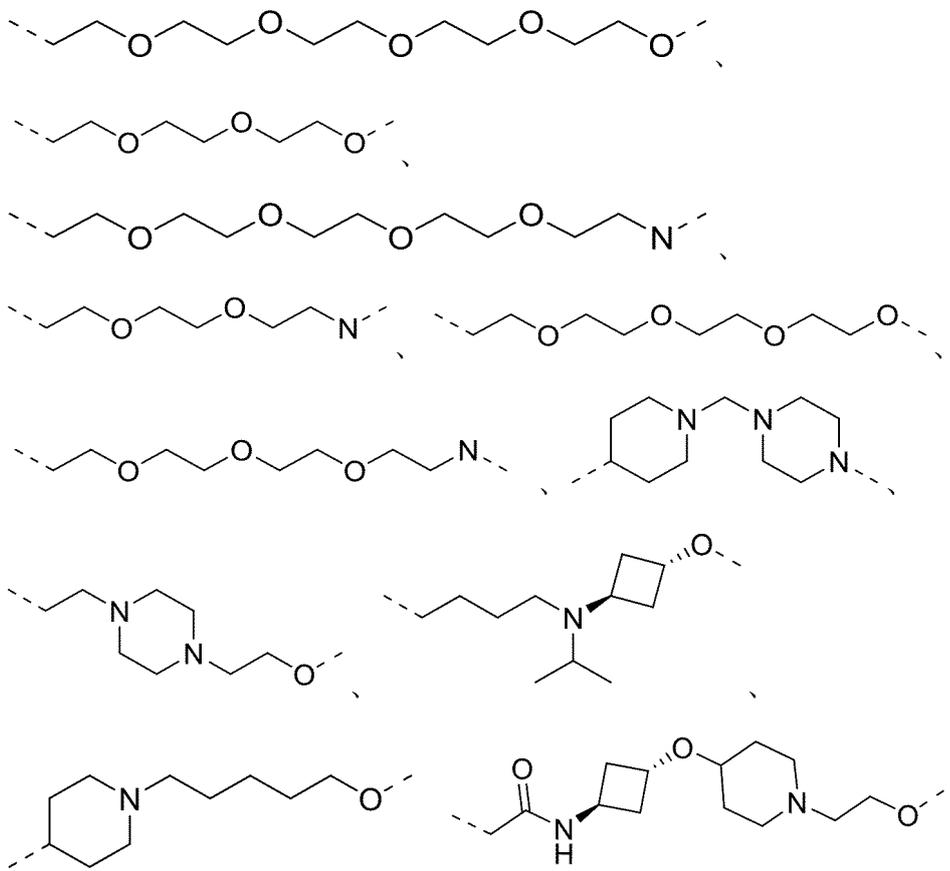
(a) PTMが、表 4、6、8、10 および 12 の化合物、または表 1 の PTM から選択されるか、

(b) ULMが、表 4、6、8、10 および 12 の化合物、または表 3 の ULM から選択されるか、

(c) リンカー (L) の単位 A<sup>L</sup> が、

## 【 2 8 9 8 】

## 【化 9 2 0 - 1】



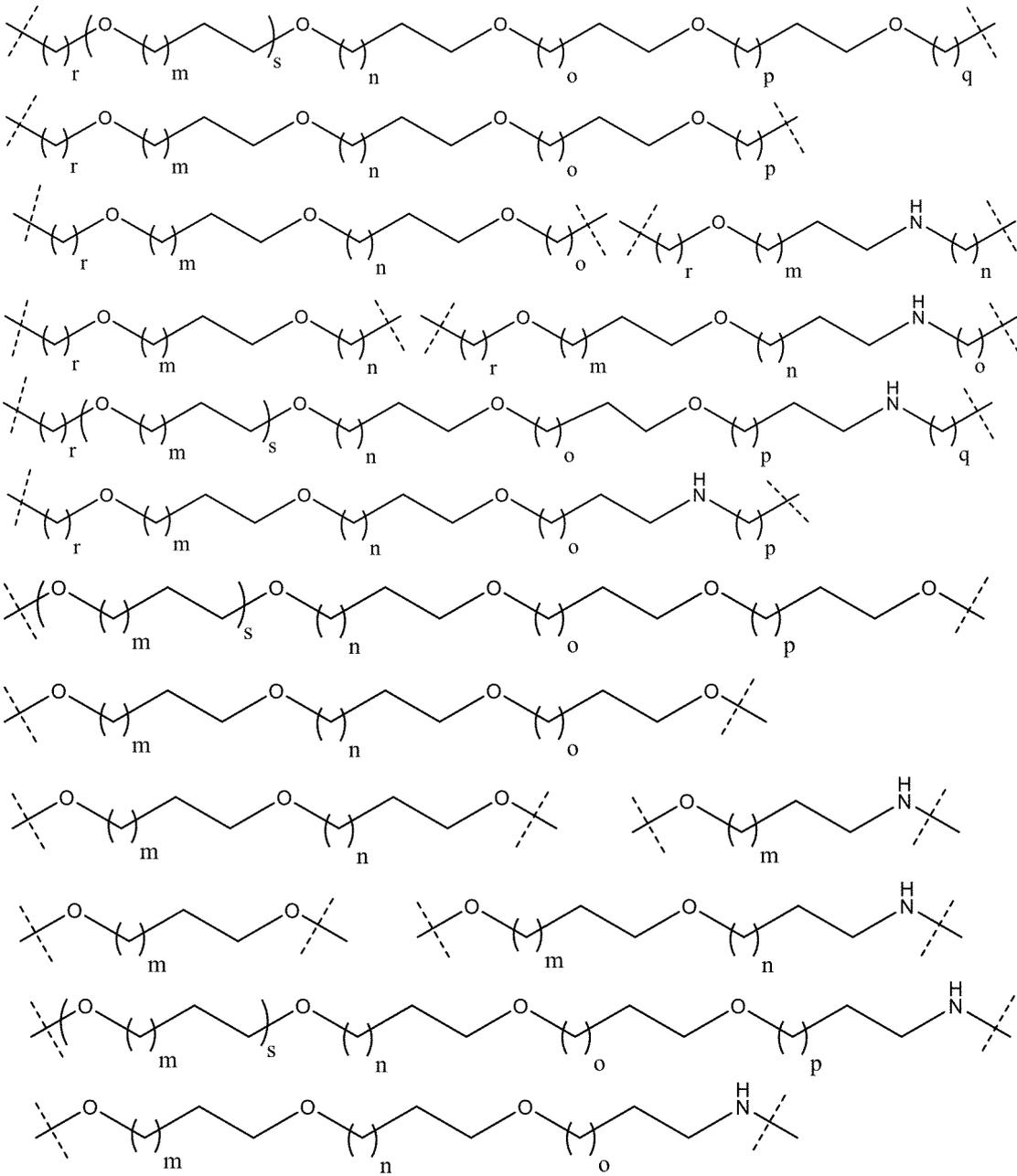
20

30

40

## 【 2 8 9 9 】

【化920-2】



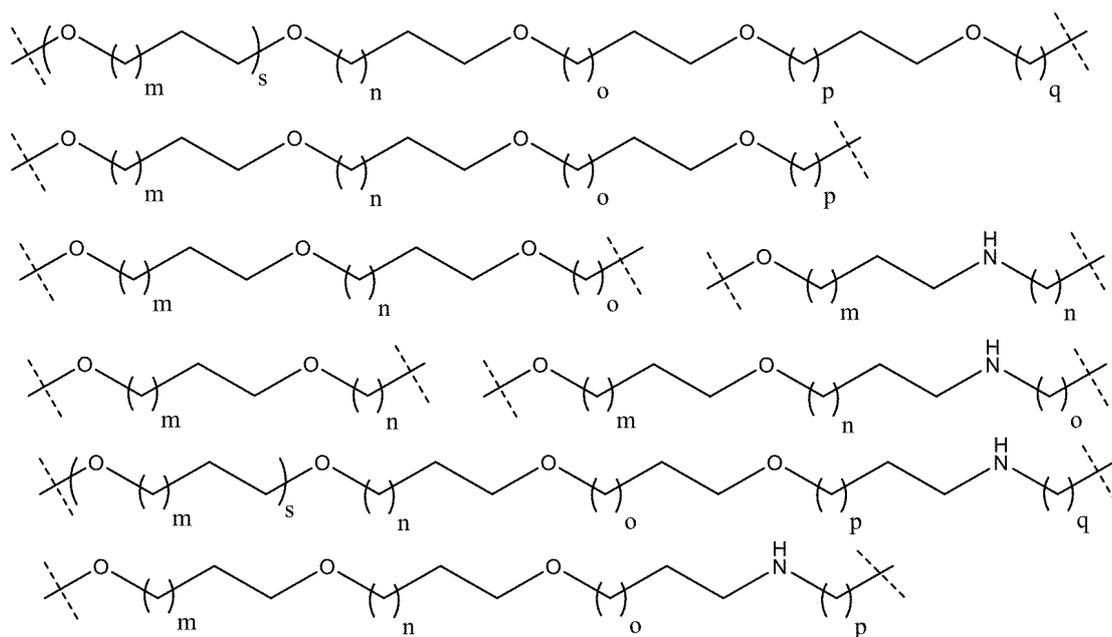
10

20

30

【2900】

【化920-3】

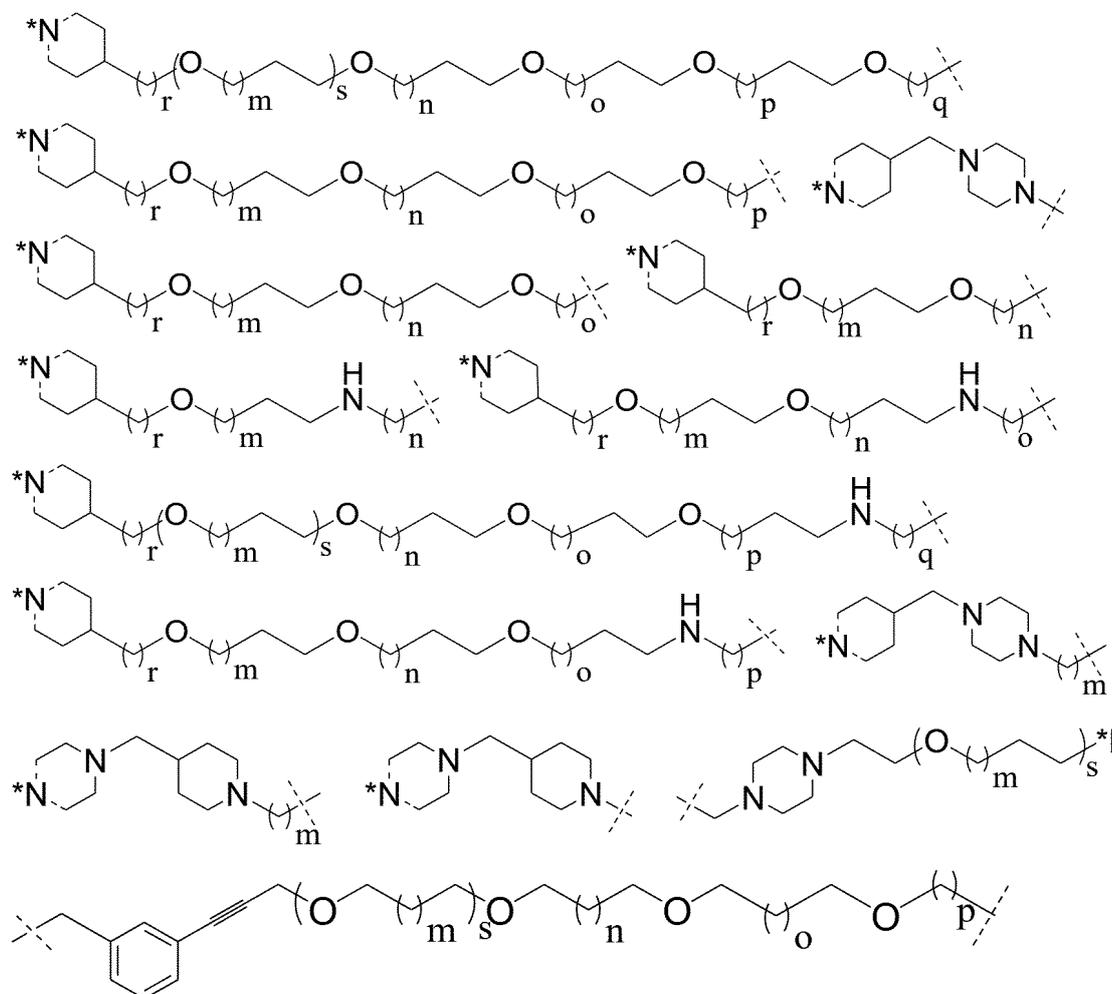


10

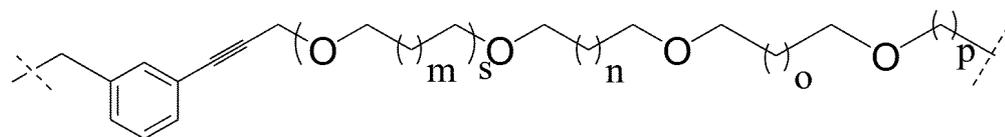
20

30

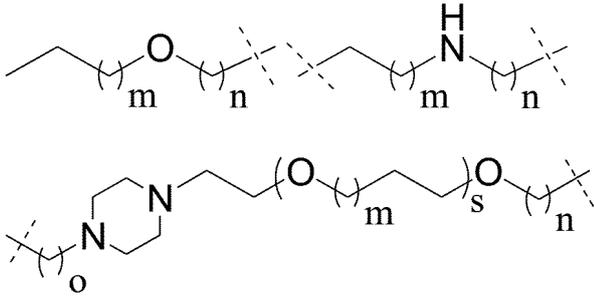
40



【2901】



【化920-4】



【2902】

10

および  $C_1 - C_6$  アルキルから選択されるか、または  
(d) これらの組み合わせ、のうちの少なくとも1つであり、  
式中、

ヘテロシクロアルキルの \* N が、PTM と共有され、  
各  $m, n, o, p, q, r$  および  $s$  は、独立して、0、1、2、3、4、5、6、7、  
8、9 または 10 から選択される。

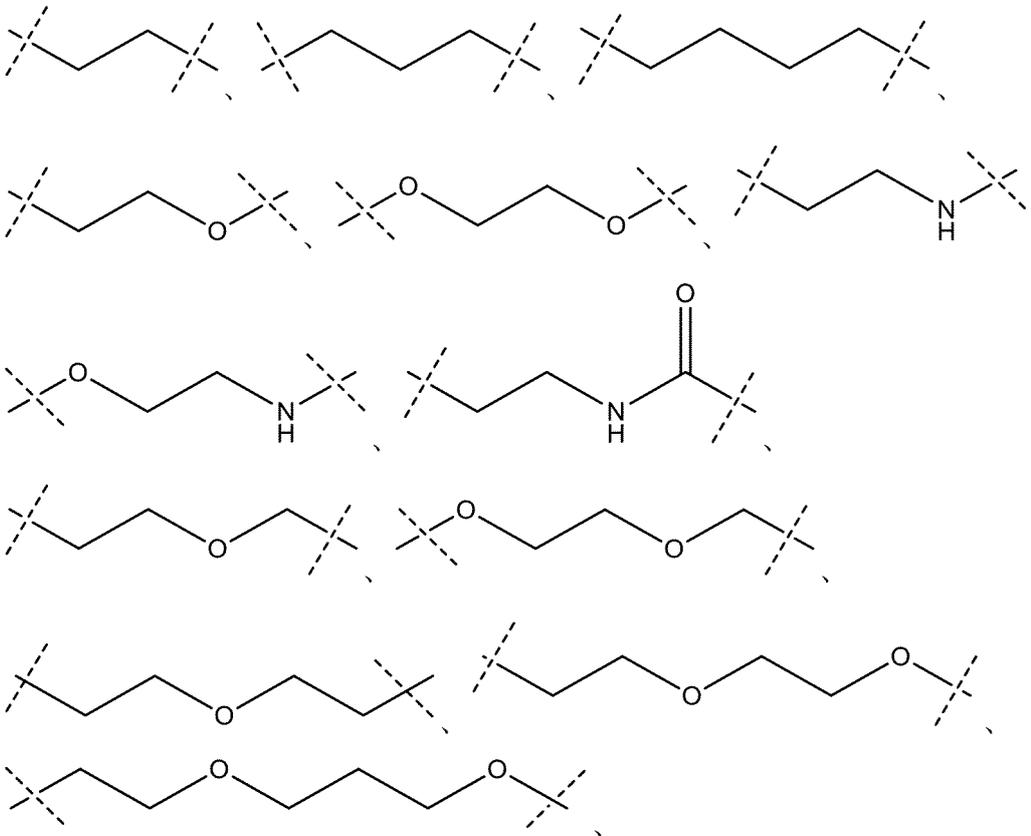
【2903】

本明細書に記載の任意の態様または実施形態では、リンカー (L) または L の単位  $A^L$   
は、

【2904】

20

【化921-1】

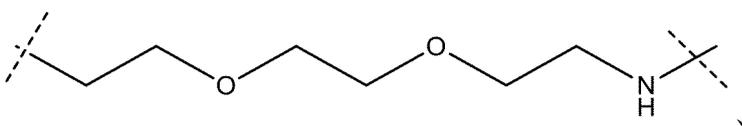
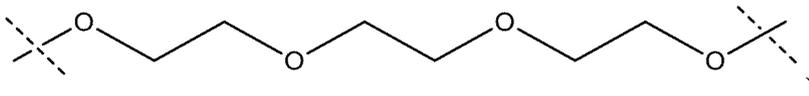
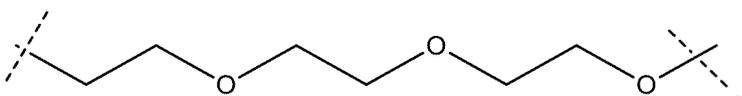
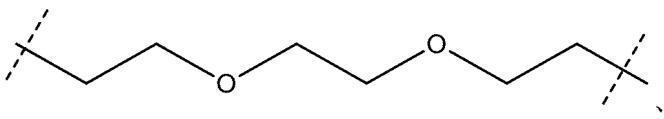
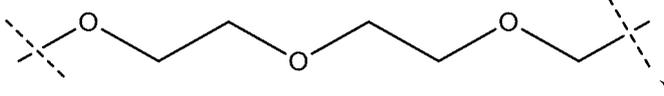
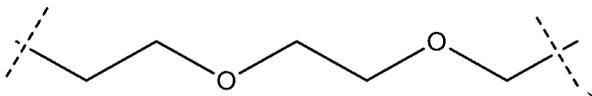
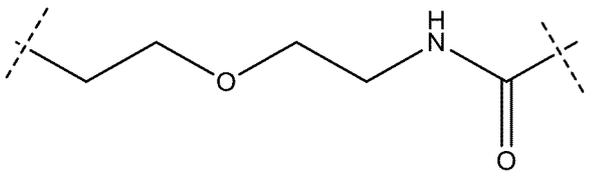
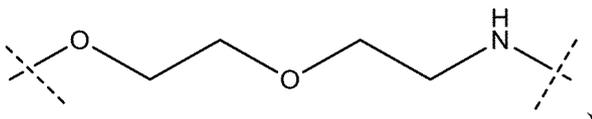
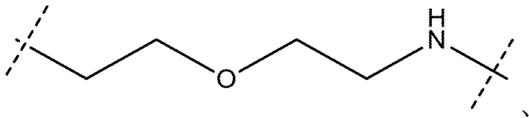
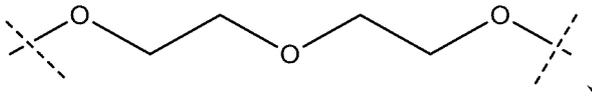
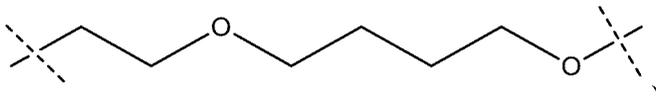


30

40

【2905】

【化 9 2 1 - 2】



10

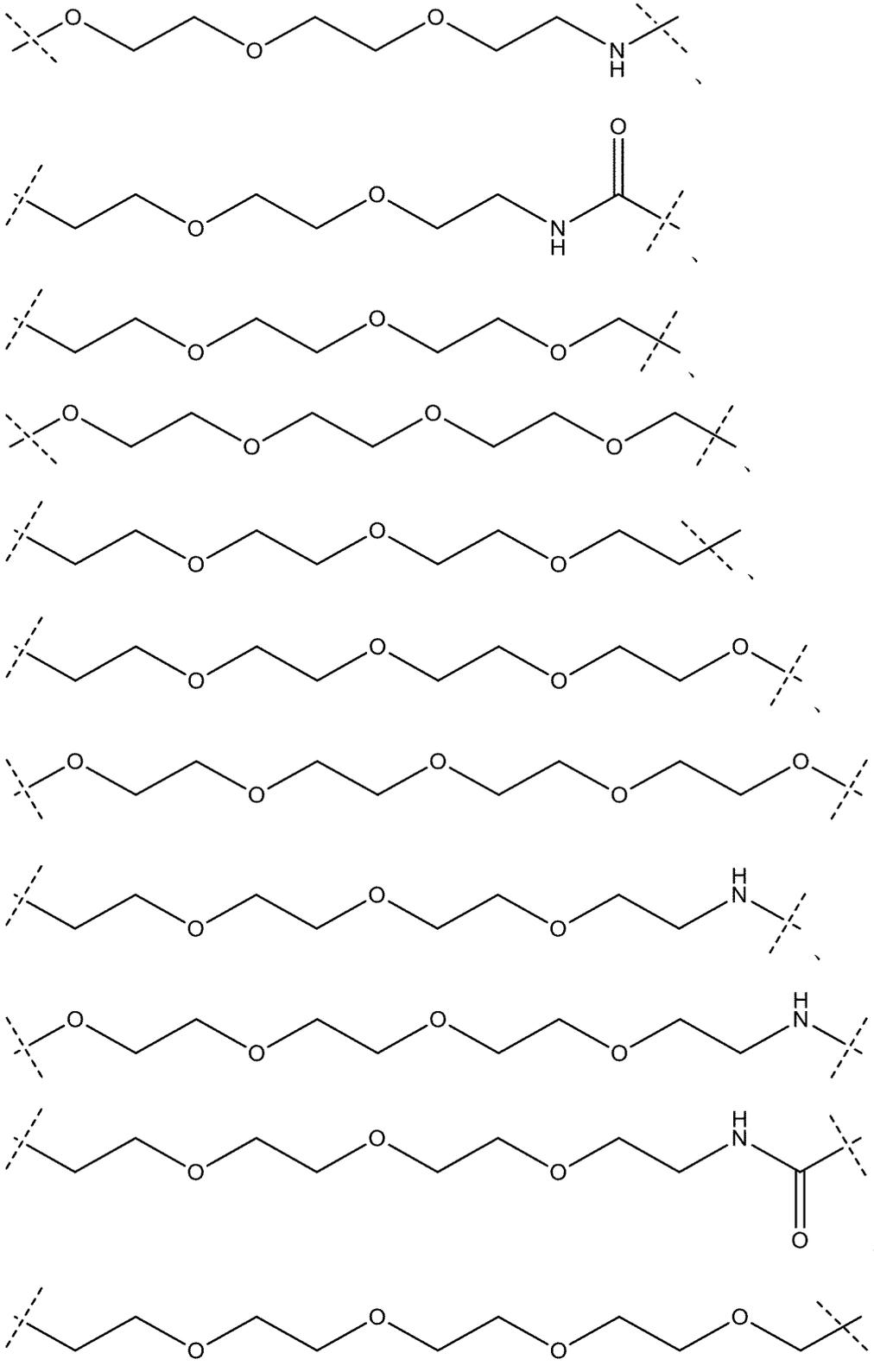
20

30

40

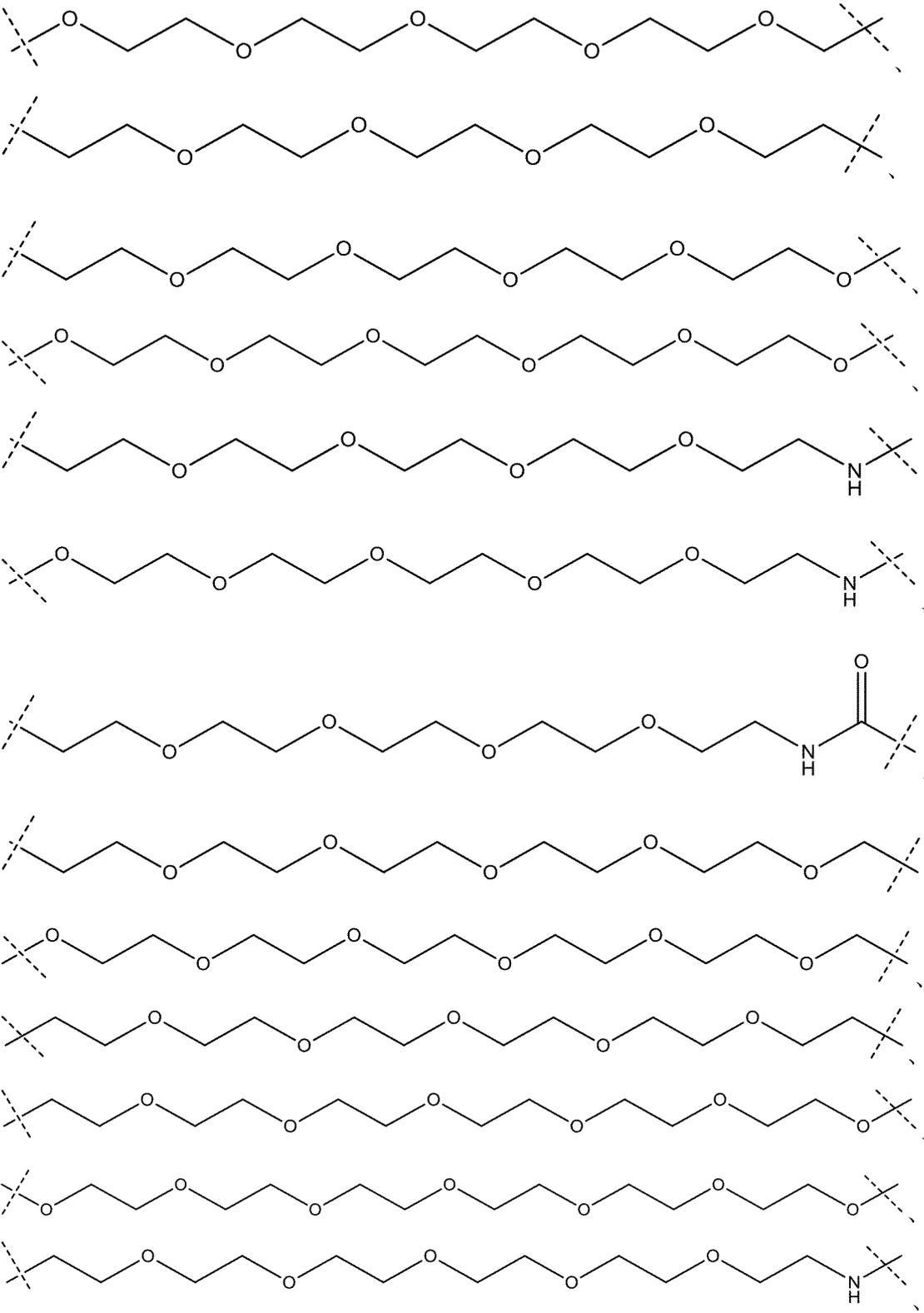
【 2 9 0 6 】

【化 9 2 1 - 3】



【 2 9 0 7 】

【化 9 2 1 - 4】



10

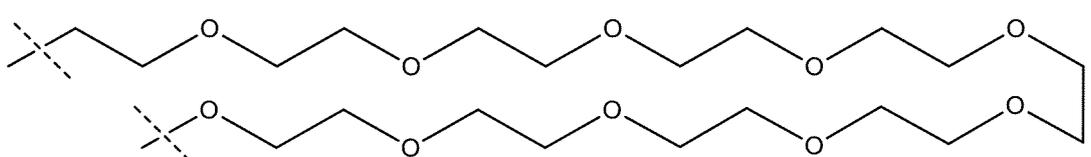
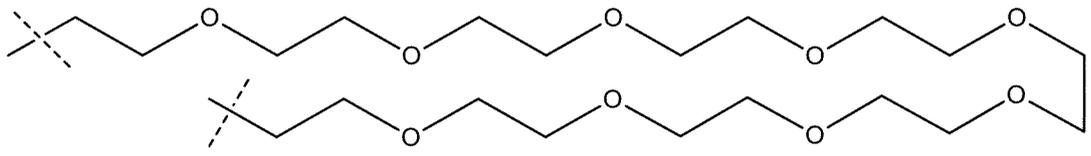
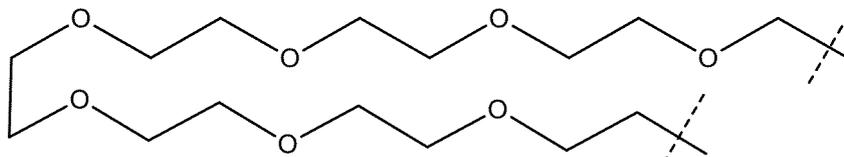
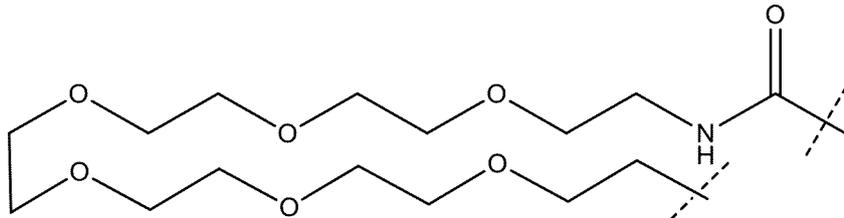
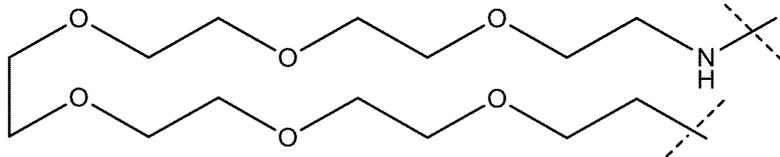
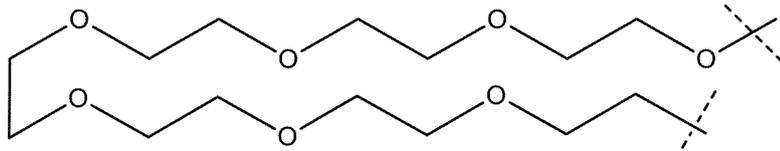
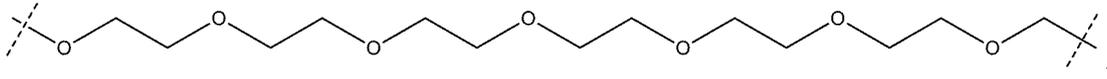
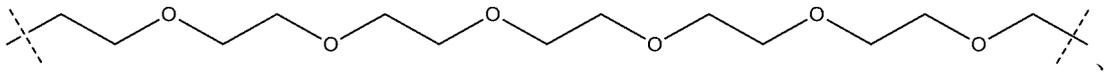
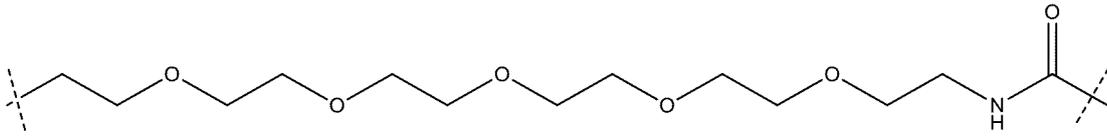
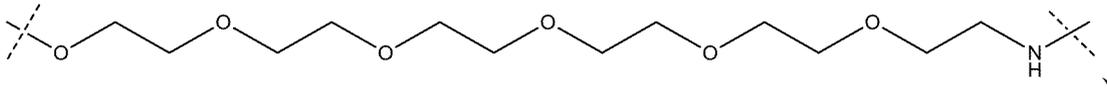
20

30

40

【 2 9 0 8 】

【化 9 2 1 - 5】



【 2 9 0 9 】

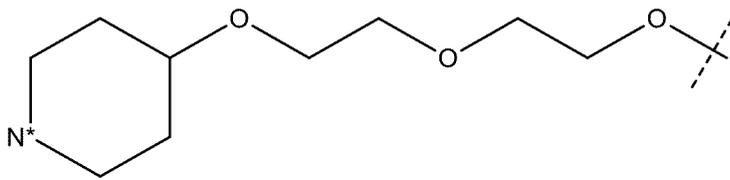
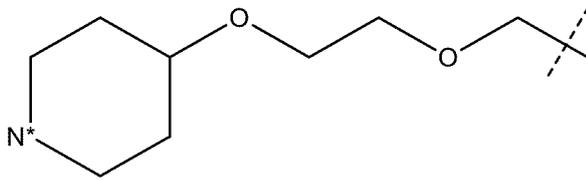
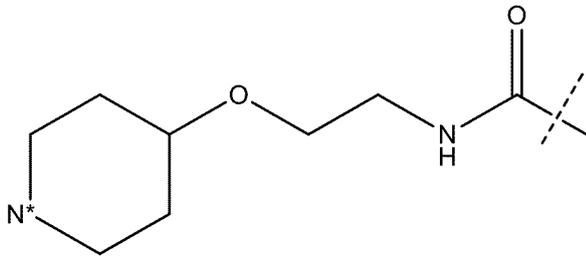
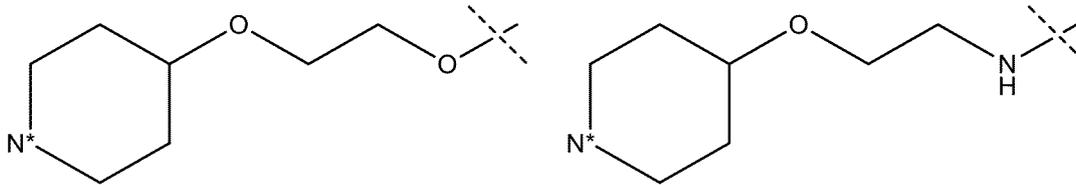
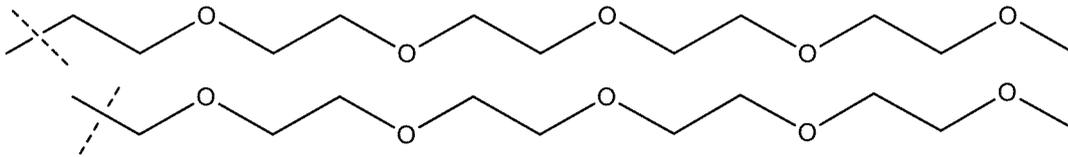
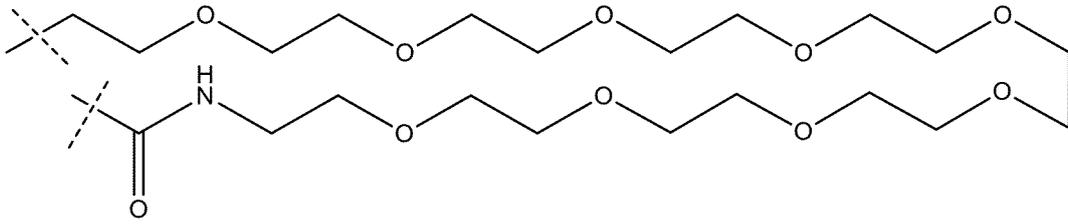
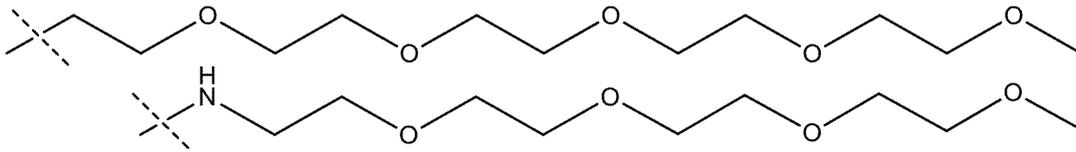
10

20

30

40

【化 9 2 1 - 6】



【 2 9 1 0 】

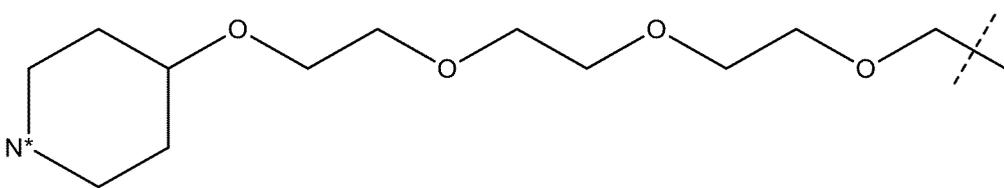
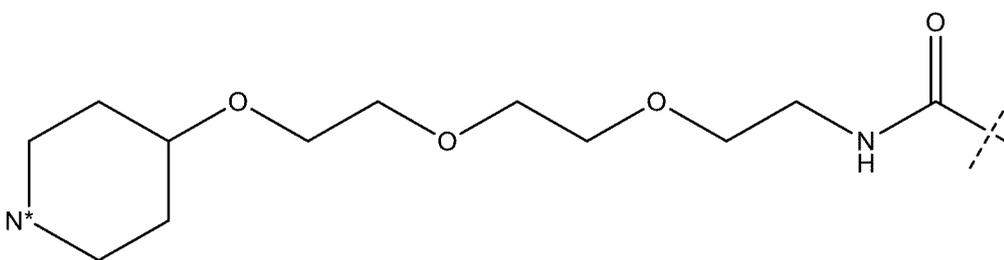
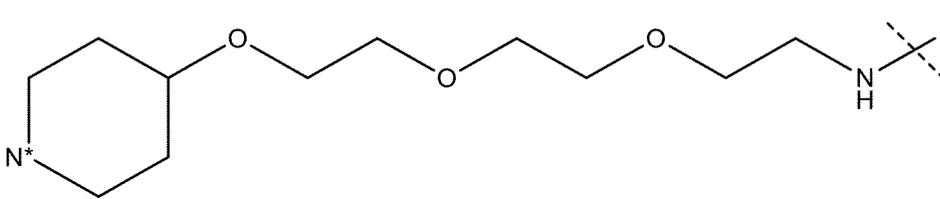
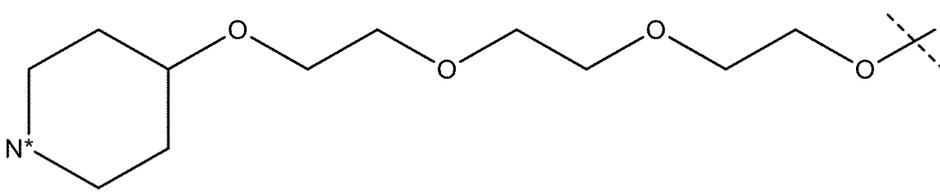
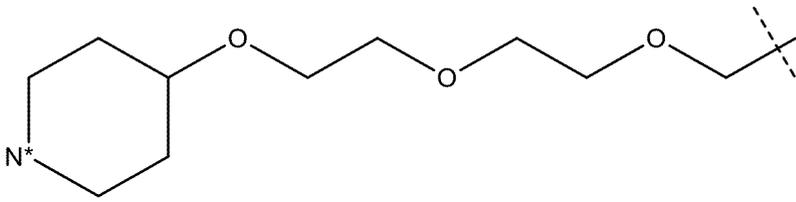
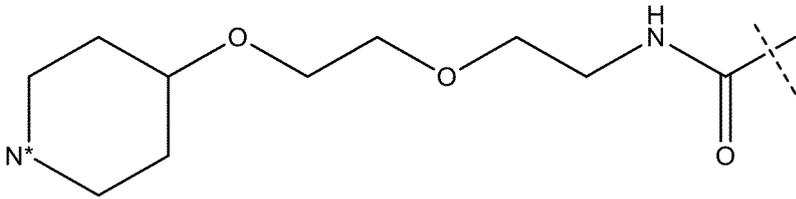
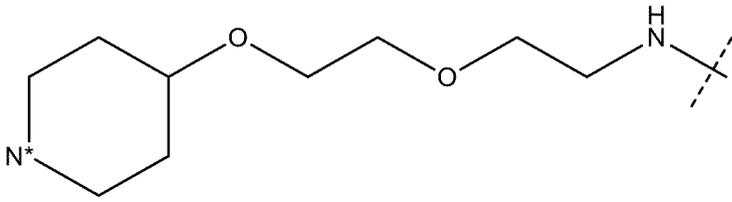
10

20

30

40

【化 9 2 1 - 7】



【 2 9 1 1 】

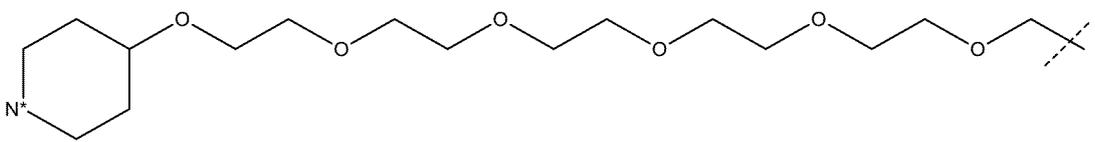
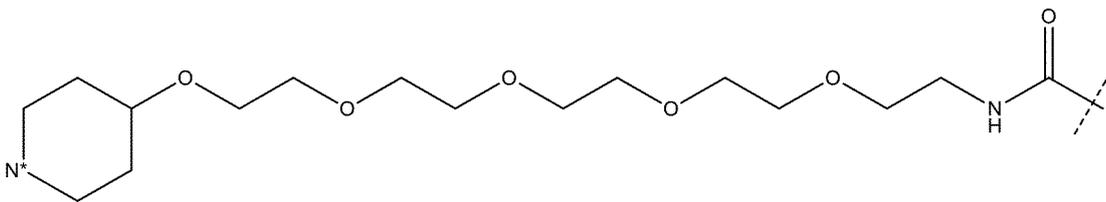
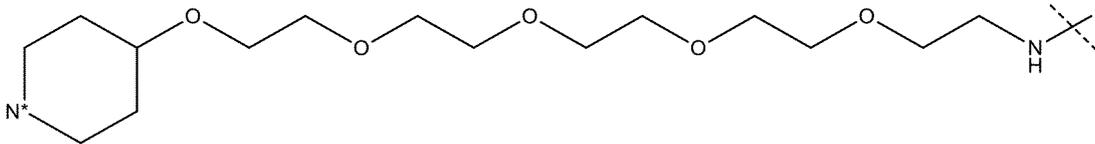
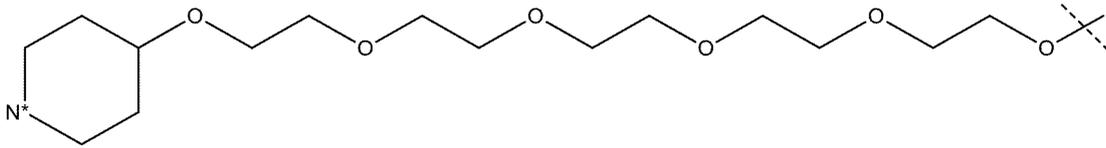
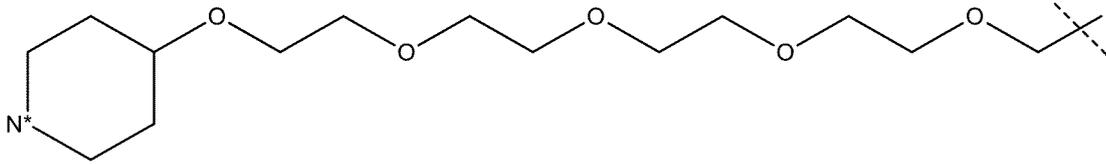
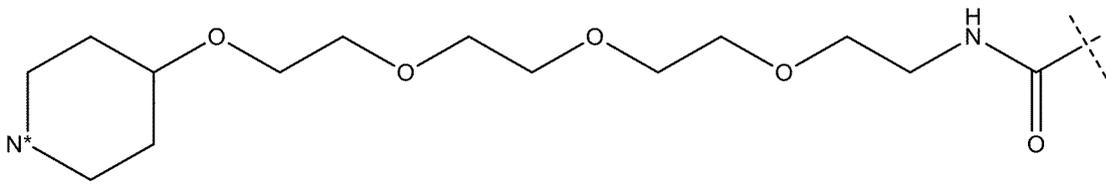
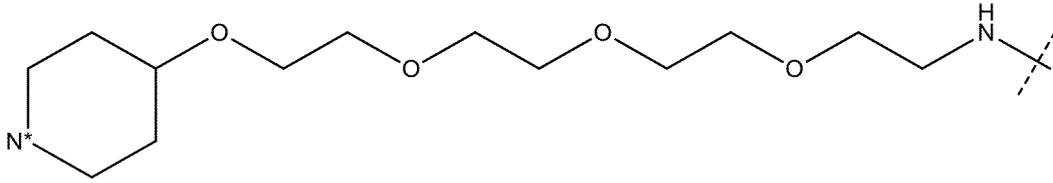
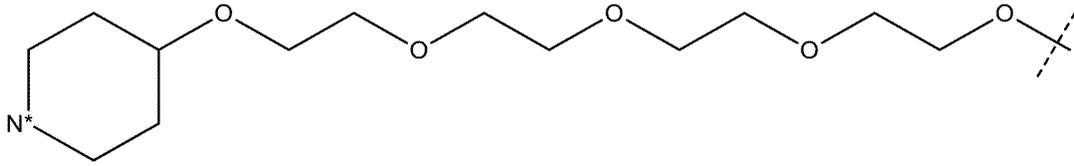
10

20

30

40

【化 9 2 1 - 8】



【 2 9 1 2 】

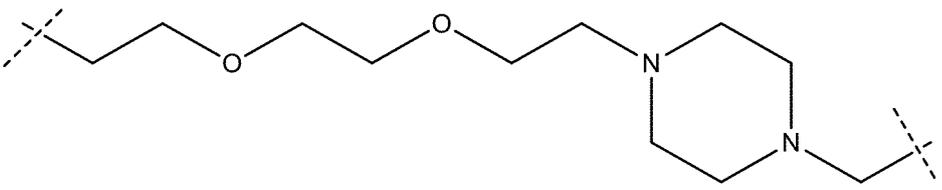
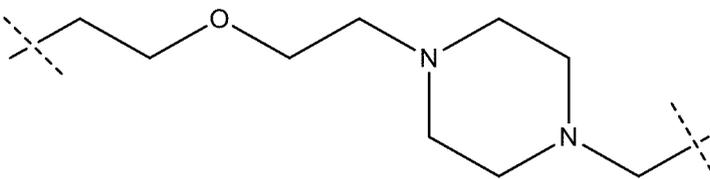
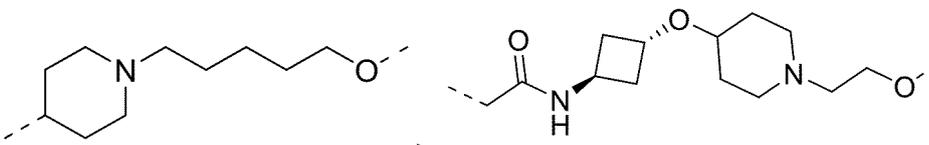
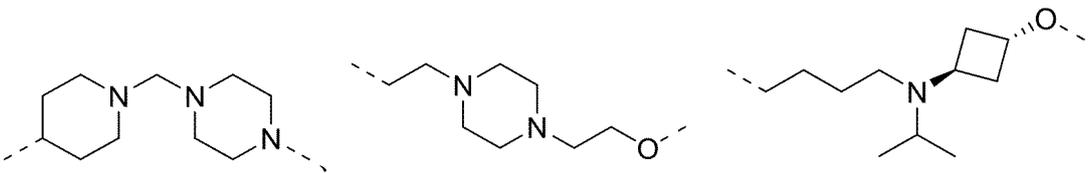
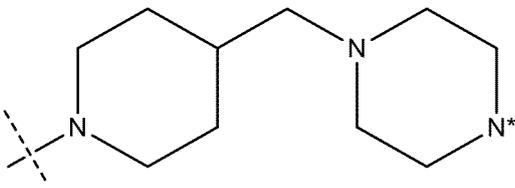
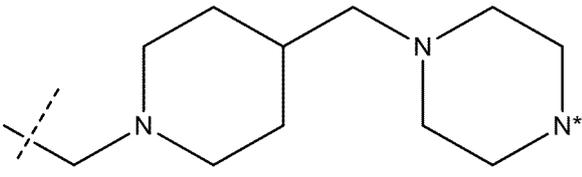
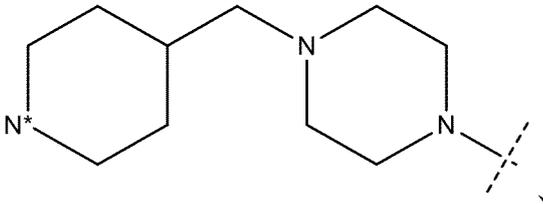
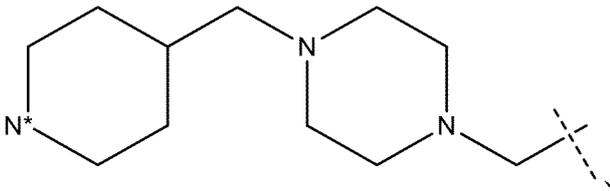
10

20

30

40

【化921-9】



【2913】

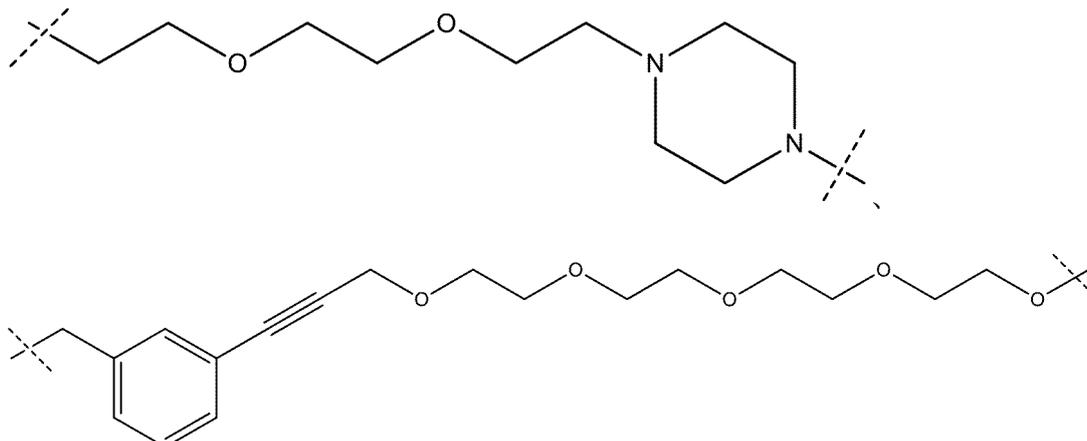
10

20

30

40

【化 9 2 1 - 1 0】



10

【 2 9 1 4】

の群から選択され、式中、ヘテロシクロアルキルの N \* が、PTM と共有される。

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、

PTM が、PTM - 1、PTM - 2、PTM - 3、PTM - 4、PTM - 5、または PTM - 6 から選択され、

リンカーが、L - 1、L - 2、L - 3、L - 4、L - 5、または L - 6 から選択され、

ULM - 1、ULM - 2、ULM - 3、ULM - 4、または ULM - 5 から選択される

か、または

これらの組み合わせ、のうちの少なくとも 1 つである。

20

【 2 9 1 5】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本化合物は、例示的な化合物 1 ~ 10 からなる群から選択される。

【 2 9 1 6】

本開示の別の態様は、有効量の本開示の二官能性化合物と、薬学的に許容される担体と、を含む、組成物を提供する。

【 2 9 1 7】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、本組成物は、さらなる生体活性薬剤または本開示の別の二官能性化合物のうちの少なくとも 1 つをさらに含む。

30

【 2 9 1 8】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、さらなる生体活性薬剤は、抗癌剤（例えば、表皮成長因子受容体阻害剤）である。

【 2 9 1 9】

本開示のさらなる態様は、対象における疾患または障害を治療するための、薬学的に許容される担体と、有効量の本開示の少なくとも 1 つの化合物と、を含む組成物であって、方法が、この組成物を、疾患または障害を治療することが必要な対象に投与することを含み、この化合物が、上述の疾患または障害の少なくとも 1 つの症状を治療または改善するのに有効である、組成物を提供する。

40

【 2 9 2 0】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、疾患または障害は、KRAS の蓄積、凝集、過剰活性化、またはこれらの組み合わせのうちの少なくとも 1 つに関連する。

【 2 9 2 1】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、疾患または障害は、KRAS の蓄積、凝集および / または過剰活性化に関連する癌である。

【 2 9 2 2】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、疾患または障害は、膵臓癌、結腸癌、大腸癌、肺癌、非小細胞肺癌、胆道悪性腫瘍、子宮内膜癌、子宮頸癌、膀胱癌、肝

50

臓癌、骨髄性白血病および乳癌である。

【2923】

本明細書に記載される任意の態様または実施形態では、疾患または障害は、膵臓癌、結腸癌、肺癌、非小細胞肺癌である。

【実施例】

【2924】

アッセイおよび分解データ

細胞株、抗体および試薬 NCI - H2030 (CRL - 5914) および SW1573 (CRL - 2170) 細胞は、ATCC から購入した。両細胞株は、KRas における G12C 変異に対してホモ接合性である。NCI - H2030 細胞を、1% ペニシリン - ストレプトマイシンおよび 10% ウシ胎児血清 (FBS) を含有する RPMI - 1640 培地中で培養した。SW1573 細胞を、1% のペニシリンストレプトマイシンおよび 10% の FBS を含有する DMEM 中で培養した。KRas 検出抗体 (カタログ番号 LS - C175665) は、LifeSpan Biosciences から購入され、1:2000 の希釈率で使用された。GAPDH を、Cell Signaling Technology (カタログ番号 5174) から購入した抗体を用いて検出し、1:3000 に希釈した。二次抗マウスおよび抗ウサギ検出抗体を、Cell Signaling Technology から購入した (それぞれカタログ番号 7076 および 7074)。

10

【2925】

表5のデータの化合物処理およびウェスタンブロッティング。12ウェルプレート中の H2030 細胞を、24時間かけて血清飢餓状態にし、次いで、0.3 μM、1 μM および 3 μM の指定の二官能性化合物で24時間処理した。細胞を、プロテアーゼ阻害剤を追加した Cell Signaling Technology Cell Lysis Buffer (カタログ番号 9803) に溶解させ、タンパク質を SDS - PAGE によって分離した。KRas を LS Bio 抗体 (カタログ番号 LS - C175665) を用いたイムノブロッティングによって検出した。

20

【2926】

表14のデータの化合物処理およびウェスタンブロッティング。NCI - H2030 細胞または SW1573 細胞のいずれかを12ウェルプレートに播種し、5% CO<sub>2</sub> を含有するインキュベータ内で37 °C で一晩接着させた。翌日、飢餓を誘発するために、培地を、FBS を含まない適切な培地と交換した。培地交換後、細胞をさらに24時間、インキュベータに戻した。その後、化合物を0.1% DMSO 中で適切な最終濃度 (0.3 μM、1 μM、および 3 μM) になるように添加した。細胞を、VHL 系化合物を用いて24時間処理し、全ての他の化合物で72時間処理した。処理後、細胞を、ホスファターゼホスファターゼ (Thermo Fisher カタログ番号 1861277) およびプロテアーゼ (Thermo Fisher カタログ番号) 阻害剤カクテルを含む RIPA バッファ (Thermo Fisher カタログ番号 89900) に溶解させた。溶解物を 13,000 rpm で15分間洗浄し、上清を、Pierce BCA アッセイシステム (Thermo Fisher カタログ番号 23225) を用い、全タンパク質濃度についてアッセイした。各サンプルについて、10 μg の全タンパク質を12% Bis - Tris ゲル上で解像し、次いで、ニトロセルロース膜に転写した。TBST (0.1% の Tween - 20 を含む Tris 緩衝生理食塩水) 中の3% BSA を室温で1時間ブロックした後、膜を一次抗体 (LS Bio カタログ番号 LS - C175665) を用い、4 °C で一晩かけてプローブした。二次抗体とのインキュベーションの後、次の日に、膜を、SuperSignal (商標) West Femto 基質 (Thermo Fisher カタログ番号 34095) を用いて視覚化した。各レーンにおける KRas シグナルを GAPDH に対して正規化し、分解率を目視検査によって25%未満であると概算し (表13のC)、または BIO - RAD Image Lab 5.2.1 を使用して DMSO 対照レーンと比較して定量し、全てのデータを Graph Pad PRISM 6.07 を使用してプロットした。

30

40

50

## 【2927】

$DC_{50}$  は、半最大分解濃度、すなわち、50%分解が観察される濃度である。 $D_{max}$  は、達成される最大分解有効性、すなわち、観察される最大分解の分解データである。

## 【2928】

図2Aおよび2Bは、二官能性化合物単独または二官能性化合物とE3ユビキチンリガーゼ阻害剤のいずれかで細胞を処理し、次いでゲル上でKRASタンパク質を検出した結果を示す。ゲル上のKRAS検出の移動度のシフトは、二官能性化合物がKRASを共有結合的に修飾することを示す。上側のバンドはKRASおよび二官能性化合物であり、下側のバンドはKRAS単独である。図2Aは、強力な分解剤である例示的な化合物399の代表的なウェスタンブロットである。図2Bは、活性の低い分解剤である例示的な化合物432の代表的なウェスタンブロットである。両化合物は、ゲルシフトによってわかるように、KRAS<sup>G12C</sup>を共有結合的に修飾する。

10

## 【2929】

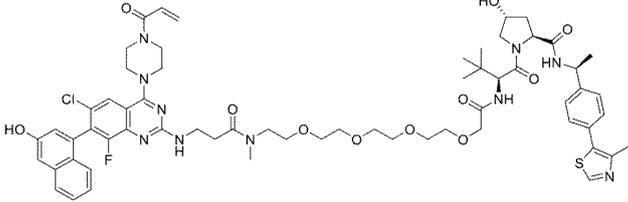
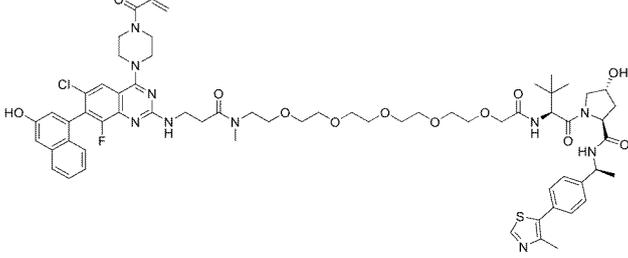
表4、6、8、10および12の二官能性化合物は、上述の条件下で試験した場合、標的タンパク質分解を示した。例えば、表4の二官能性化合物はそれぞれ、表5に示されるように、500nM~1uMの範囲内の $DC_{50}$ と、 $D_{max}$ を有していた。さらなる例として、表6、8、10および12の二官能性化合物は、表14に示されるように、KRASを分解した。表において、「nd」は、特定のパラメータ、特徴などが、その特定の化合物について決定されなかったことを示す。

## 【2930】

20

【表 4 - 1】

表 4. 本開示の例示的な二官能性化合物

| 実施例番号 | 化学構造                                                                                | 化合物名                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     |    | <p>(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>    |
| 2     |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-24-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> |

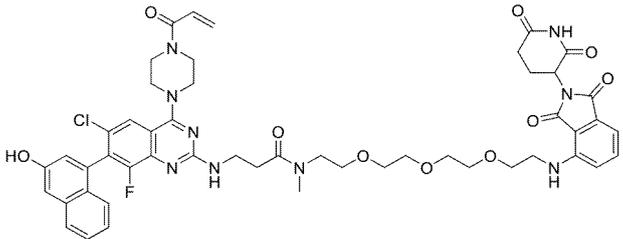
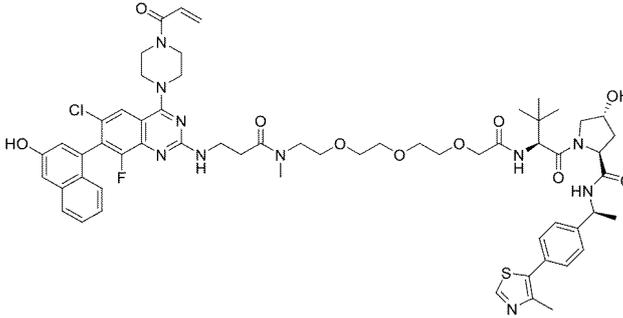
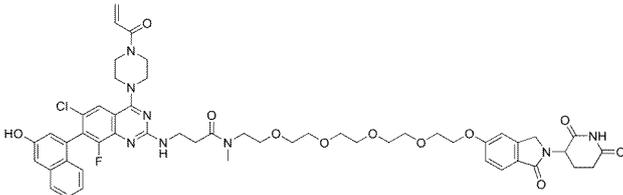
10

20

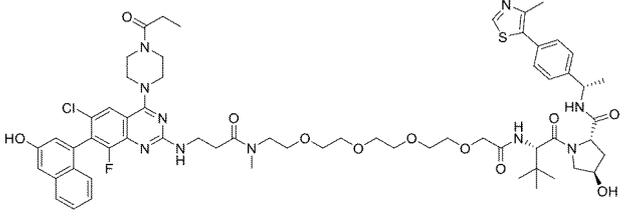
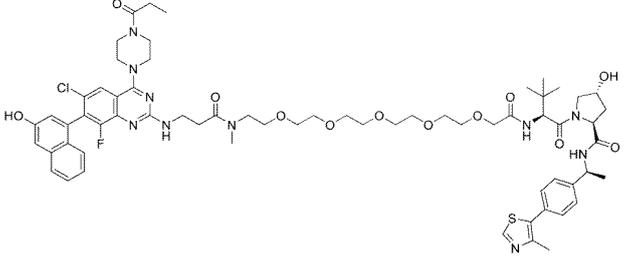
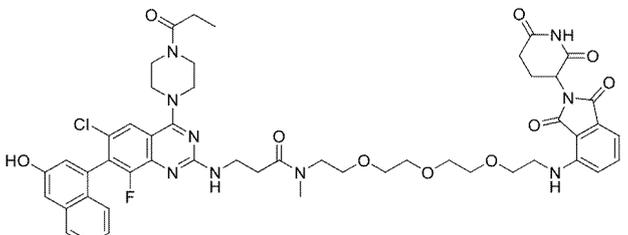
30

40

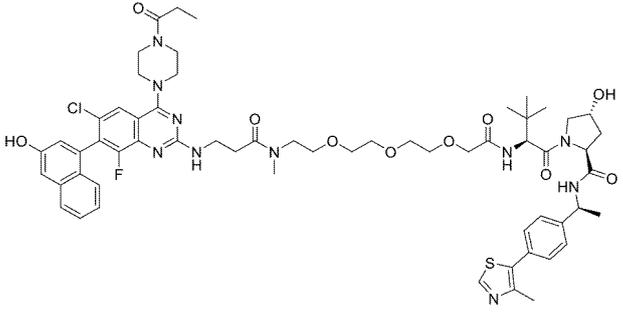
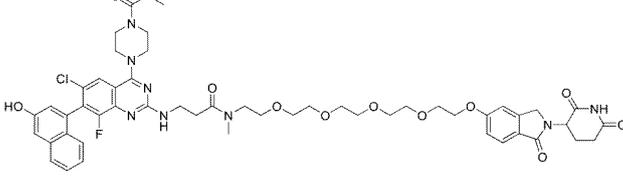
【表 4 - 2】

|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3 |    | <p>3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p>                                               | 10 |
| 4 |   | <p>(2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 20 |
| 5 |  | <p>3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド</p>                                                     | 30 |
|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 | 40 |

【表 4 - 3】

|   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 6 |    | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-21-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>             | 10 |
| 7 |   | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-24-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((1S)-1-(4-(4-メチル-5H-114-チアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 20 |
| 8 |  | <p>3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p>                                                            | 40 |

【表 4 - 4】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 9  |   | <p>(2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-18-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)-5H-3<math>\beta</math>-キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチル-3<math>\beta</math>-チアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 10 |
| 10 |  | <p>3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド</p>                                                                                               | 20 |
|    |                                                                                    | 30                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |

【 2 9 3 4 】

【表 5】

表 5. 表 4 からの例示的な二官能性化合物を介した標的タンパク質分解

| 実施例番号 | モル重量    | MH+             | 0.3 uM での H2030 分解* | 1 uM での H2030 分解* | 3 uM での H2030 分解* |
|-------|---------|-----------------|---------------------|-------------------|-------------------|
| 1     | 1223.84 | 1223.8/1225.8   | C                   | A                 | A                 |
| 2     | 1267.90 | 1267.8/1269.8   | C                   | A                 | A                 |
| 3     | 994.46  | 994.6/996.6     | C                   | B                 | B                 |
| 4     | 1179.79 | 1179.75/1181.75 | C                   | B                 | B                 |
| 5     | 1025.52 | 1025.63/1027.63 | C                   | B                 | B                 |
| 6     | 1225.86 | 1225.81/1227.81 | C                   | C                 | C                 |
| 7     | 1269.91 | 1269.80/1271.80 | C                   | C                 | C                 |
| 8     | 996.48  | 996.62/998.62   | C                   | C                 | C                 |
| 9     | 1181.81 | 1181.80/1183.80 | C                   | C                 | C                 |
| 10    | 1027.53 | 1027.65/1029.65 | C                   | C                 | C                 |

\*分解率：C &lt; 25、25 ≤ B &lt; 50、A ≥ 50

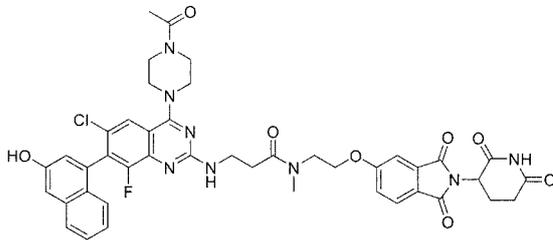
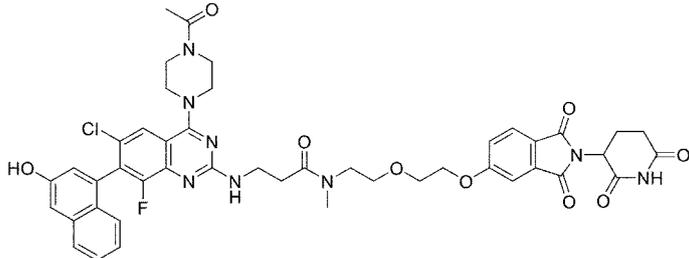
10

20

【 2 9 3 5 】

【表 6 - 1】

表 6. スキーム 1 および 2 によって調製された化合物

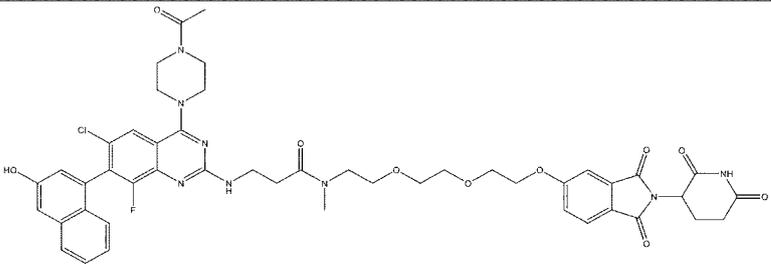
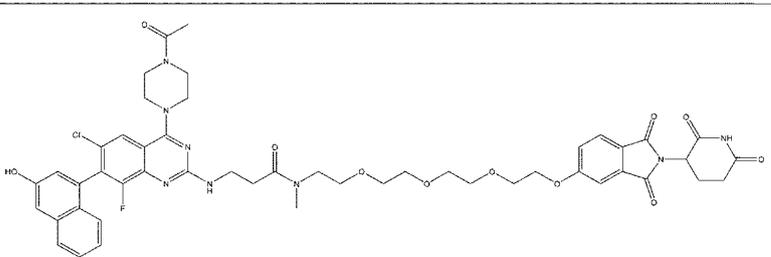
| 実施例番号 | 構造                                                                                  | 化合物名                                                                                                                                                        | 合成スキーム |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 11    |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1      |
| 12    |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1      |

30

40

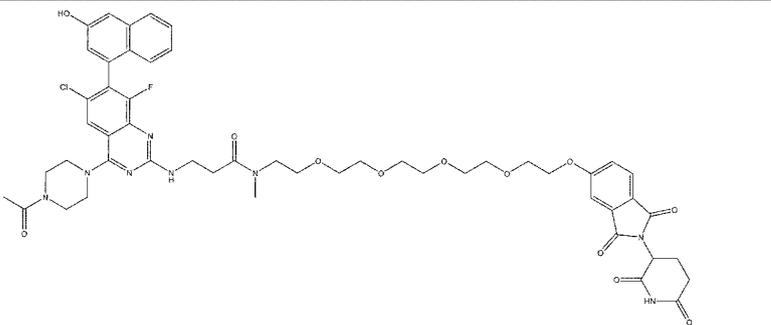
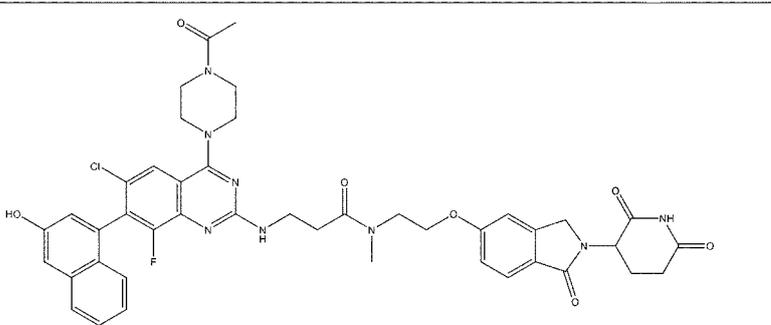
【 2 9 3 6 】

【表 6 - 2】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                    |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 13 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 14 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

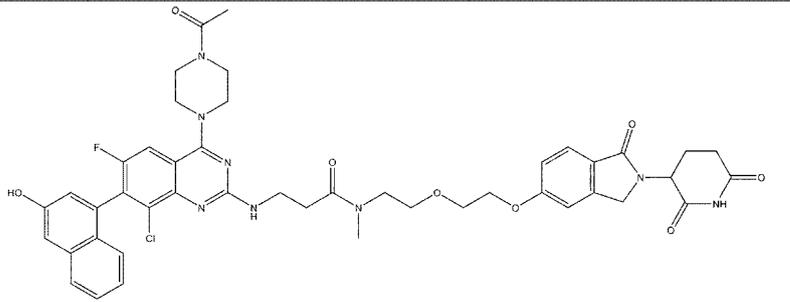
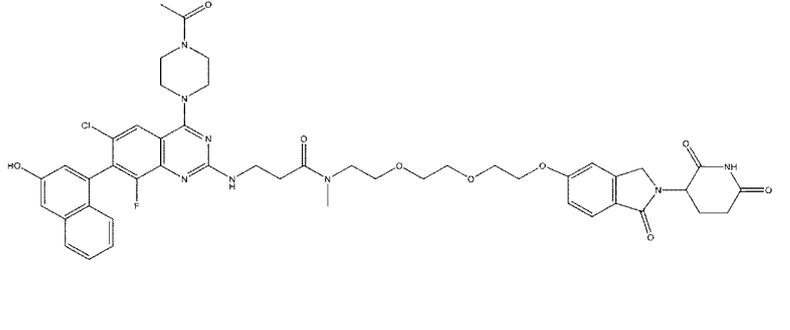
【 2 9 3 7 】

【表 6 - 3】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                         |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 15 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 16 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノザリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                         | 1 | 40 |

【 2 9 3 8 】

【表 6 - 4】

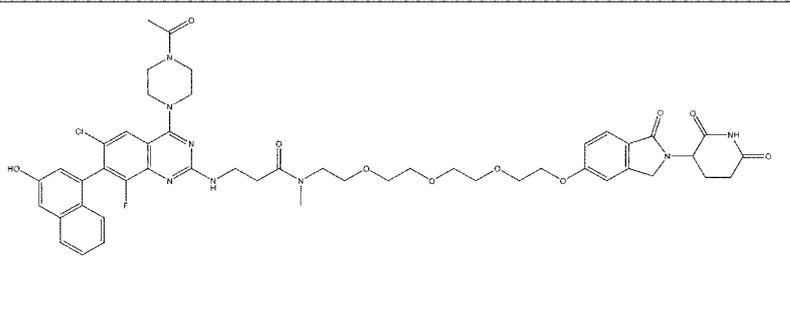
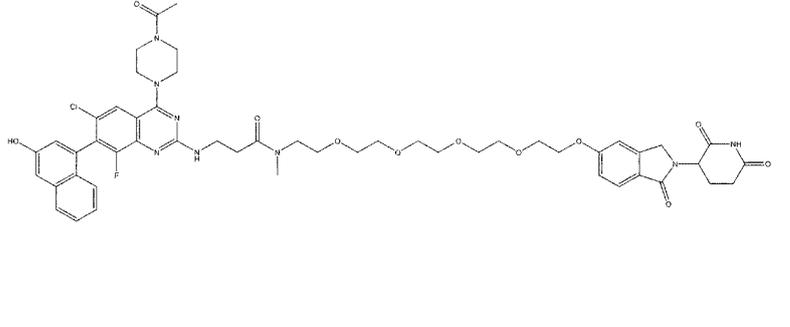
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                               |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 17 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-8-クロロ-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド      | 1 |
| 18 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 3 9 】

【表 6 - 5】

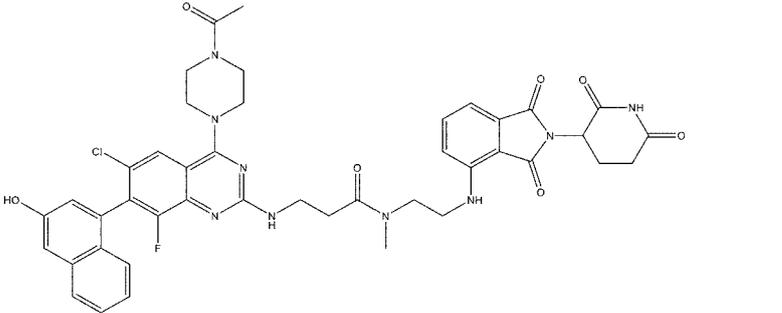
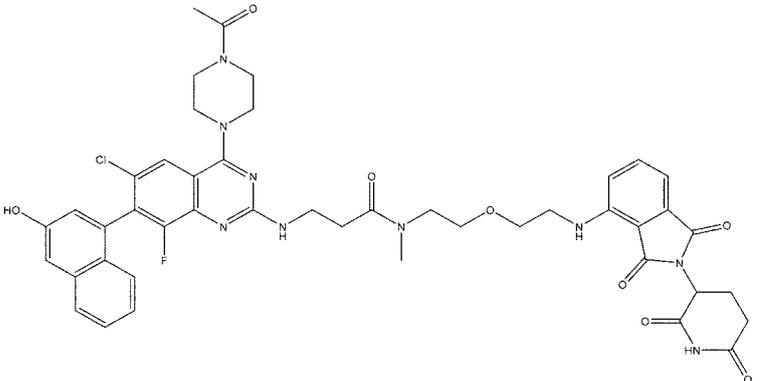
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                      |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 19 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド   | 1 |
| 20 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

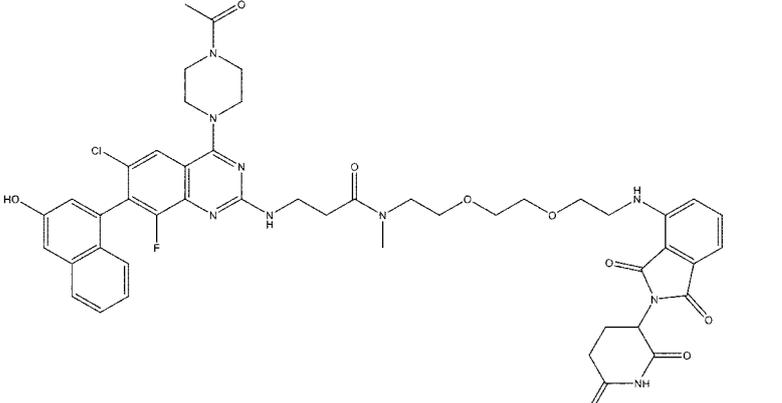
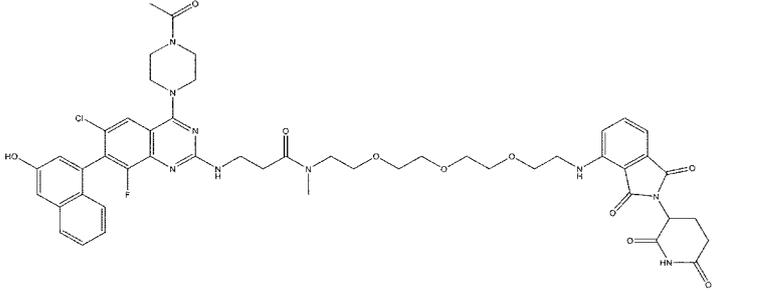
【 2 9 4 0 】

【表 6 - 6】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                           |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 21 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド          | 1 | 10 |
| 22 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

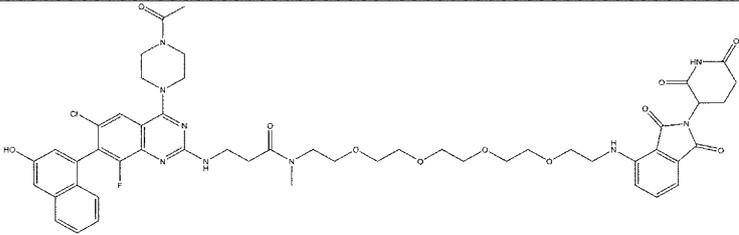
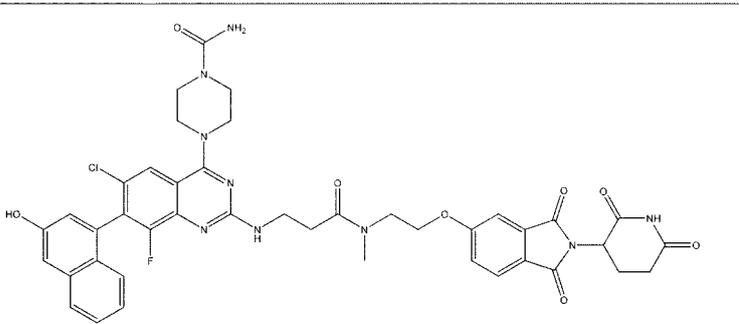
【 2 9 4 1 】

【表 6 - 7】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                    |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 23 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 24 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

【 2 9 4 2 】

【表 6 - 8】

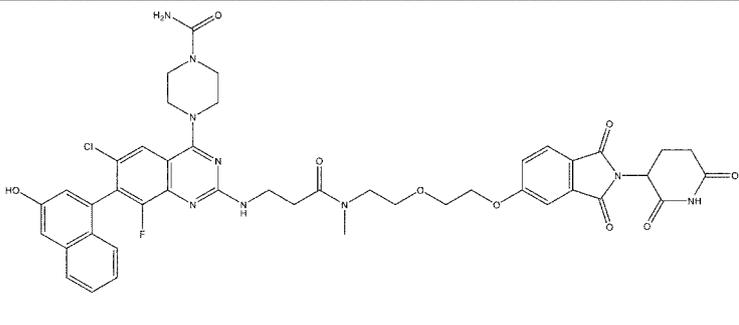
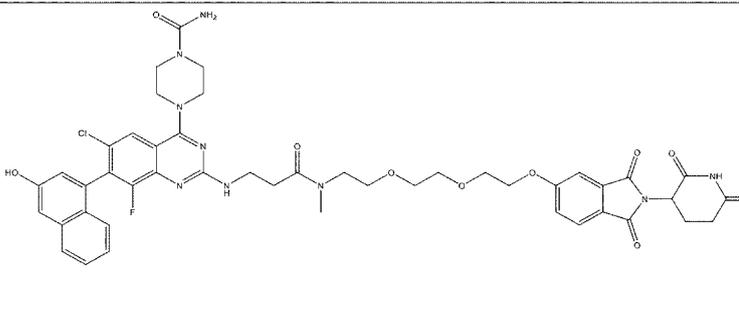
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                         |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 25 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 26 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                 | 1 |

10

20

【 2 9 4 3 】

【表 6 - 9】

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                      |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 27 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド         | 1 |
| 28 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 2 9 4 4 】

【表 6 - 1 0】

|    |  |                                                                                                                                                                               |   |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 29 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド     | 1 |
| 30 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

10

20

【 2 9 4 5】

【表 6 - 1 1】

|    |  |                                                                                                                                                           |   |
|----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 31 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 1 |
| 32 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 2 9 4 6】

【表 6 - 1 2】

|    |  |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 33 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド               | 1 | 10 |
| 34 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 | 20 |

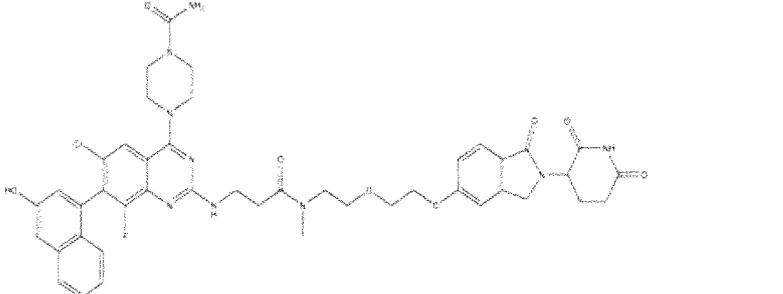
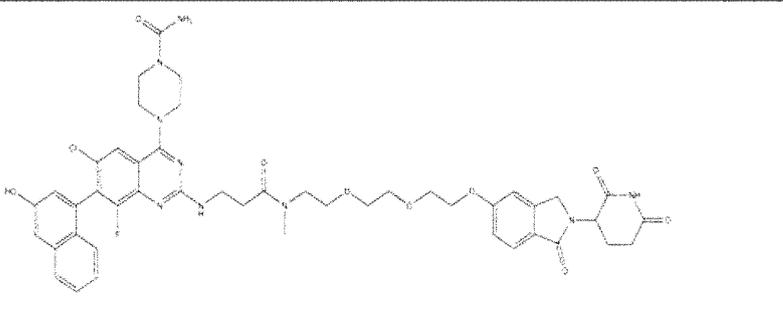
【 2 9 4 7 】

【表 6 - 1 3】

|    |  |                                                                                                                                                                              |   |    |
|----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 35 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 | 30 |
| 36 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                         | 1 | 40 |

【 2 9 4 8 】

【表 6 - 1 4】

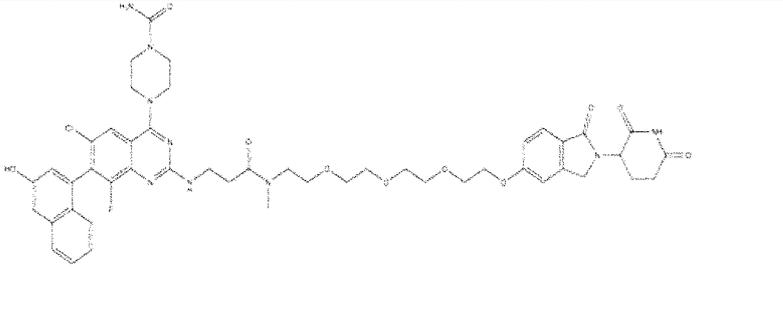
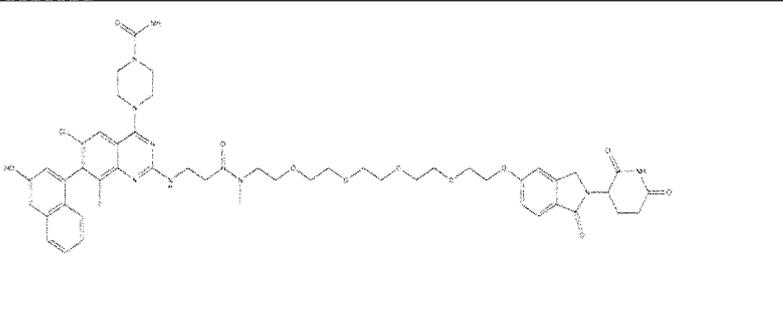
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                    |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 37 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 1 |
| 38 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

10

20

【 2 9 4 9 】

【表 6 - 1 5】

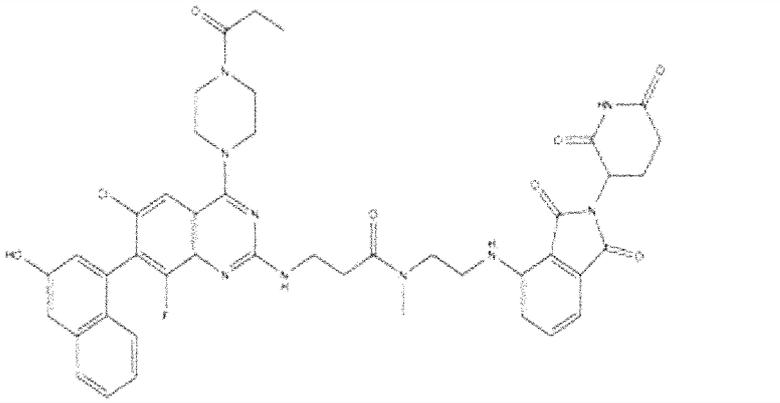
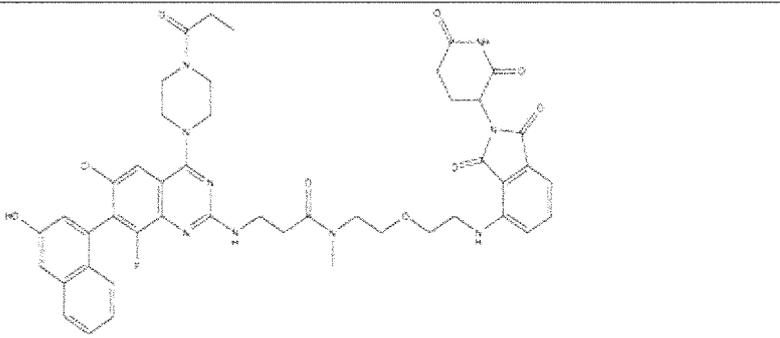
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                            |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 39 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド     | 1 |
| 40 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 2 9 5 0 】

【表 6 - 1 6】

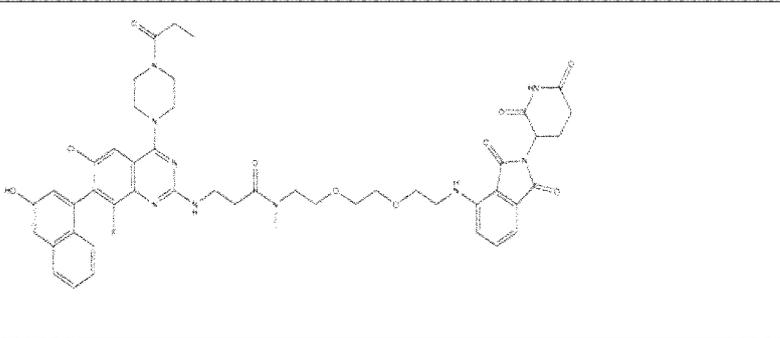
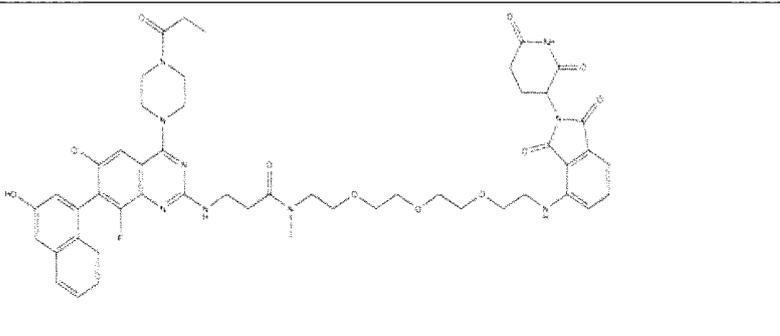
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                              |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 41 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 |
| 42 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 5 1 】

【表 6 - 1 7】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                           |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 43 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 |
| 44 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 2 9 5 2 】

【表 6 - 1 8】

|    |  |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 45 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 46 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                     | 1 | 20 |

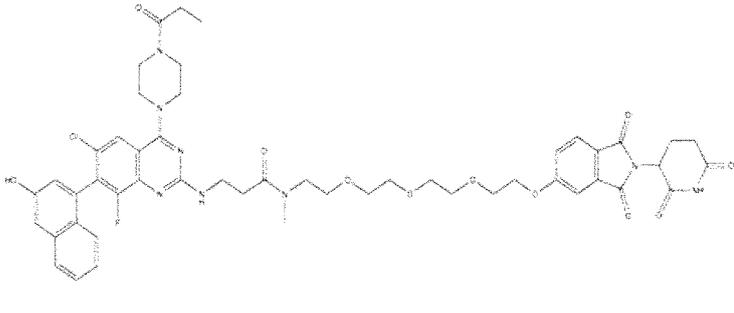
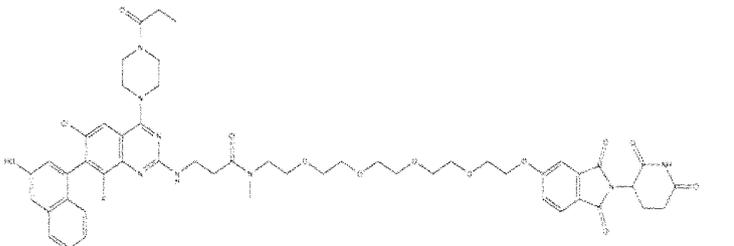
【 2 9 5 3 】

【表 6 - 1 9】

|    |  |                                                                                                                                                                   |   |    |
|----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 47 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 | 30 |
| 48 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

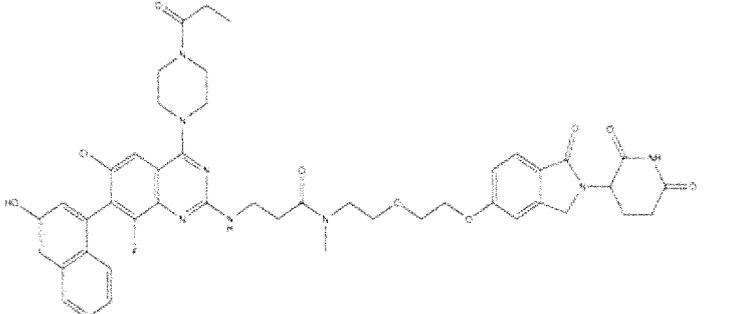
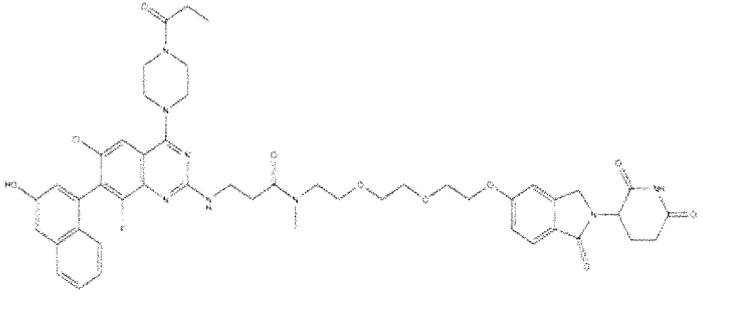
【 2 9 5 4 】

【表 6 - 2 0】

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 49 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド     | 1 | 10 |
| 50 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

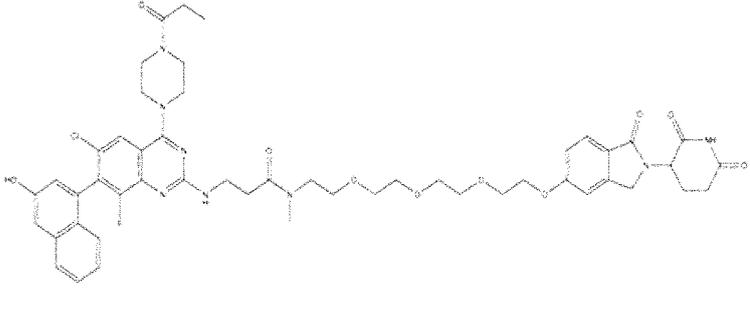
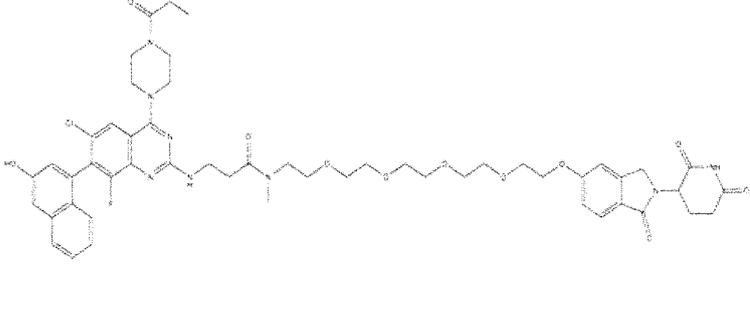
【 2 9 5 5】

【表 6 - 2 1】

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |   |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 51 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 | 30 |
| 52 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

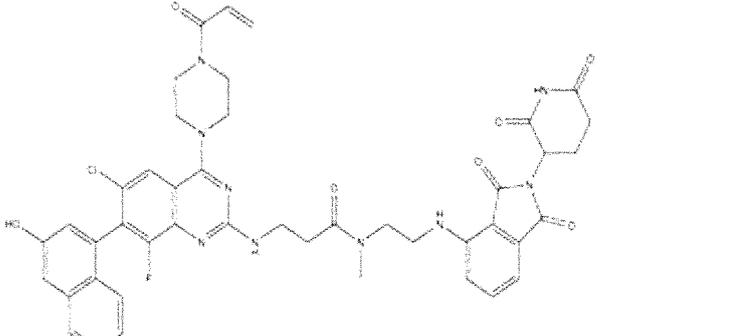
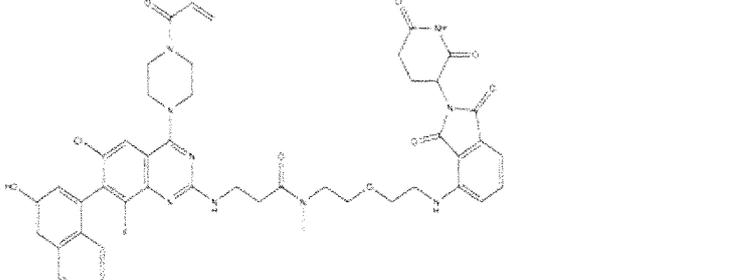
【 2 9 5 6】

【表 6 - 2 2】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                        |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 53 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 54 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド  | 1 | 20 |

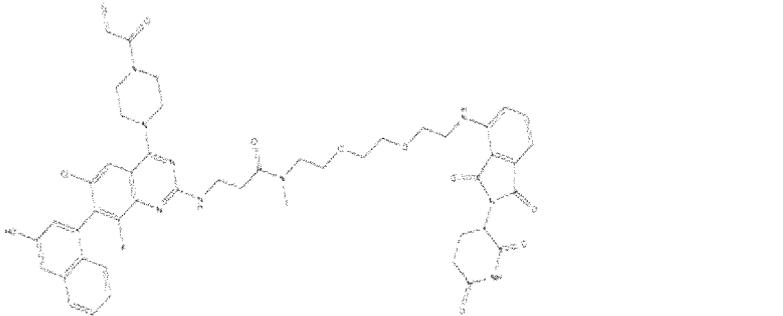
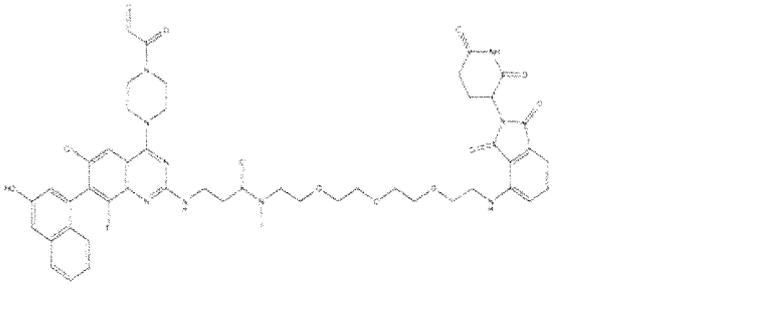
【 2 9 5 7 】

【表 6 - 2 3】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                              |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 55 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 | 30 |
| 56 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

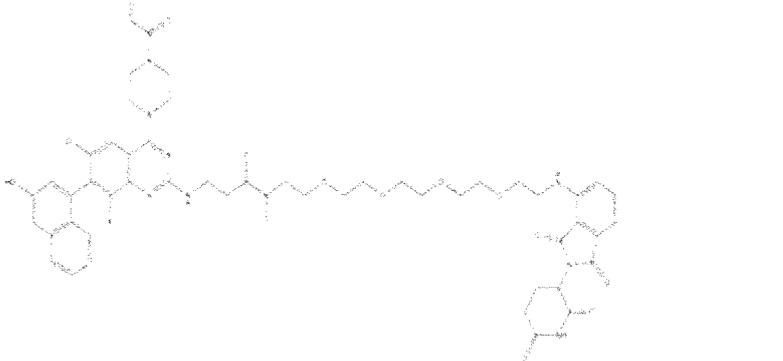
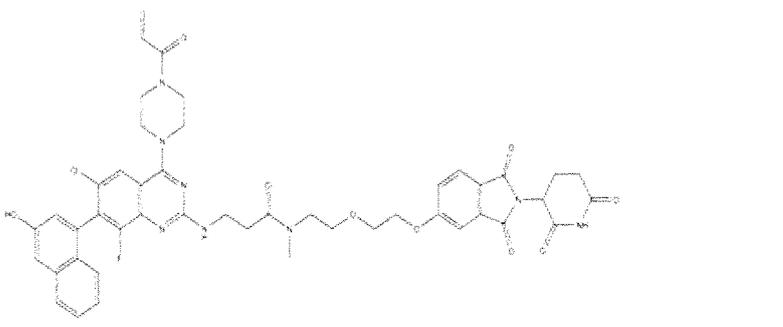
【 2 9 5 8 】

【表 6 - 2 4】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                      |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 57 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド    | 1 | 10 |
| 58 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

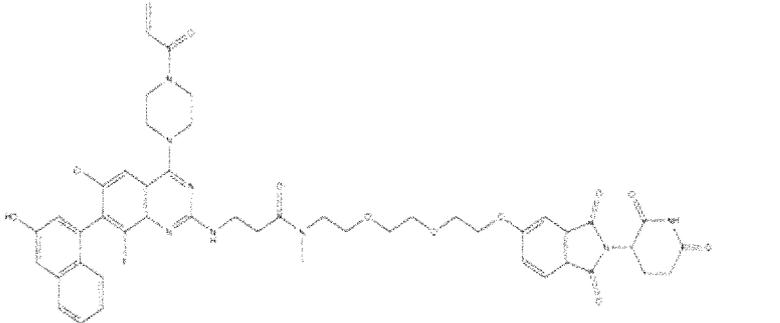
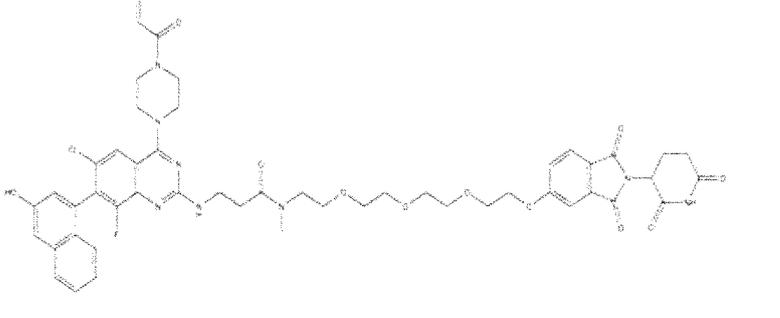
【 2 9 5 9 】

【表 6 - 2 5】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 59 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 60 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド             | 1 | 40 |

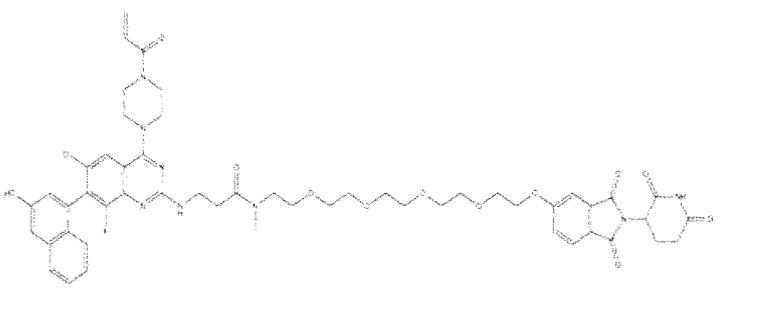
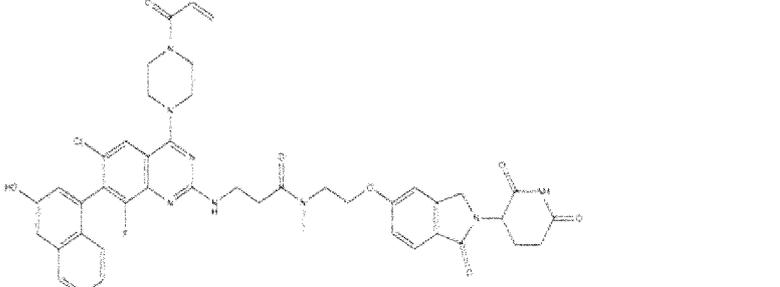
【 2 9 6 0 】

【表 6 - 2 6】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 61 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシエチル)-N-メチルプロパンアミド         | 1 | 10 |
| 62 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシエチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

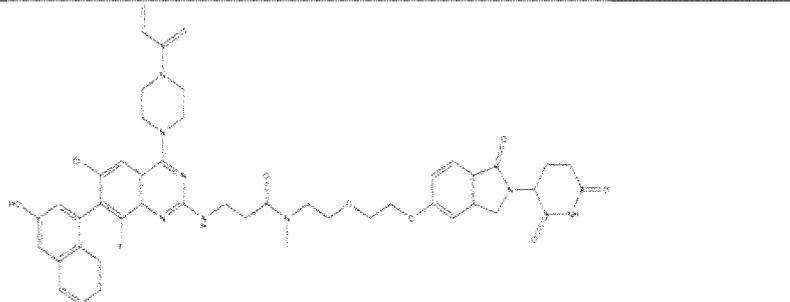
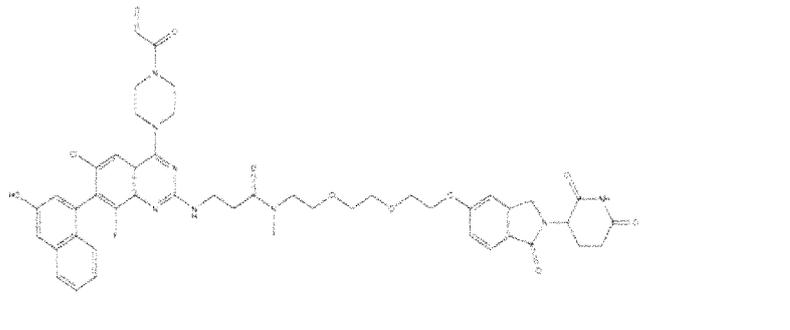
【 2 9 6 1】

【表 6 - 2 7】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                          |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 63 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 64 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                     | 1 | 40 |

【 2 9 6 2】

【表 6 - 2 8】

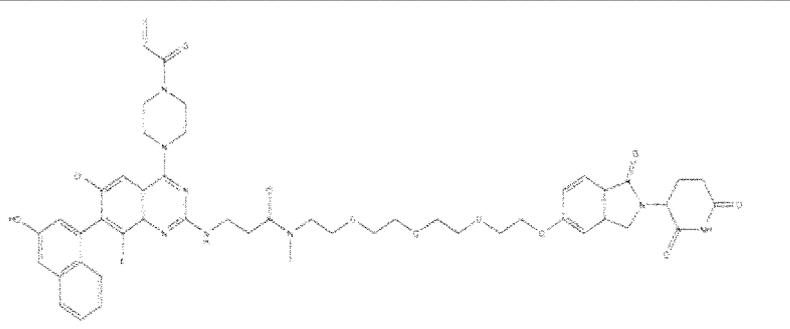
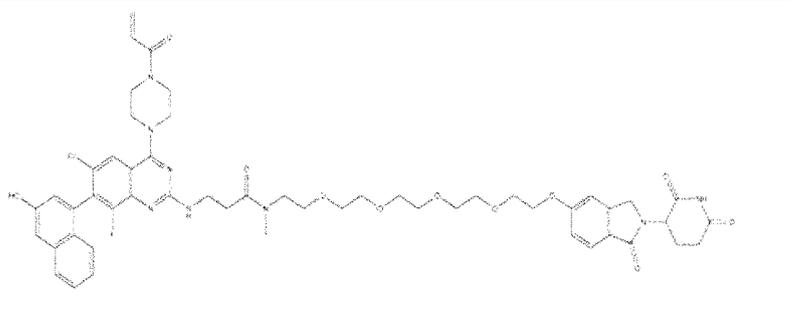
|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                |   |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 65 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド      | 1 |
| 66 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 6 3】

【表 6 - 2 9】

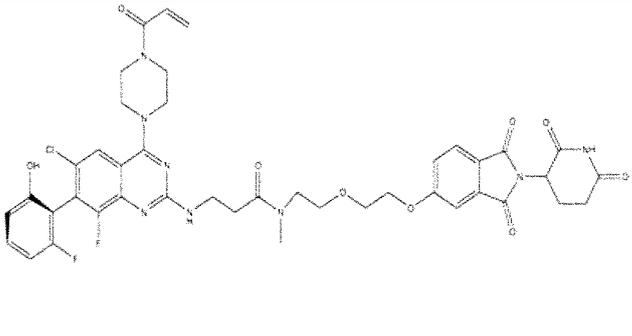
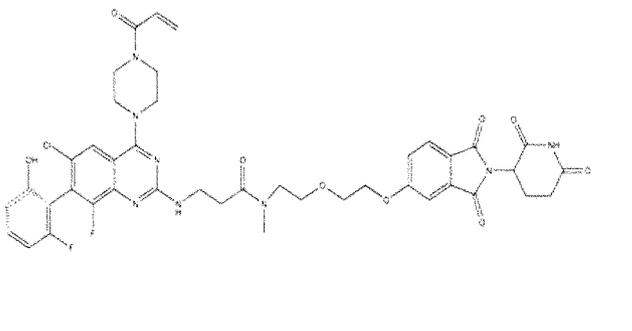
|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                        |   |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 67 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 68 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド  | 1 |

30

40

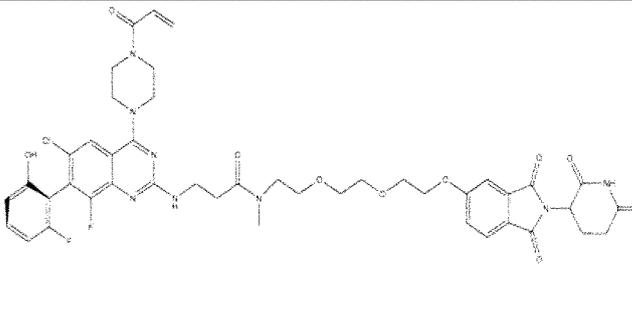
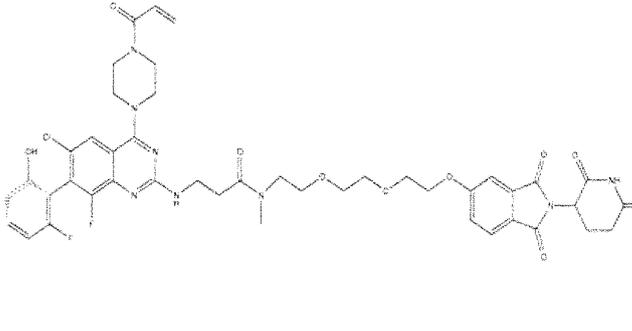
【 2 9 6 4】

【表 6 - 3 0】

|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                 |   |    |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 69 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 70 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

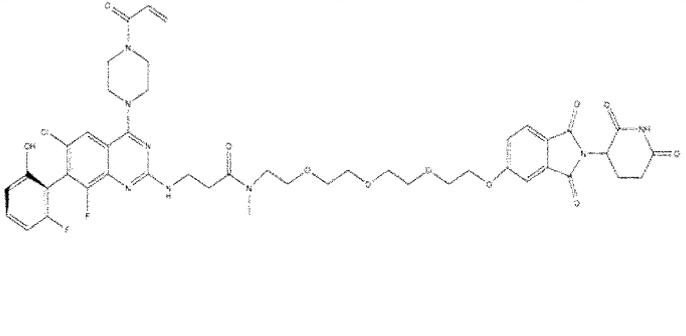
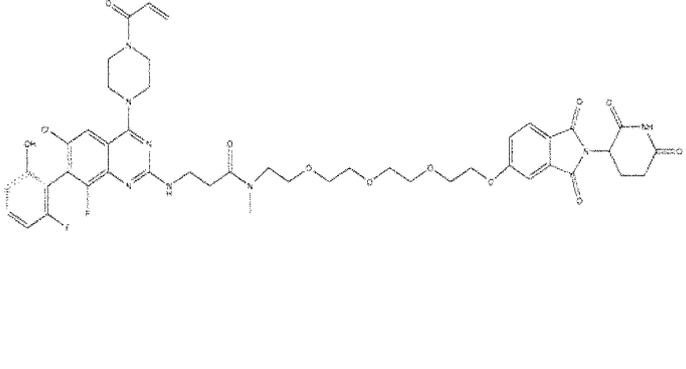
【 2 9 6 5】

【表 6 - 3 1】

|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                            |   |    |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 71 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド    | 1 | 30 |
| 72 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

【 2 9 6 6】

【表 6 - 3 2】

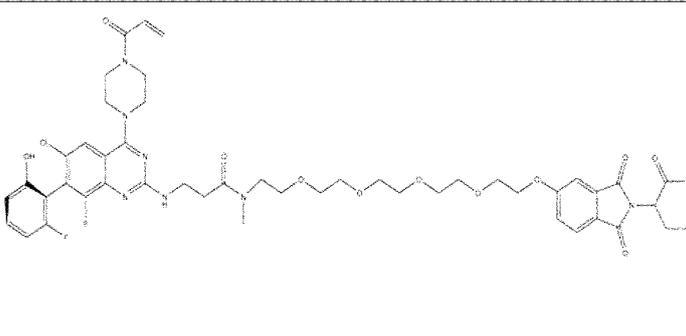
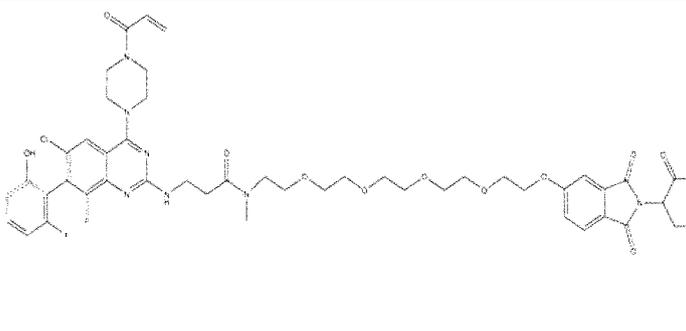
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                           |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 73 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 74 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 6 7 】

【表 6 - 3 3】

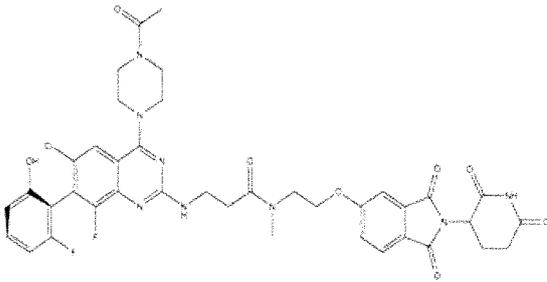
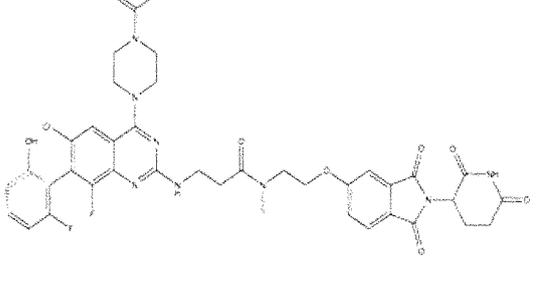
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 75 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 76 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 2 9 6 8 】

【表 6 - 3 4】

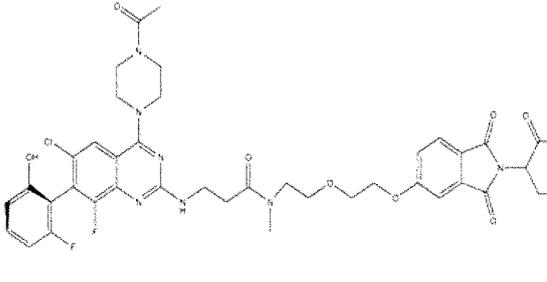
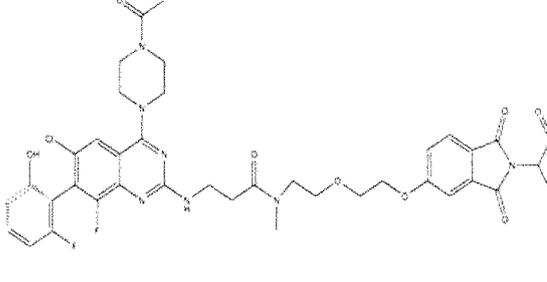
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                        |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 77 |  | 3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 78 |  | 3-((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 6 9 】

【表 6 - 3 5】

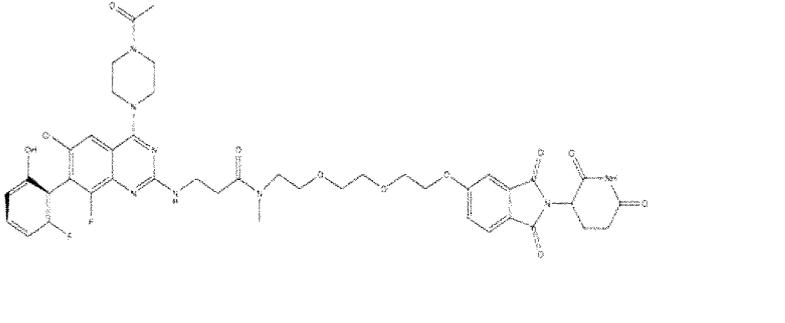
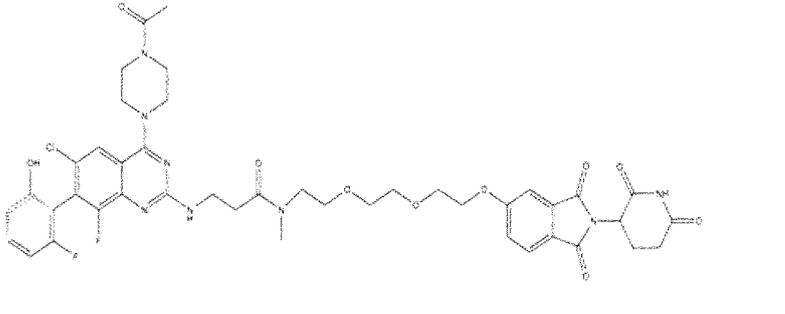
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                             |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 79 |  | 3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 80 |  | 3-((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

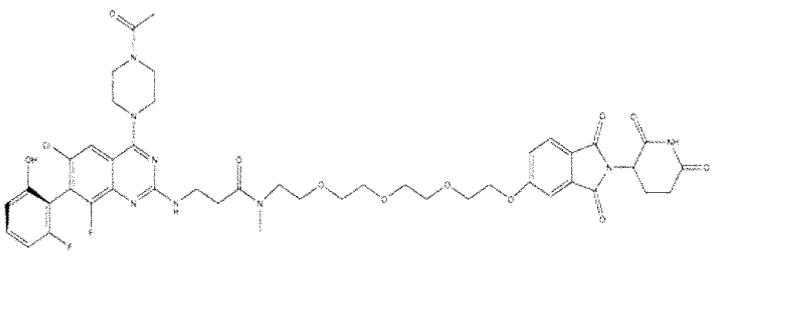
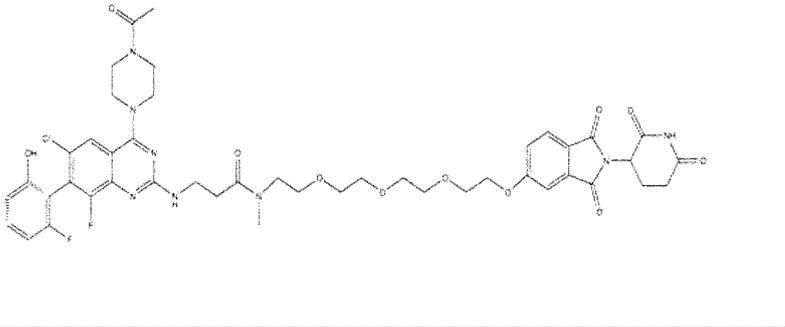
【 2 9 7 0 】

【表 6 - 3 6】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                      |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 81 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 82 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

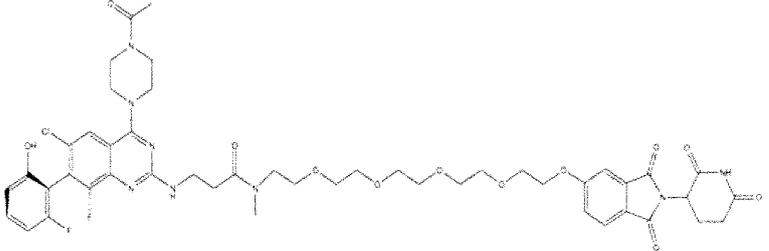
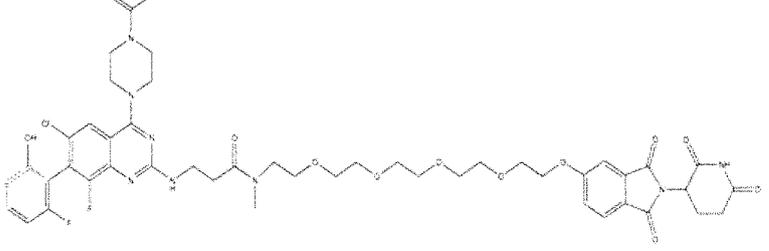
【 2 9 7 1 】

【表 6 - 3 7】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                                         |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 83 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 84 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

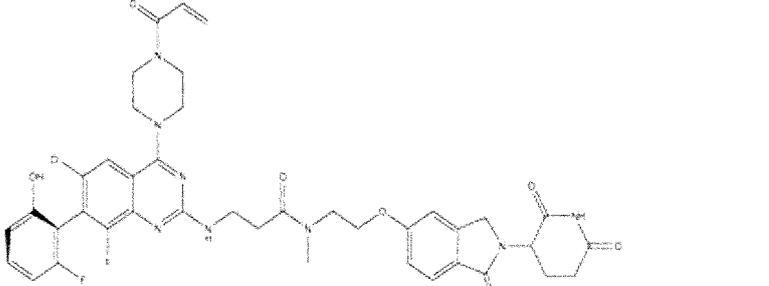
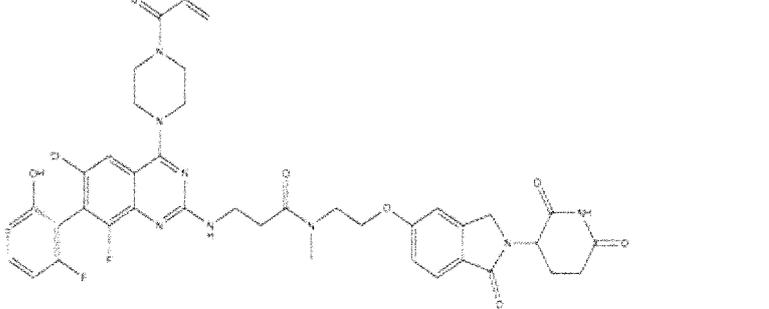
【 2 9 7 2 】

【表 6 - 3 8】

|    |                                                                                    |                                                                                                                                                                              |   |    |
|----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 85 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 86 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

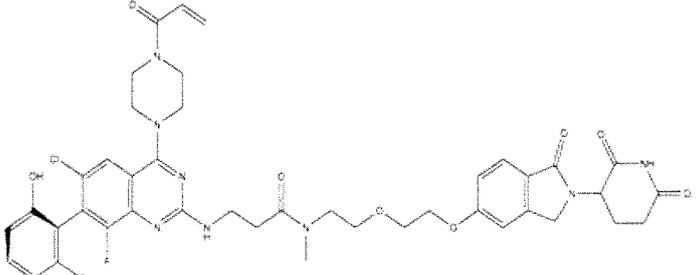
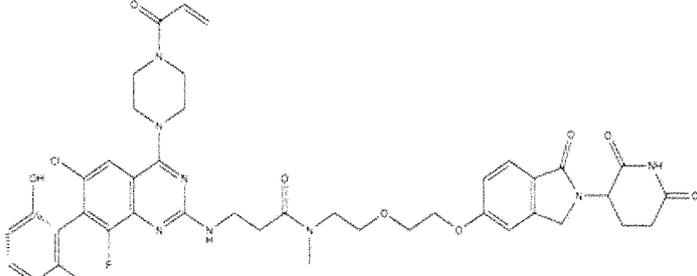
【 2 9 7 3 】

【表 6 - 3 9】

|    |                                                                                      |                                                                                                                                                         |   |    |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 87 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 88 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

【 2 9 7 4 】

【表 6 - 4 0】

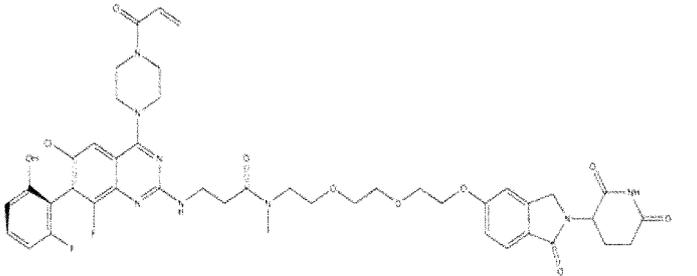
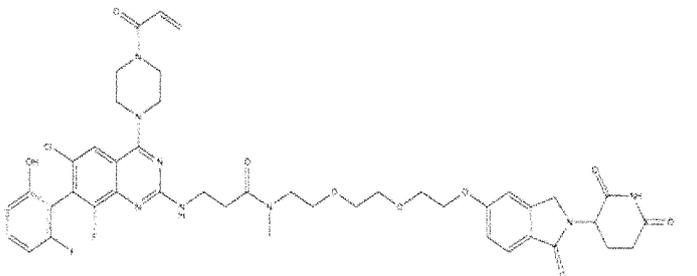
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                              |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 89 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 90 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 7 5】

【表 6 - 4 1】

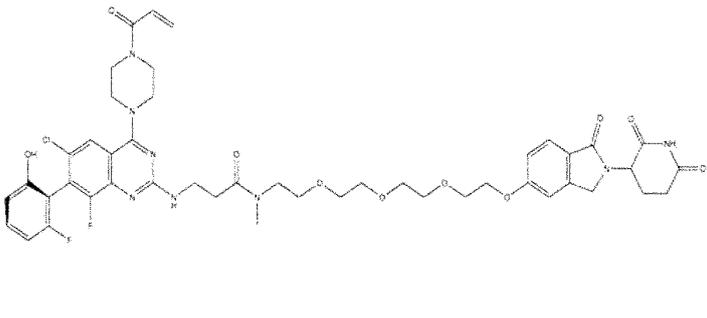
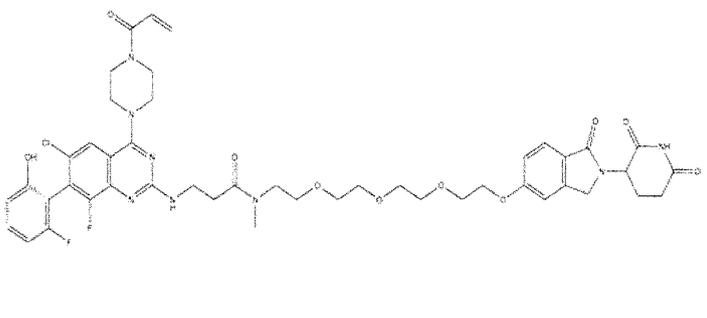
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 91 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 92 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 2 9 7 6】

【表 6 - 4 2】

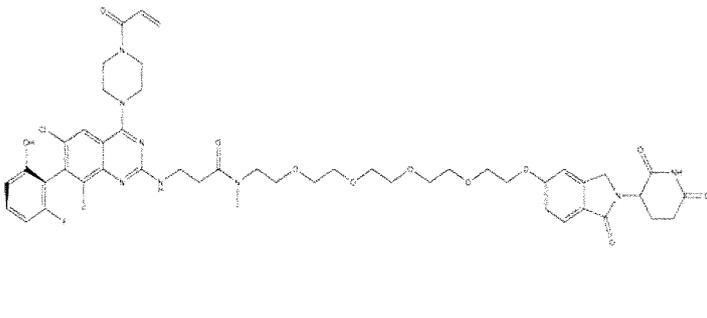
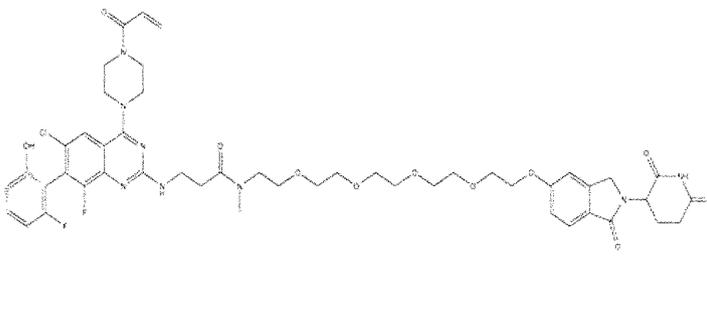
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                                         |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 93 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 94 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 7 7 】

【表 6 - 4 3】

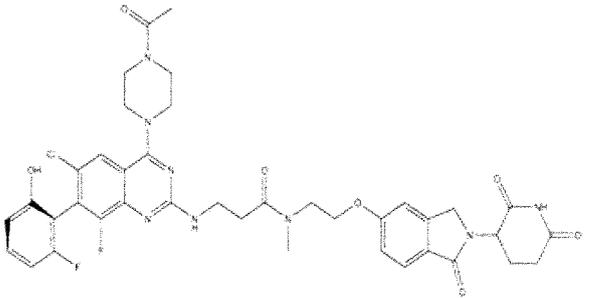
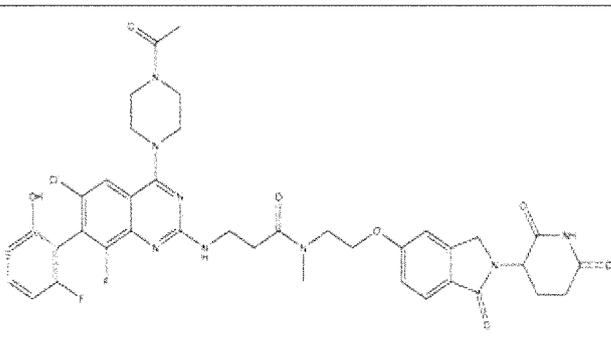
|    |                                                                                     |                                                                                                                                                                            |   |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 95 |  | 3-((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 96 |  | 3-((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 2 9 7 8 】

【表 6 - 4 4】

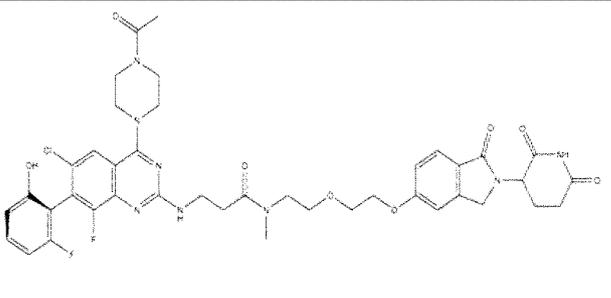
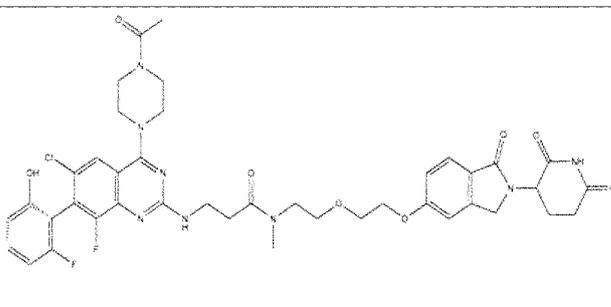
|    |                                                                                   |                                                                                                                                                       |   |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 97 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 98 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 7 9 】

【表 6 - 4 5】

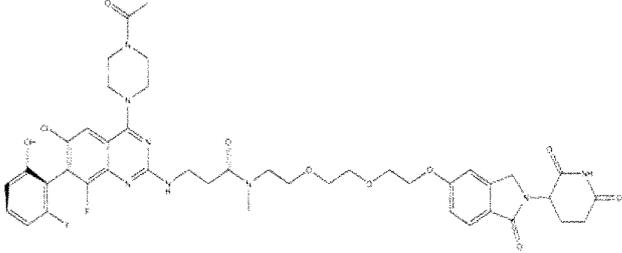
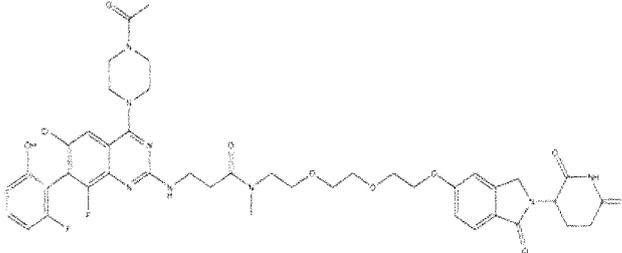
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 99  |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 100 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 2 9 8 0 】

【表 6 - 4 6】

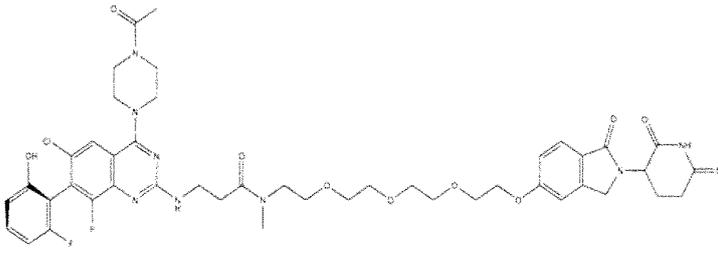
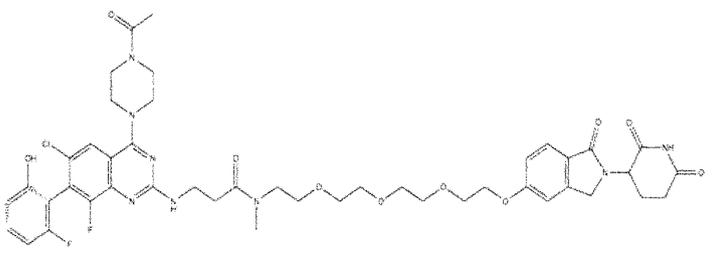
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 101 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 102 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 8 1 】

【表 6 - 4 7】

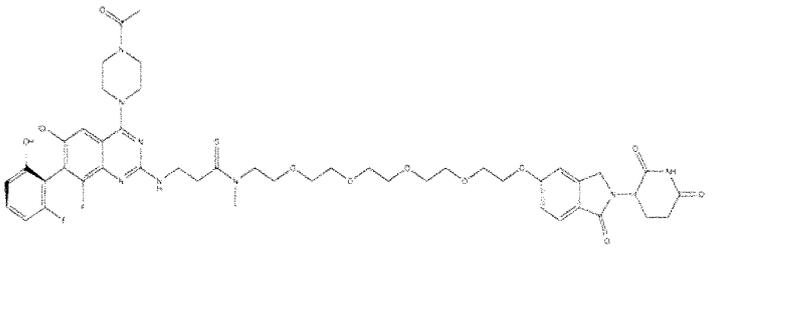
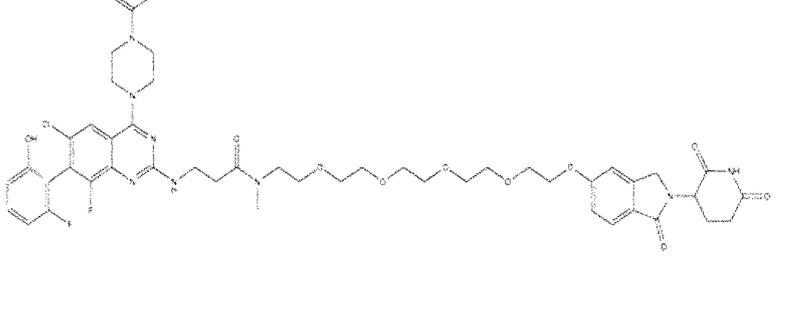
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                          |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 103 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 104 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

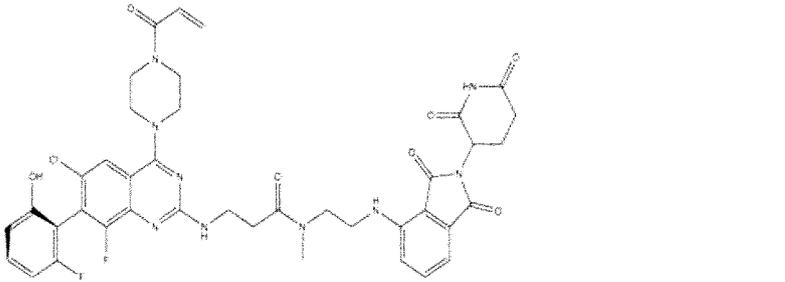
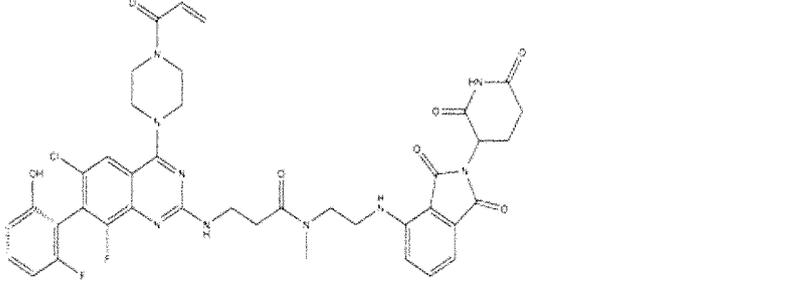
【 2 9 8 2 】

【表 6 - 4 8】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                           |   |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 105 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 106 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

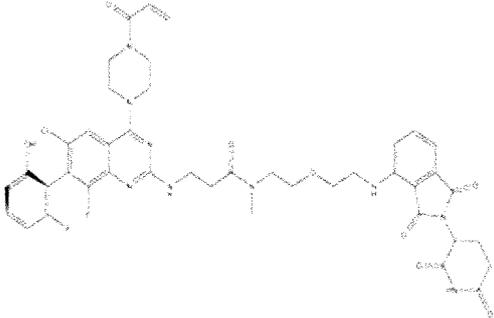
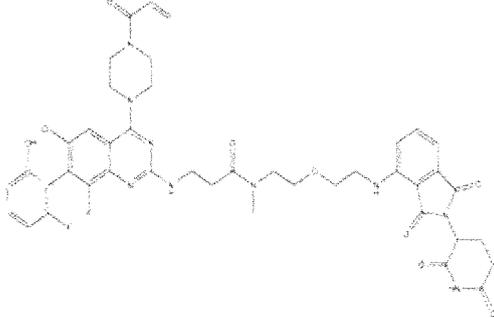
【 2 9 8 3】

【表 6 - 4 9】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                            |   |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 107 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 108 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

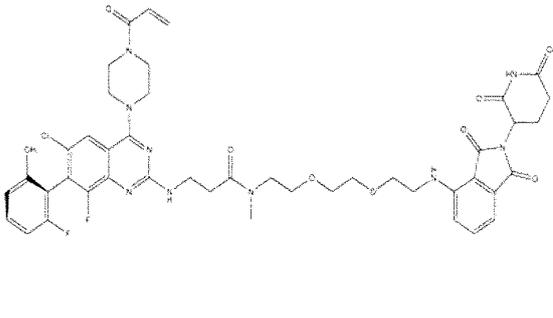
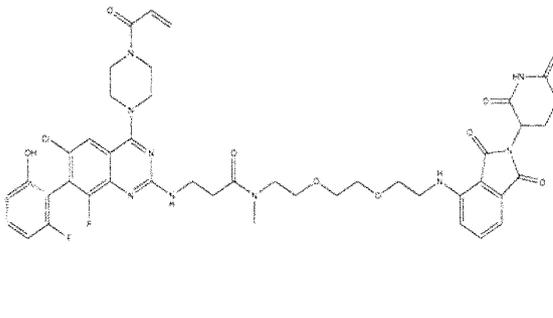
【 2 9 8 4】

【表 6 - 5 0】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 109 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 110 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

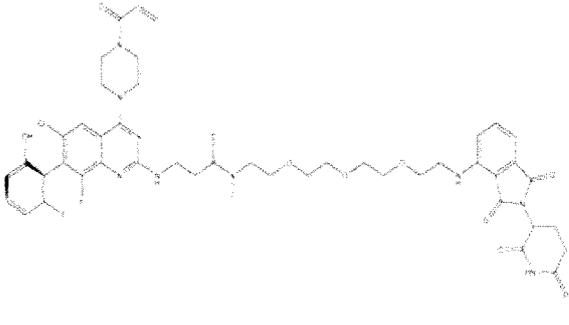
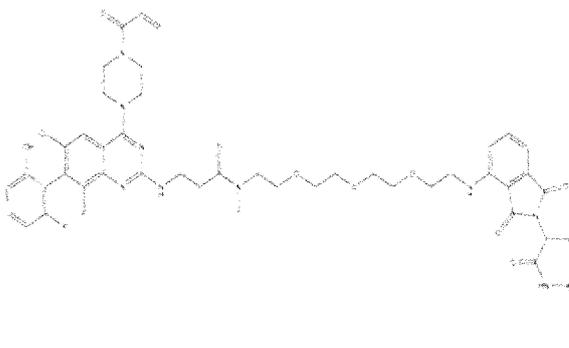
【 2 9 8 5 】

【表 6 - 5 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 111 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 112 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

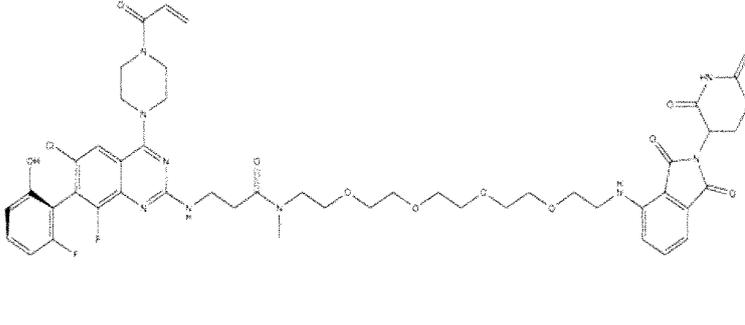
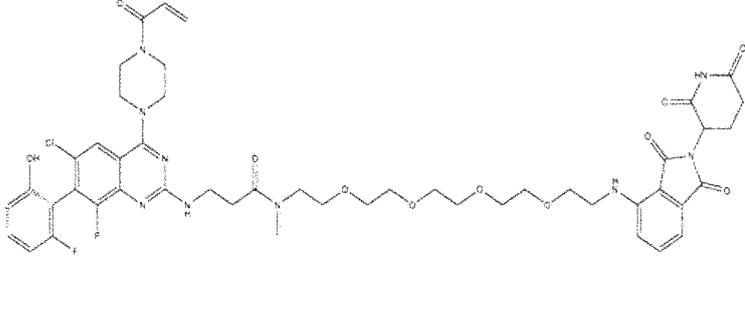
【 2 9 8 6 】

【表 6 - 5 2】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                       |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 113 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 114 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

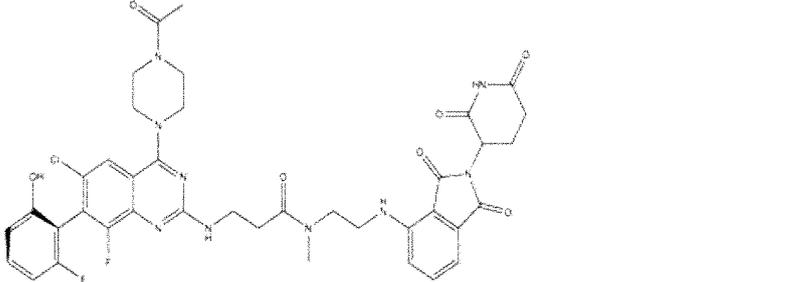
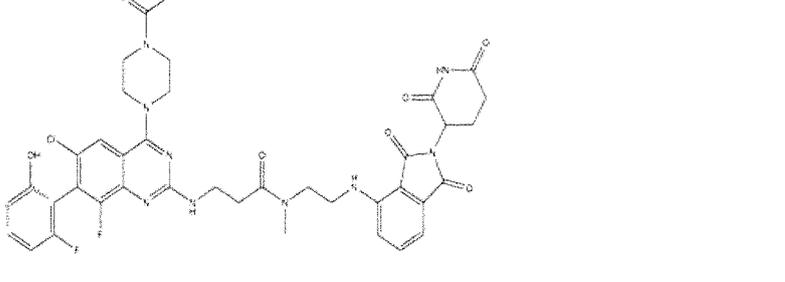
【 2 9 8 7 】

【表 6 - 5 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                           |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 115 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 116 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

【 2 9 8 8 】

【表 6 - 5 4】

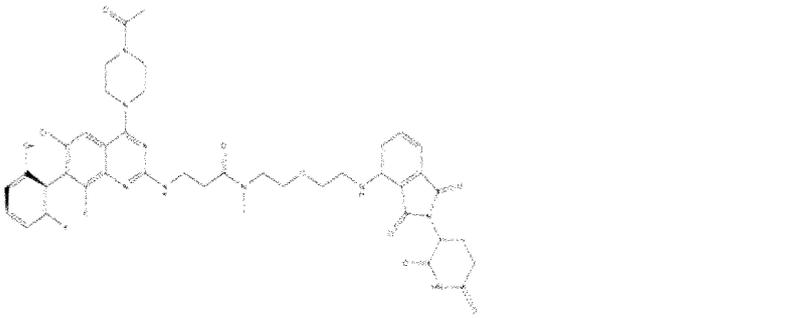
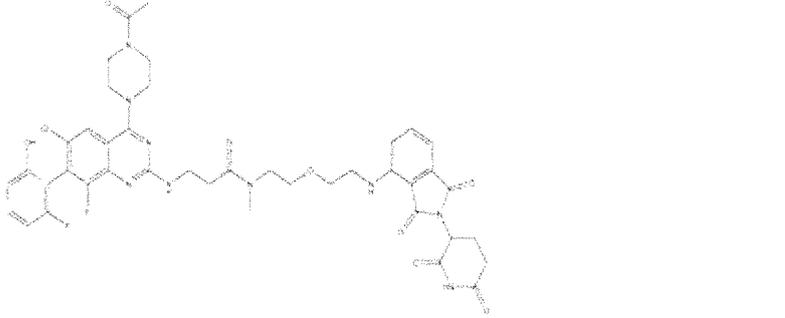
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 117 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 118 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 2 9 8 9 】

【表 6 - 5 5】

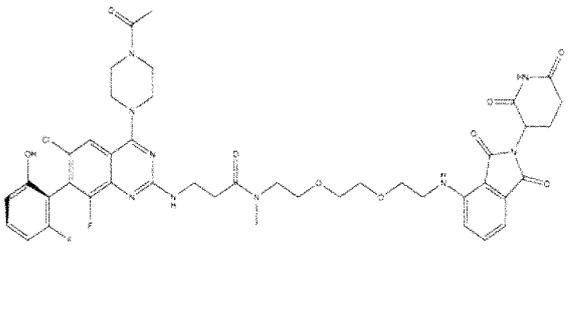
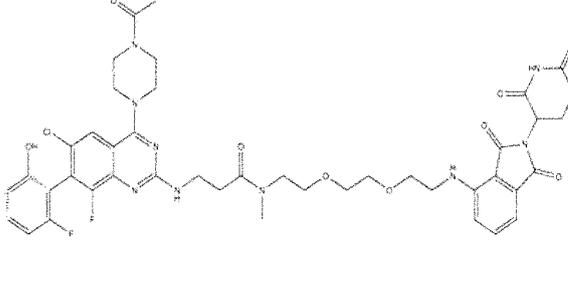
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                  |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 119 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 120 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

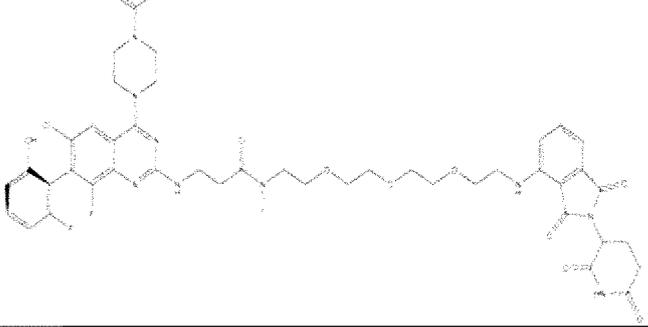
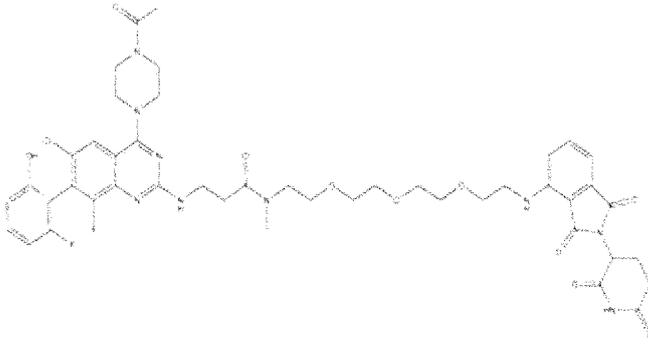
【 2 9 9 0 】

【表 6 - 5 6】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                       |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 121 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 122 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

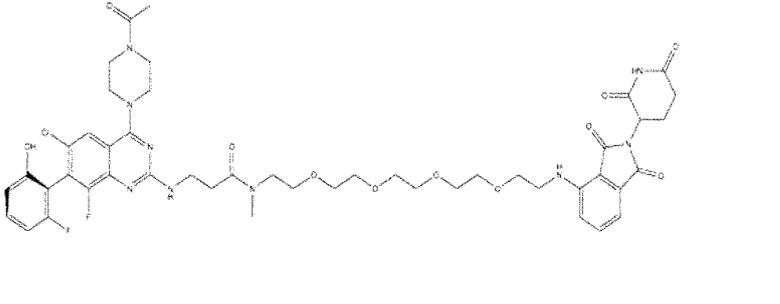
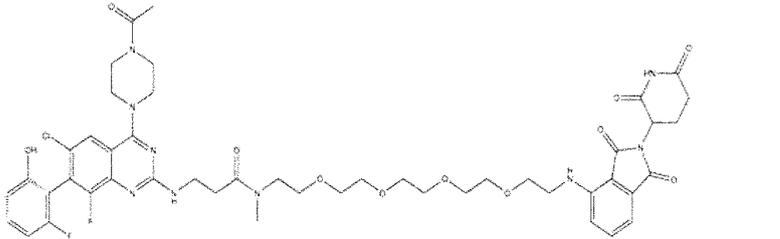
【 2 9 9 1】

【表 6 - 5 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                       |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 123 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 124 |  | 3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

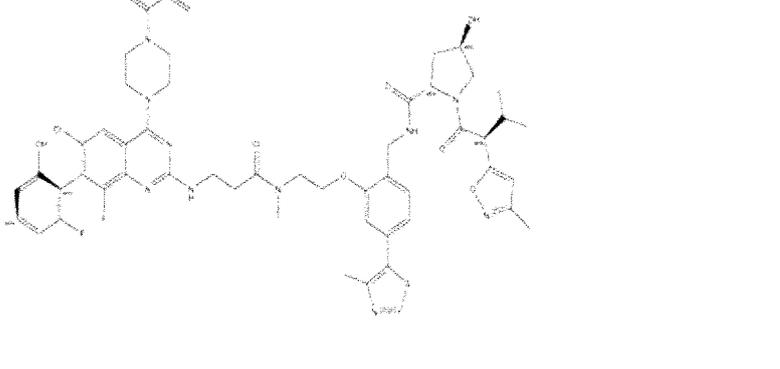
【 2 9 9 2】

## 【表 6 - 5 8】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                |   |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 125 |  | <p>3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド</p> | 1 | 10 |
| 126 |  | <p>3-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(2-(2,6-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド</p> | 1 | 20 |

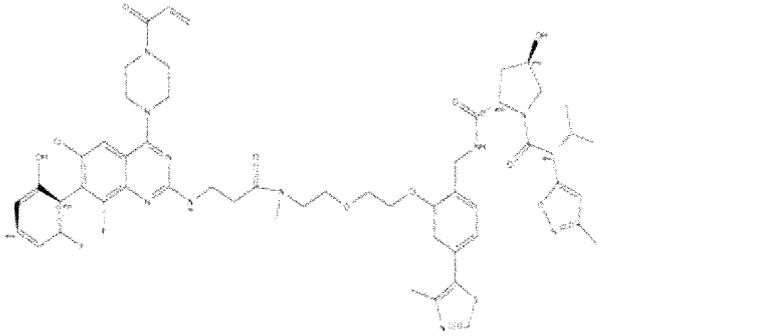
## 【 2 9 9 3 】

## 【表 6 - 5 9】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                      |   |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 127 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 | 30 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|

## 【 2 9 9 4 】

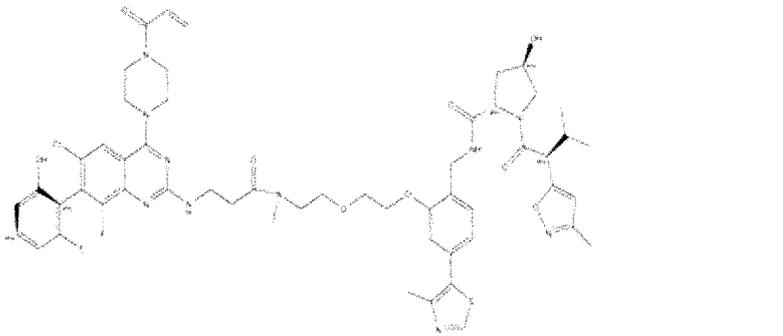
【表 6 - 6 0】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 128 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 2 9 9 5】

【表 6 - 6 1】

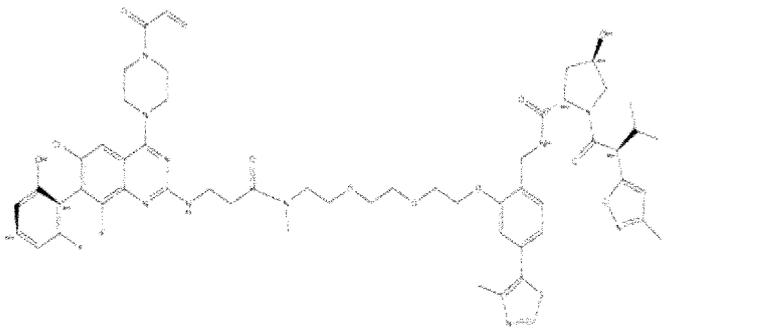
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 129 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 2 9 9 6】

【表 6 - 6 2】

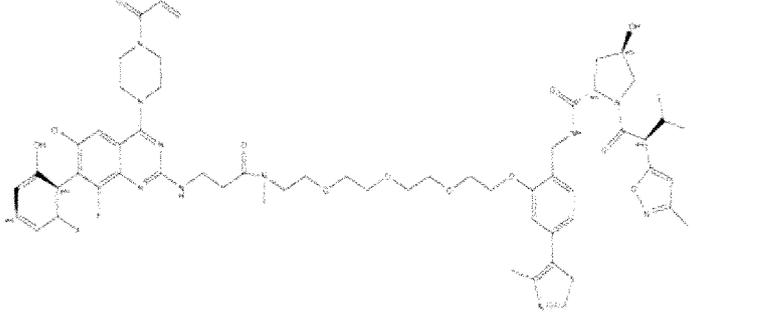
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 130 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 2 9 9 7 】

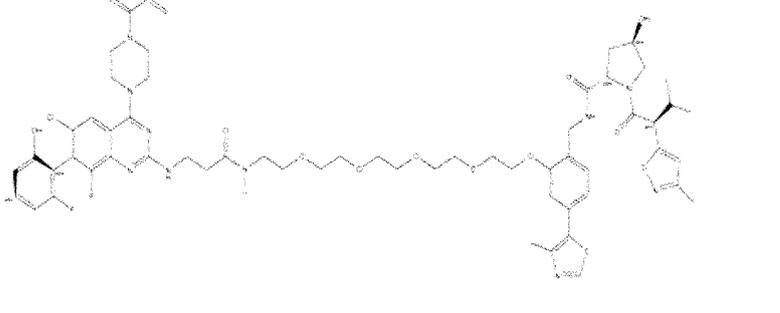
【 表 6 - 6 3 】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 131 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((15-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 2 9 9 8 】

【 表 6 - 6 4 】

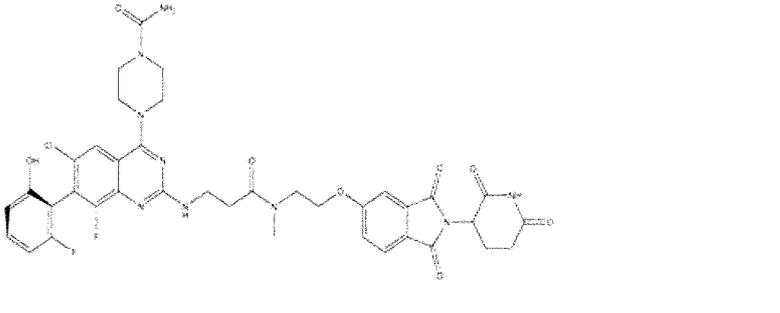
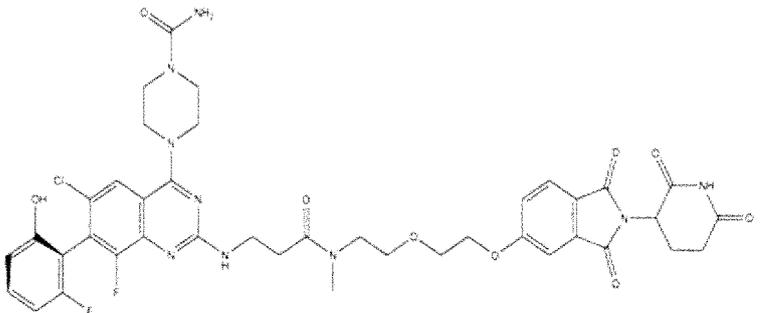
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 132 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((18-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 1 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 2 9 9 9 】

【表 6 - 6 5】

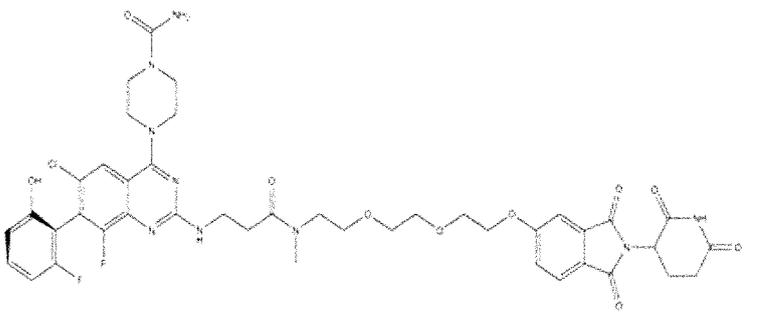
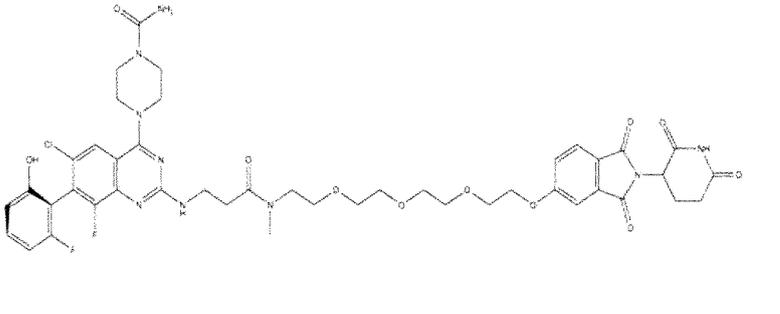
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                   |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 133 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド     | 1 |
| 134 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

10

20

【 3 0 0 0】

【表 6 - 6 6】

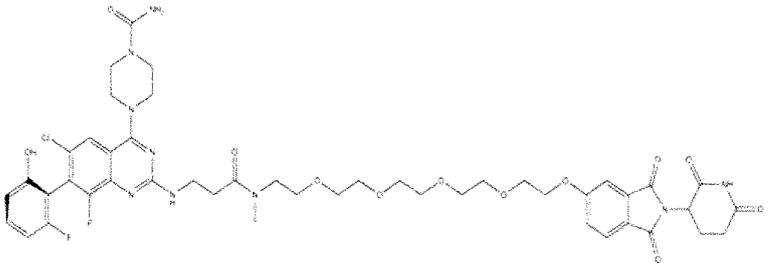
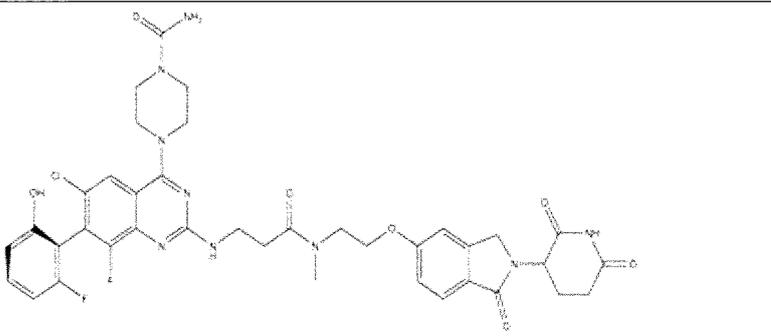
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                               |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 135 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |
| 136 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 3 0 0 1】

【表 6 - 6 7】

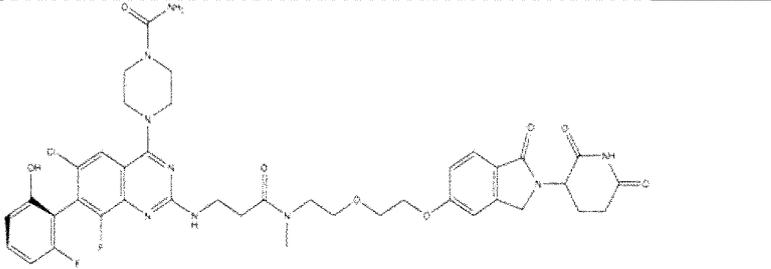
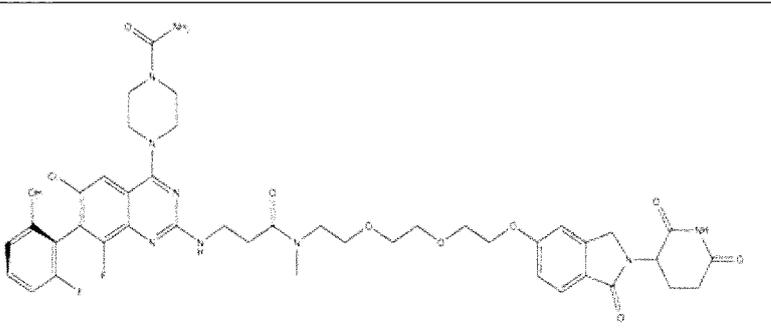
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 137 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |
| 138 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                              | 1 |

10

20

【 3 0 0 2】

【表 6 - 6 8】

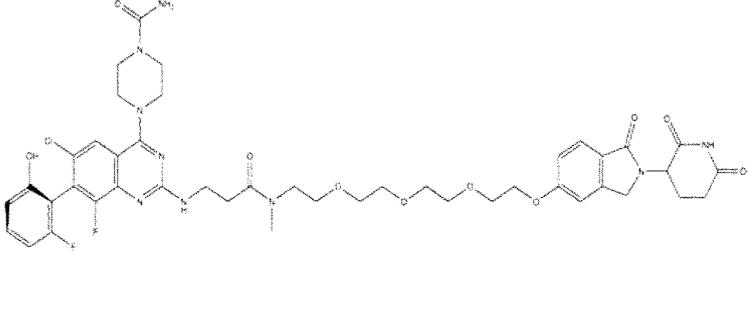
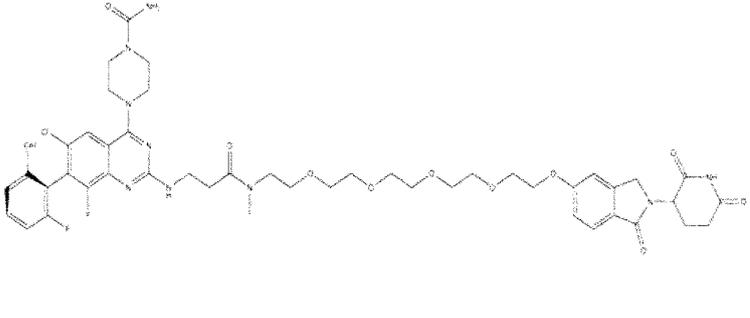
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                     |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 139 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド          | 1 |
| 140 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 3 0 0 3】

【表 6 - 69】

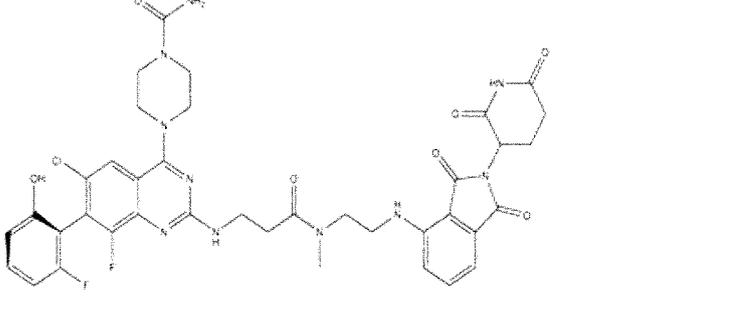
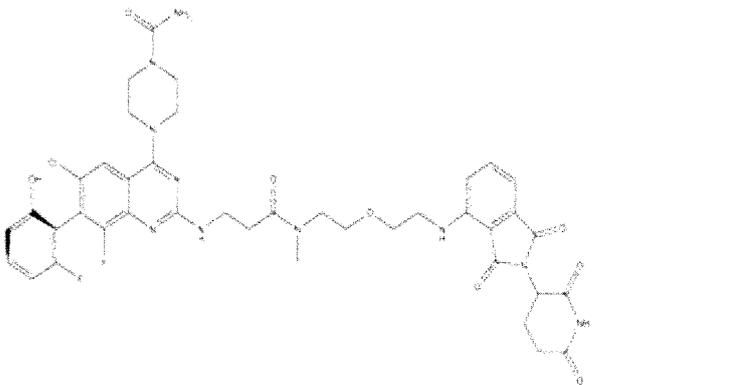
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 141 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 1 |
| 142 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

10

20

【 3 0 0 4 】

【表 6 - 70】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                 |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 143 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 1 |
| 144 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

30

40

【 3 0 0 5 】

【表 6 - 7 1】

|     |  |                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 145 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((3-((2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 1 |
| 146 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |

10

20

【 3 0 0 6 】

【表 6 - 7 2】

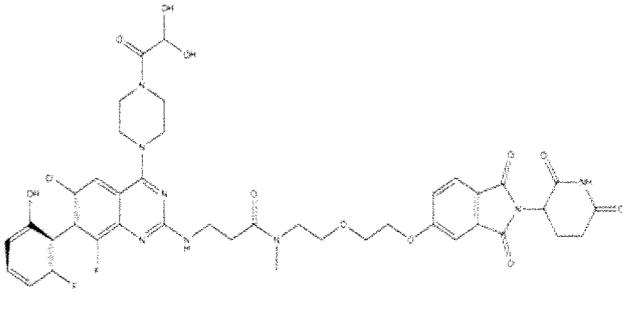
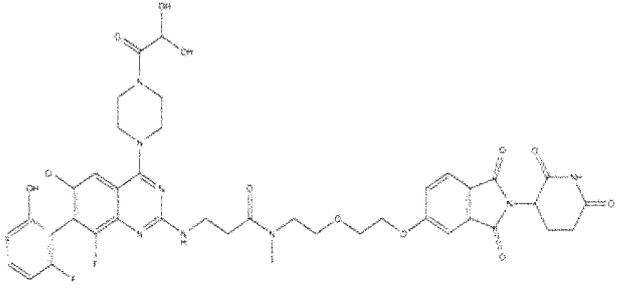
|     |  |                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 147 |  | 4-((7S)-6-クロロ-2-((1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アゾオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 1 |
| 148 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                 | 1 |

30

40

【 3 0 0 7 】

【表 6 - 7 3】

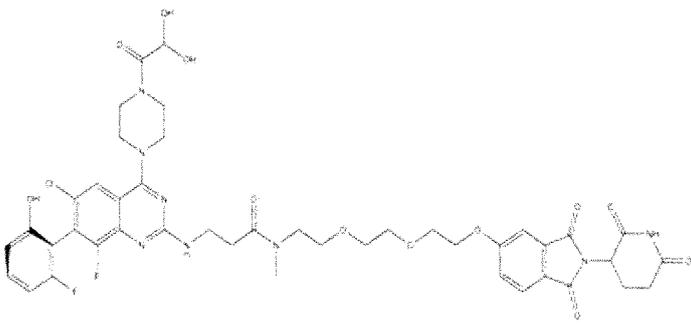
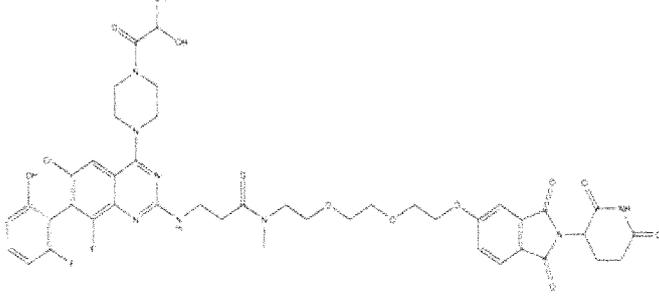
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 149 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 150 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 3 0 0 8】

【表 6 - 7 4】

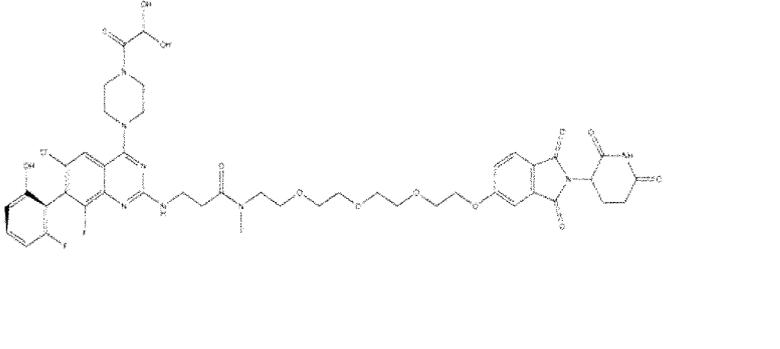
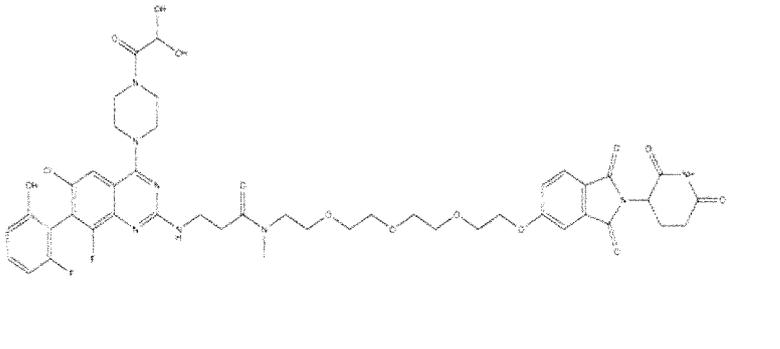
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 151 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 152 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

【 3 0 0 9】

【表 6 - 7 5】

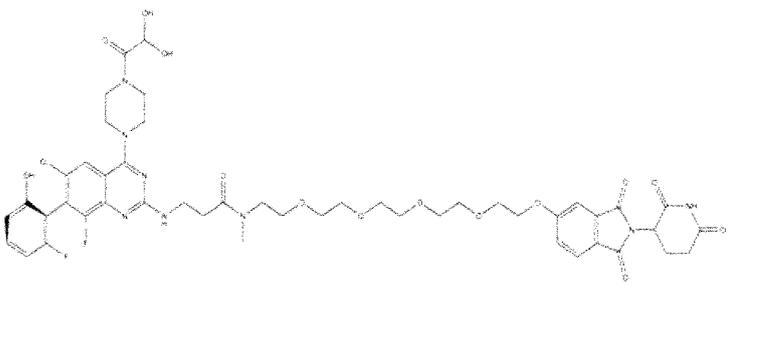
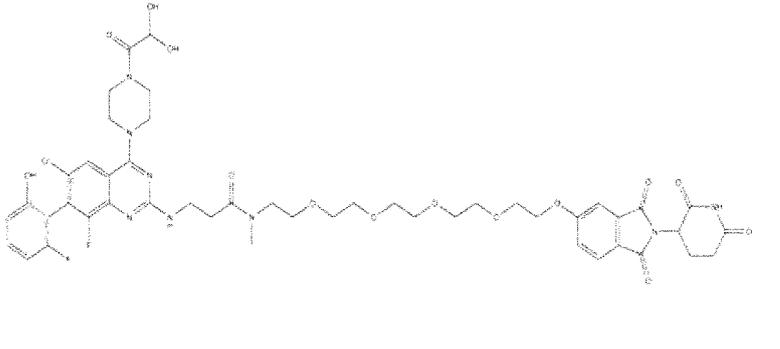
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 153 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 154 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 3 0 1 0 】

【表 6 - 7 6】

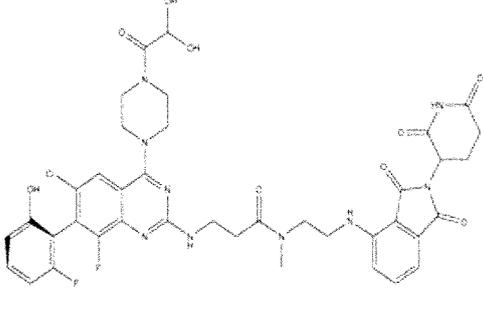
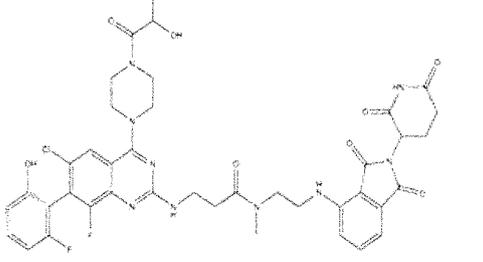
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 155 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 156 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

30

40

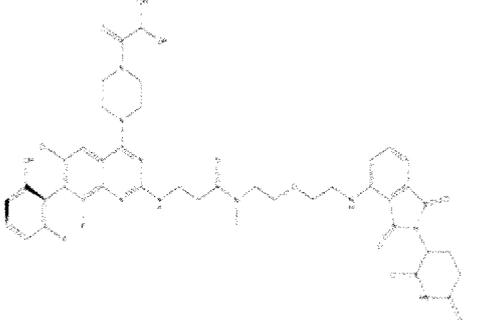
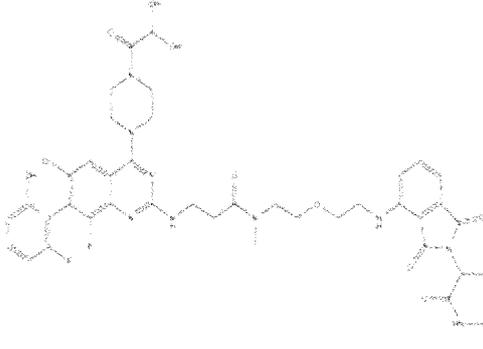
【 3 0 1 1 】

【表 6 - 77】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                     |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 157 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 158 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

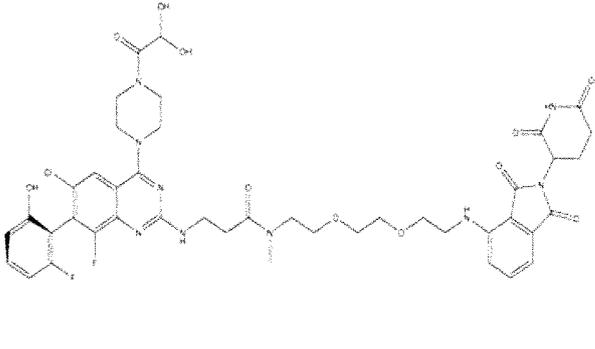
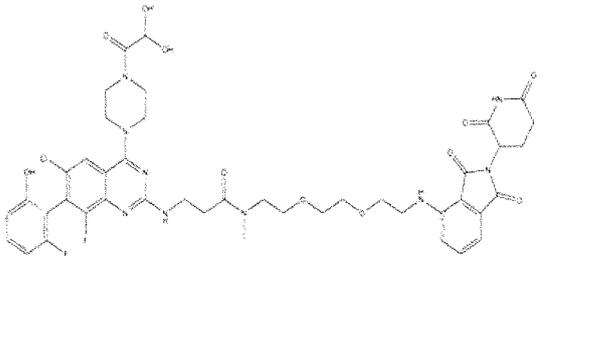
【 3 0 1 2 】

【表 6 - 78】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                             |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 159 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 160 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

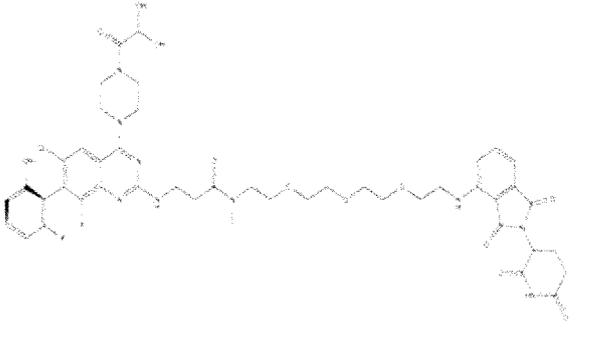
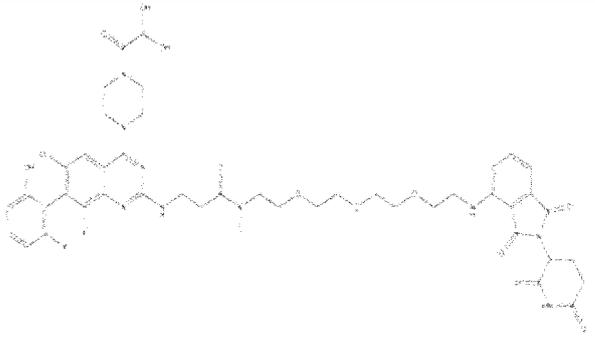
【 3 0 1 3 】

【表 6 - 7 9】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                     |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 161 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 10 |
| 162 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 20 |

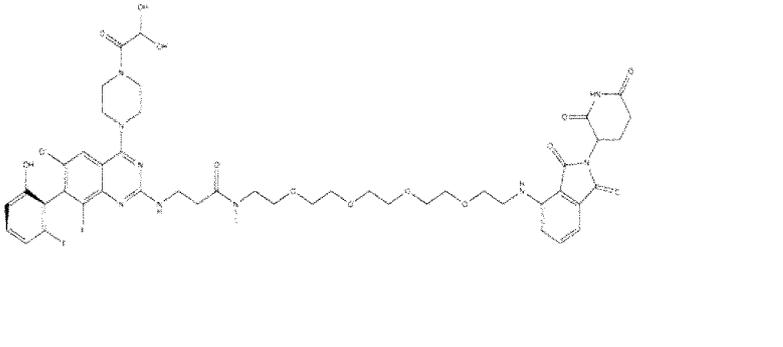
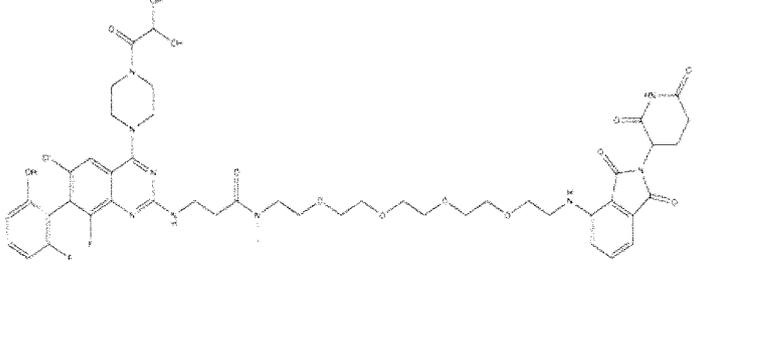
【 3 0 1 4】

【表 6 - 8 0】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                          |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 163 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 30 |
| 164 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 1 | 40 |

【 3 0 1 5】

【表 6 - 8 1】

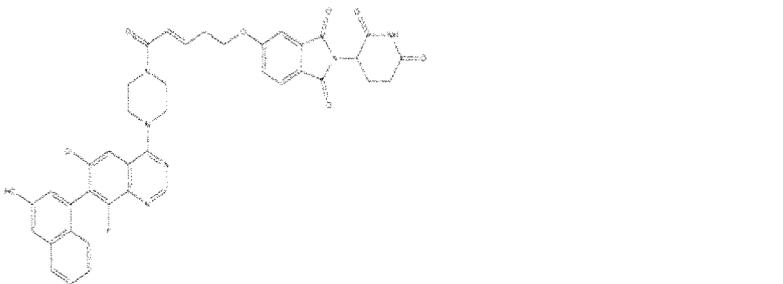
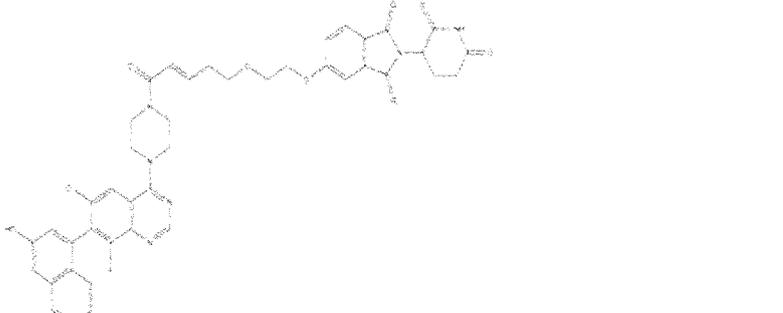
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 165 |  | 3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |
| 166 |  | 3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 1 |

10

20

【 3 0 1 6 】

【表 6 - 8 2】

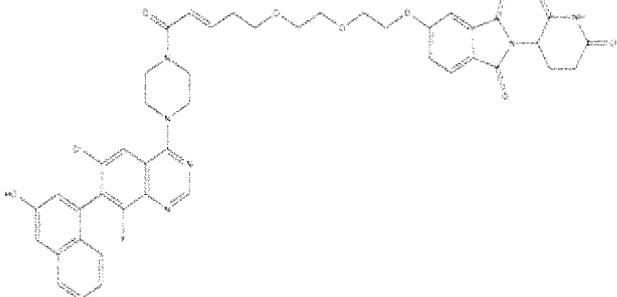
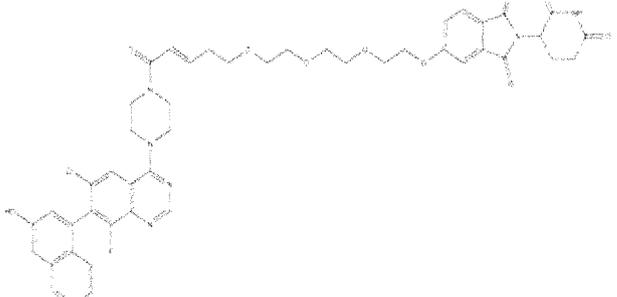
|     |                                                                                      |                                                                                                                                               |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 167 |  | (E)-5-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン          | 2 |
| 168 |  | (E)-5-((2-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 2 |

30

40

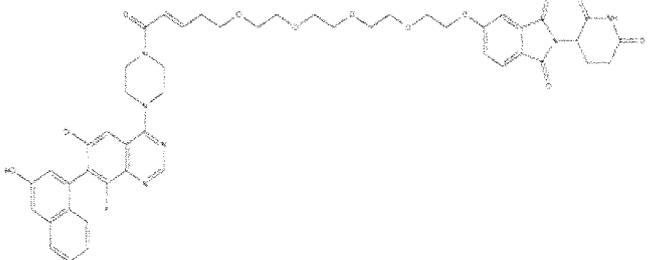
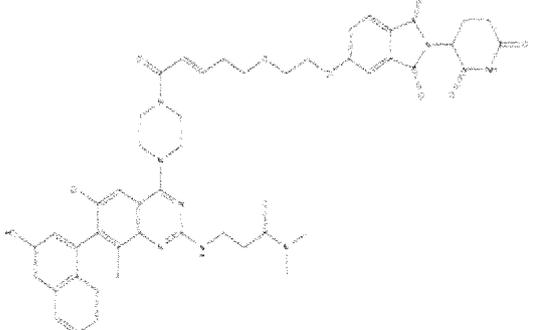
【 3 0 1 7 】

【表 6 - 8 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                              |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 169 |  | (E)-5-(2-(2-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン         | 2 | 10 |
| 170 |  | (E)-5-(2-(2-(2-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 2 | 20 |

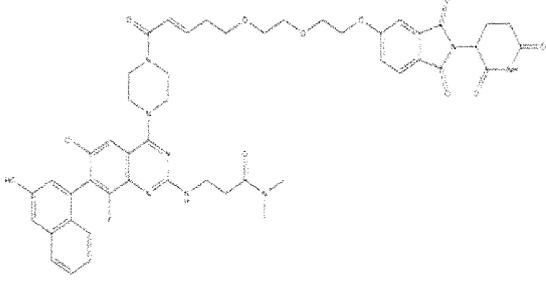
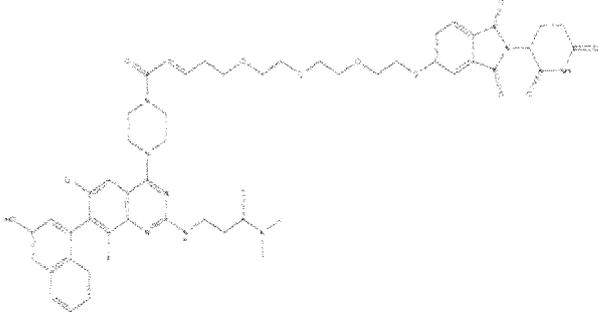
【 3 0 1 8 】

【表 6 - 8 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                 |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 171 |  | (E)-5-((17-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-17-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサヘプタデカ-15-エン-1-イル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン       | 2 | 30 |
| 172 |  | (E)-3-((6-クロロ-4-(4-(5-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド | 2 | 40 |

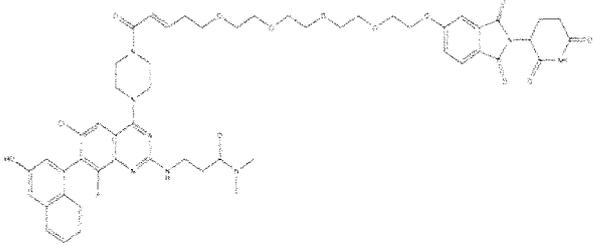
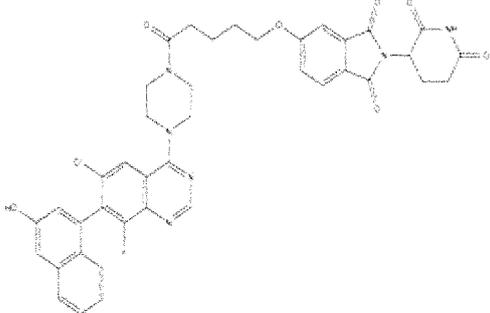
【 3 0 1 9 】

【表 6 - 8 5】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                             |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 173 |  | (E)-3-((6-クロロ-4-(4-(5-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド      | 2 | 10 |
| 174 |  | (E)-3-((6-クロロ-4-(4-(5-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ペンタ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド | 2 | 20 |

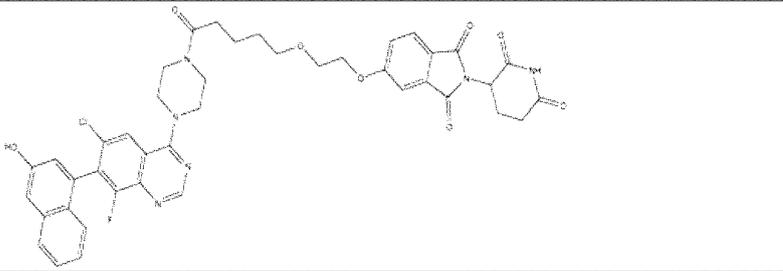
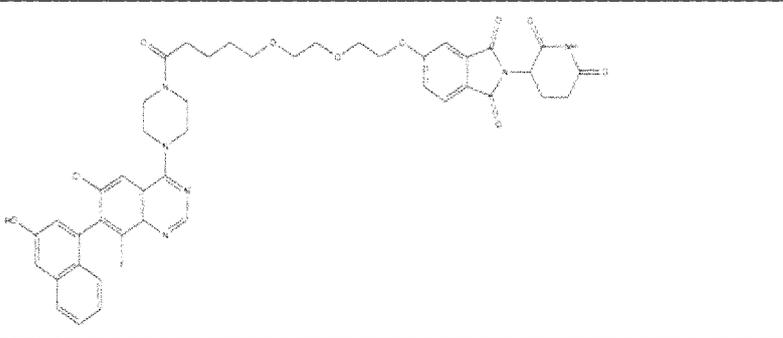
【 3 0 2 0】

【表 6 - 8 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                   |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 175 |  | (E)-3-((6-クロロ-4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサヘプタデカ-15-エン-17-オイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド | 2 | 30 |
| 176 |  | 5-(5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン                                                            | 2 | 40 |

【 3 0 2 1】

【表 6 - 8 7】

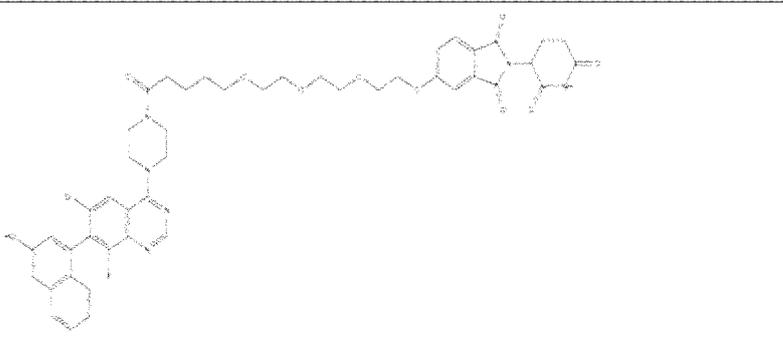
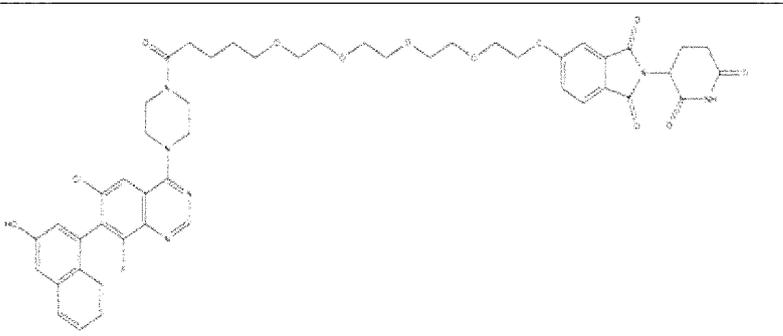
|     |                                                                                    |                                                                                                                                       |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 177 |  | 5-(2-(5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)エトキシ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン         | 2 |
| 178 |  | 5-(2-(2-(5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)エトキシ)エトキシ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 2 |

10

20

【 3 0 2 2 】

【表 6 - 8 8】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 179 |  | 5-(2-(2-(2-(5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 2 |
| 180 |  | 5-((17-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-17-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサヘプタデシル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン    | 2 |

30

40

【 3 0 2 3 】

## 【表 7 - 1】

表 7. 表 6 の化合物のデータ

| 実施例番号 | MH+(1)  | MH+(2)  | NMR 転写産物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 合成スキーム | Mol 重量  |
|-------|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| 11    | 851.59  | 853.59  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.97~2.05(m, 4H), 2.56~2.88(m, 7H), 2.89~3.09(m, 2H), 3.56~3.79(m, 11H), 4.26(s, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 7.04~7.43(m, 8H), 7.65~7.77(m, 3H), 9.97(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                                                                                            | 1      | 851.29  |
| 12    | 895.63  | 897.63  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ2.01~2.04(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.54~2.65(m, 4H), 2.81~2.88(m, 3H), 3.02(s, 1H), 3.47~3.75(m, 18H), 4.19(br, 1H), 4.28(s, 1H), 5.08~5.13(m, 1H), 7.03~7.04(m, 1H), 7.21~7.22(m, 2H), 7.25~7.26(m, 1H), 7.31~7.33(m, 1H), 7.42(s, 2H), 7.78~7.80(m, 2H), 9.97(s, 1H), 11.10(s, 1H)。 | 1      | 895.34  |
| 13    | 939.66  | 941.67  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ2.01~2.07(m, 4H), 2.54~2.75(m, 4H), 2.87~2.99(m, 4H), 3.47~3.77(m, 16H), 4.18~4.28(m, 6H), 5.09~5.14(m, 1H), 7.07~7.08(m, 1H), 7.22~7.27(m, 2H), 7.32~7.36(m, 2H), 7.43~7.48(m, 2H), 7.80~7.84(m, 2H), 8.04~8.09(m, 2H), 11.12(s, 1H)。                                            | 1      | 939.40  |
| 14    | 983.7   | 985.7   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ2.00~2.07(m, 4H), 2.54~2.74(m, 4H), 2.86~2.98(m, 4H), 3.48~3.57(m, 12H), 3.72~3.77(m, 8H), 4.18~4.29(m, 6H), 5.11(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 7.24~7.25(m, 2H), 7.32~7.35(m, 2H), 7.44~7.48(m, 2H), 7.80~7.84(m, 2H), 8.03~8.09(m, 2H), 11.11(s, 1H)。                    | 1      | 983.45  |
| 15    | 1027.74 | 1029.74 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ2.04~2.07(m, 4H), 2.54~2.99(m, 9H), 3.48~3.77(m, 22H), 4.19~4.30(m, 6H), 5.11(dd, J=5.2, 12.8Hz, 2H), 7.08(s, 1H), 7.22~7.27(m, 2H), 7.32~7.36(m, 2H), 7.44~7.48(m, 2H), 7.81~7.84(m, 2H), 8.00~8.10(m, 2H), 11.11(s, 1H)。                                                        | 1      | 1027.50 |

10

20

## 【 3 0 2 4 】

## 【表 7 - 2】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |         |
|----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 16 | 837.6   | 839.61  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.23~1.28(m, 1H), 1.93~1.99(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.26~2.46(m, 2H), 2.53~2.69(m, 2H), 2.74~2.81(m, 1H), 2.85~2.91(m, 2H), 3.10(s, 1H), 3.51~3.83(m, 12H), 4.15~4.38(3, 4H), 5.01~5.11(m, 1H), 6.90~7.05(m, 2H), 7.13~7.28(m, 4H), 7.34~7.67(m, 3H), 7.74~7.84(m, 2H), 9.98(s, 1H), 10.92~11.02(m, 1H)。                                                                                      | 1 | 837.31  |
| 17 | 881.65  | 883.65  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.95~2.10(m, 4H), 2.51~2.92(m, 7H), 3.09(s, 2H), 3.50~3.80(m, 11H), 4.27(s, 2H), 5.06~5.11(m, 5H), 7.09~7.44(m, 8H), 7.55~7.80(m, 3H), 9.97(s, 1H), 11.11(s, 1H)。                                                                                                                                                                                                                          | 1 | 881.36  |
| 18 | 925.68  | 927.68  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.97~2.06(m, 4H), 2.29~2.41(m, 1H), 2.56~3.00(m, 7H), 3.12~3.15(m, 1H), 3.41~3.72(m, 18H), 4.06~4.37(m, 5H), 5.07(dd, J=4.8Hz, 12.8Hz, 2H), 6.98~7.12(m, 3H), 7.22~7.28(m, 3H), 7.42~7.44(m, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.75~7.81(m, 2H), 10.00(s, 1H), 10.96(s, 1H)。                                                                                                                      | 1 | 925.41  |
| 19 | 969.72  | 971.73  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.96~2.06(m, 4H), 2.29~2.38(m, 2H), 2.56~2.66(m, 3H), 2.80~3.00(m, 4H), 3.42~3.71(m, 23H), 4.13~4.39(m, 4H), 5.07(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 7.01~7.05(m, 2H), 7.13~7.27(m, 5H), 7.41~7.45(m, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 9.98(s, 1H), 10.96(s, 1H)。                                                                                                                     | 1 | 969.47  |
| 20 | 1013.76 | 1015.76 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.93~2.01(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.36(m, 1H), 2.54~2.70(m, 3H), 2.80(s, 1H), 2.88(s, 1H), 3.00(s, 1H), 3.36~3.58(m, 19H), 3.59~3.85(m, 11H), 4.15(s, 2H), 4.24(d, J=23.0Hz, 1H), 4.33~4.38(m, 1H), 5.04~5.08(m, 1H), 7.03(d, J=7.6Hz, 2H), 7.14(s, 1H), 7.22(d, J=3.6Hz, 2H), 7.26(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39~7.46(m, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.79(d, J=8.8Hz, 2H), 9.98(s, 1H), 10.96(s, 1H)。 | 1 | 1013.52 |

30

40

## 【 3 0 2 5 】

【表 7 - 3】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 21 | 850.61  | 852.61  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.00~2.02(m, 5H), 2.57~2.63(m, 3H), 2.85(s, 2H), 3.03(s, 2H), 3.41~3.59(m, 7H), 3.67(s, 7H), 5.02~5.06(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.92~7.11(m, 3H), 7.15~7.24(m, 3H), 7.26(s, 1H), 7.40~7.46(m, 1H), 7.57(s, 1H), 7.74~7.85(m, 2H), 9.99(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                    | 1 | 850.31  |
| 22 | 894.64  | 896.64  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.97~2.01(m, 1H), 2.06(s, 3H), 2.59~2.67(m, 3H), 2.80~2.86(m, 4H), 3.00(s, 1H), 3.44~3.67(m, 19H), 5.01~5.05(m, 1H), 6.56(br, 1H), 6.95~6.96(m, 1H), 7.03~7.04(m, 1H), 7.10~7.13(m, 1H), 7.22~7.26(m, 3H), 7.41~7.44(m, 1H), 7.53~7.56(m, 1H), 7.73~7.80(m, 2H), 9.97(s, 1H), 11.08(s, 1H)。 | 1 | 894.36  |
| 23 | 938.68  | 940.68  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.99~2.06(m, 4H), 2.55~2.99(m, 8H), 3.33~3.67(m, 22H), 5.04(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 6.53~6.58(m, 1H), 7.00~7.11(m, 3H), 7.19~7.30(m, 3H), 7.41~7.46(m, 1H), 7.51~7.55(m, 1H), 7.75~7.80(m, 2H), 9.98(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                                                  | 1 | 938.41  |
| 24 | 982.72  | 984.72  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.99~2.06(m, 4H), 2.55~2.99(m, 8H), 3.33~3.68(m, 26H), 5.04(dd, J=5.2Hz, J=12.8Hz, 1H), 6.56~6.59(m, 1H), 7.01~7.10(m, 3H), 7.22~7.27(m, 3H), 7.41~7.44(m, 1H), 7.52~7.57(m, 1H), 7.79~7.81(m, 2H), 9.99(s, 1H), 11.09(s, 1H)。                                                              | 1 | 982.46  |
| 25 | 1026.76 | 1028.76 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.01~2.06(m, 4H), 2.54~2.77(m, 3H), 2.92(d, J=5.4Hz, 4H), 3.46~3.59(m, 26H), 4.07~4.30(m, 5H), 5.04(s, 1H), 6.59(s, 1H), 7.08(s, 3H), 7.23(s, 3H), 7.46(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 8.08(s, 2H), 11.08(s, 1H)。                                                               | 1 | 1026.52 |

10

20

【 3 0 2 6】

【表 7 - 4】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 26 | 852.59  | 854.59  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.20~1.28(m, 1H), 1.98~2.07(m, 1H), 2.54~2.67(m, 3H), 2.73~2.97(m, 3H), 3.09~3.17(m, 2H), 3.46~3.80(m, 11H), 4.21~4.36(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 6.07(s, 2H), 6.99~7.07(m, 1H), 7.12~7.45(m, 7H), 7.69~7.80(m, 3H), 9.97(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                               | 1 | 852.28  |
| 27 | 896.63  | 898.63  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.97~2.07(m, 2H), 2.54~2.74(m, 4H), 2.87(s, 2H), 3.00(s, 2H), 3.64~3.78(m, 13H), 4.12(s, 3H), 4.30(s, 2H), 5.08~5.13(m, 1H), 6.13(s, 2H), 7.07(s, 1H), 7.23~7.24(m, 2H), 7.31~7.36(m, 2H), 7.41~7.47(m, 2H), 7.79~7.83(m, 2H), 8.05~8.07(m, 1H), 10.11(s, 1H), 11.11(s, 1H)。 | 1 | 896.33  |
| 28 | 940.66  | 942.66  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.99~2.07(m, 1H), 2.53~2.72(m, 4H), 2.78~2.90(m, 2H), 2.92~3.08(m, 2H), 3.36~3.82(m, 20H), 4.14~4.32(m, 2H), 5.06~5.15(m, 1H), 6.08(s, 2H), 7.04(s, 1H), 7.08~7.34(m, 5H), 7.37~7.45(m, 2H), 7.71~7.85(m, 3H), 9.97(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                    | 1 | 940.38  |
| 29 | 984.7   | 986.7   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.03~2.06(m, 1H), 2.55~2.67(m, 3H), 2.81~3.00(m, 4H), 3.42~3.74(m, 23H), 4.26(s, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 6.09(s, 2H), 6.98~7.19(m, 2H), 7.23~7.27(m, 3H), 7.32~7.34(m, 1H), 7.42~7.47(m, 2H), 7.77~7.81(m, 3H), 9.98(s, 1H), 11.11(s, 1H)。                                    | 1 | 984.44  |
| 30 | 1028.74 | 1030.74 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 2.03~2.06(m, 1H), 2.54~2.68(m, 3H), 2.81~2.93(m, 3H), 3.00(s, 1H), 3.36~3.76(m, 27H), 4.28(s, 2H), 5.09~5.14(m, 1H), 6.09(s, 2H), 6.99~7.11(m, 2H), 7.20~7.27(m, 3H), 7.33~7.35(m, 1H), 7.41~7.46(m, 2H), 7.78~7.82(m, 3H), 9.98(s, 1H), 11.11(s, 1H)。                       | 1 | 1028.49 |

30

40

【 3 0 2 7】

【表 7 - 5】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 31 | 851.6   | 853.6   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.91~2.03(m, 2H), 2.56~2.67(m, 2H), 2.81~2.91(m, 2H), 2.98~3.07(m, 2H), 3.41~3.82(m, 15H), 5.01~5.06(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.64~6.75(m, 1H), 6.96~7.32(m, 7H), 7.40~7.45(m, 1H), 7.55~7.59(m, 1H), 7.74~7.83(m, 2H), 9.97(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                                  | 1 | 851.29  |
| 32 | 895.65  | 897.65  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.12~1.33(m, 2H), 1.97~2.03(m, 1H), 2.52~2.67(m, 3H), 2.80~3.00(m, 4H), 3.17(d, J=3.6Hz, 1H), 3.34~3.70(m, 16H), 5.00~5.05(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.50~6.62(m, 1H), 6.94~7.26(m, 7H), 7.40~7.56(m, 2H), 7.72~7.80(m, 2H), 9.97(s, 1H), 11.07(s, 1H)。                                              | 1 | 895.35  |
| 33 | 939.67  | 941.67  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.91~2.08(m, 2H), 2.54~2.68(m, 3H), 2.72~3.06(m, 5H), 3.36~3.74(m, 21H), 4.99~5.07(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.50~6.60(m, 1H), 6.92~7.15(m, 4H), 7.19~7.29(m, 3H), 7.39~7.46(m, 1H), 7.49~7.57(m, 1H), 7.70~7.83(m, 2H), 9.98(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                                  | 1 | 939.40  |
| 34 | 983.7   | 984.7   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.98~2.03(m, 2H), 2.25~2.33(m, 1H), 2.52~2.99(m, 8H), 3.00(s, 1H), 3.37~3.68(m, 24H), 5.02~5.07(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.56~6.58(m, 1H), 6.97~7.15(m, 4H), 7.23~7.27(m, 3H), 7.41~7.44(m, 1H), 7.52~7.57(m, 1H), 7.77~7.80(m, 2H), 9.98(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                     | 1 | 983.45  |
| 35 | 1027.76 | 1029.76 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ2.00~2.05(m, 1H), 2.44~2.45(m, 1H), 2.52~2.72(m, 4H), 2.81~2.92(m, 3H), 3.00(s, 2H), 3.45~3.62(m, 29H), 5.02~5.07(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.57~6.59(m, 1H), 7.01~7.04(m, 2H), 7.10~7.13(m, 1H), 7.23~7.27(m, 3H), 7.41~7.45(m, 1H), 7.53~7.58(m, 1H), 7.78~7.82(m, 2H), 9.98(s, 1H), 11.08(m, 1H)。 | 1 | 1027.51 |

10

20

【 3 0 2 8 】

【表 7 - 6】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |         |
|----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 36 | 838.6   | 840.6   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.93~1.99(m, 1H), 2.23~2.37(m, 1H), 2.56~2.67(m, 2H), 2.76~2.79(m, 1H), 2.85~2.93(m, 2H), 3.10(s, 1H), 3.48~3.79(m, 13H), 4.15~4.38(m, 4H), 5.04~5.08(m, 1H), 6.08(s, 2H), 7.04~7.27(m, 7H), 7.40~7.45(m, 1H), 7.50~7.61(m, 1H), 7.76~7.83(m, 2H), 9.98(s, 1H), 10.95(s, 1H)。                       | 1 | 838.29  |
| 37 | 882.64  | 884.64  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.94~2.01(m, 1H), 2.31~2.38(m, 1H), 2.55~2.70(m, 3H), 2.76~2.96(m, 3H), 3.02(s, 1H), 3.10~3.18(m, 1H), 3.43~3.79(m, 15H), 4.06~4.37(m, 4H), 5.04~5.08(m, 1H), 6.08(s, 2H), 7.01~7.27(m, 7H), 7.41~7.44(m, 1H), 7.54~7.59(m, 1H), 7.73~7.85(m, 2H), 9.99(s, 1H), 10.95(s, 1H)。                       | 1 | 882.35  |
| 38 | 926.67  | 928.68  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.94~2.07(m, 1H), 2.31~2.40(m, 1H), 2.54~2.70(m, 3H), 2.80~3.08(m, 6H), 3.36~3.82(m, 18H), 4.04~4.40(m, 4H), 5.06~5.15(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.96~7.18(m, 4H), 7.20~7.31(m, 3H), 7.39~7.47(m, 1H), 7.55~7.63(m, 1H), 7.73~7.85(m, 2H), 10.00(s, 1H), 10.96(s, 1H)。                                   | 1 | 926.40  |
| 39 | 970.71  | 972.71  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.94~2.03(m, 2H), 2.30~2.45(m, 2H), 2.56~3.00(m, 8H), 3.41~3.72(m, 21H), 4.13~4.14(m, 2H), 4.22~4.27(m, 1H), 4.33~4.39(m, 1H), 5.04~5.09(m, 1H), 6.08(s, 2H), 7.01~7.04(m, 2H), 7.13(s, 1H), 7.23~7.27(m, 3H), 7.41~7.44(m, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77~7.80(m, 2H), 9.97(s, 1H), 10.95(s, 1H)。 | 1 | 970.45  |
| 40 | 1014.75 | 1016.75 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CDCl <sub>3</sub> )δ2.00~2.13(m, 2H), 2.37~2.48(m, 1H), 2.65(s, 1H), 2.73~2.95(m, 6H), 3.08(s, 1H), 3.50~3.86(m, 22H), 4.14~4.43(m, 8H), 5.07~5.13(m, 1H), 6.93~7.07(m, 3H), 7.23~7.31(m, 3H), 7.42~7.46(m, 1H), 7.62~7.65(m, 1H), 7.76~7.78(m, 1H), 8.05~8.09(m, 1H)。                                                    | 1 | 1014.51 |

30

40

【 3 0 2 9 】

【表 7 - 7】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |        |
|----|--------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 41 | 864.51 | 866.51 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.09~9.91(m, 1H), 7.85~7.73(m, 2H), 7.64~7.50(m, 1H), 7.48~7.40(m, 1H), 7.34~7.13(m, 5H), 7.10~6.95(m, 2H), 6.71(br s, 1H), 5.14~4.97(m, 1H), 3.86~3.70(m, 4H), 3.67~3.38(m, 8H), 3.33(s, 3H), 3.07~2.98(m, 2H), 2.94~2.81(m, 2H), 2.72~2.56(m, 3H), 2.43~2.32(m, 2H), 2.06~1.94(m, 1H), 1.03(t, J=7.3Hz, 3H)。                                                                                                                                 | 1 | 864.33 |
| 42 | 908.55 | 910.55 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.3(br s, 1H), 11.10(br d, J=2.5Hz, 1H), 10.17(br s, 1H), 8.10~8.05(m, 2H), 7.84(d, J=8.2Hz, 1H), 7.65~7.41(m, 2H), 7.33(s, 1H), 7.29~7.21(m, 2H), 7.21~7.08(m, 2H), 7.01(dd, J=3.9, 6.9Hz, 1H), 6.58(br s, 1H), 5.05(br d, J=7.5Hz, 1H), 4.20(br s, 4H), 3.86~3.56(m, 15H), 2.94~2.73(m, 4H), 2.68~2.56(m, 3H), 2.43~2.23(m, 2H), 2.02(br d, J=4.9Hz, 1H), 1.03(dt, J=2.4, 7.3Hz, 3H)。                                                                      | 1 | 908.39 |
| 43 | 952.58 | 954.58 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 10.02(br s, 1H), 7.83~7.71(m, 2H), 7.59~7.47(m, 1H), 7.47~7.36(m, 1H), 7.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.23~7.19(m, 2H), 7.15~6.96(m, 4H), 6.66~6.46(m, 1H), 5.07~5.00(m, 1H), 3.74~3.37(m, 23H), 3.00~2.73(m, 4H), 2.63~2.54(m, 3H), 2.44~2.35(m, 2H), 2.08~1.96(m, 1H), 1.06~0.97(m, 3H)。                                                                                                                                                            | 1 | 952.44 |
| 44 | 996.62 | 998.62 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.63(br s, 1H), 11.10(s, 1H), 8.29(br s, 1H), 8.10(br d, J=2.9Hz, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61~7.52(m, 1H), 7.50~7.41(m, 1H), 7.33(d, J=2.1Hz, 1H), 7.27~7.20(m, 2H), 7.16~7.08(m, 2H), 7.02(dd, J=3.4, 7.0Hz, 1H), 6.80~6.28(m, 1H), 5.05(dd, J=5.1, 12.8Hz, 1H), 4.20(br s, 4H), 3.72(br s, 6H), 3.60(br s, 2H), 3.56~3.41(m, 14H), 3.01~2.81(m, 4H), 2.77~2.63(m, 2H), 2.57(br d, J=17.0Hz, 2H), 2.43~2.29(m, 3H), 2.08~1.95(m, 1H), 1.07~0.96(m, 3H)。 | 1 | 996.49 |

10

20

【 3 0 3 0 】

【表 7 - 8】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |         |
|----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 45 | 1040.65 | 1042.65 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.45~9.40(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.83~7.73(m, 2H), 7.61~7.48(m, 1H), 7.43(td, J=4.0, 8.0Hz, 1H), 7.35~6.98(m, 7H), 6.59(br t, J=5.2Hz, 1H), 5.05(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 3.90~3.47(m, 20H), 3.41~3.27(m, 10H), 3.03~2.78(m, 4H), 2.72~2.53(m, 4H), 2.42~2.23(m, 2H), 2.07~1.95(m, 1H), 1.09~0.90(m, 3H)。                                                                                                       | 1 | 1040.54 |
| 46 | 865.5   | 867.5   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CDCl <sub>3</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.16(s, 1H), 8.10~8.09(m, 2H), 7.84~7.82(m, 2H), 7.46~7.06(m, 7H), 5.12(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.37~4.20(m, 5H), 3.77~3.60(m, 7H), 2.95~2.84(m, 6H), 2.73~2.56(m, 4H), 2.41~2.35(m, 2H), 2.05~2.02(m, 1H), 1.05~0.95(m, 3H)。                                                                                                                                                                                  | 1 | 865.32  |
| 47 | 909.53  | 911.53  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.12(s, 1H), 9.99(s, 1H), 7.83~7.71(m, 3H), 7.44~7.19(m, 6H), 7.11(m, 2H), 5.12(dd, J=5.2, 12.9Hz, 1H), 4.29~4.21(m, 2H), 3.76~3.50(m, 16H), 3.38(s, 3H), 2.95~2.78(m, 2H), 2.74~2.55(m, 3H), 2.47~2.29(m, 2H), 2.10~2.01(m, 1H), 1.06~0.95(m, 3H)。                                                                                                                                                                        | 1 | 909.37  |
| 48 | 953.57  | 955.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H), 10.07(br s, 1H), 7.82~7.71(m, 3H), 7.45~7.36(m, 2H), 7.33~7.19(m, 4H), 7.19~7.00(m, 2H), 5.11(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.31~4.13(m, 2H), 3.77~3.40(m, 21H), 3.02~2.77(m, 4H), 2.65~2.55(m, 3H), 2.44~2.34(m, 2H), 2.16~1.98(m, 1H), 1.09~0.97(m, 3H)。                                                                                                                                                       | 1 | 953.42  |
| 49 | 997.6   | 999.6   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.29(br s, 1H), 11.12(s, 1H), 10.14(br s, 1H), 8.10(br s, 1H), 8.01(br s, 1H), 7.90~7.74(m, 2H), 7.51~7.40(m, 2H), 7.39~7.30(m, 2H), 7.28~7.18(m, 2H), 7.10(s, 1H), 5.12(br dd, J=5.1, 12.5Hz, 1H), 4.30(br s, 2H), 4.21(br s, 3H), 3.76(br d, J=11.8Hz, 7H), 3.63~3.45(m, 14H), 2.99(s, 1H), 2.87(s, 2H), 2.74(br t, J=5.6Hz, 1H), 2.60(br d, J=18.3Hz, 3H), 2.47~2.35(m, 3H), 2.04(br d, J=4.8Hz, 1H), 1.10~0.97(m, 3H)。 | 1 | 997.48  |

30

40

【 3 0 3 1 】

【表 7 - 9】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |         |
|----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 50 | 1041.63 | 1043.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.86~7.74(m, 3H), 7.46~7.38(m, 2H), 7.33(br dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.26(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(d, J=3.6Hz, 2H), 7.04(s, 2H), 5.11(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.90~3.63(m, 8H), 3.62~3.39(m, 20H), 3.02~2.79(m, 4H), 2.68~2.54(m, 4H), 2.37(q, J=7.2Hz, 2H), 2.10~1.99(m, 1H), 1.08~0.91(m, 3H)。 | 1 | 1041.53 |
| 51 | 895.55  | 897.55  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.80~7.76(m, 2H), 7.63~7.53(m, 1H), 7.44~7.41(m, 1H), 7.29~7.20(m, 3H), 7.17~7.11(m, 1H), 7.05~7.02(m, 2H), 5.09~5.04(m, 1H), 4.41~4.02(m, 5H), 3.93~3.84(m, 1H), 3.84~3.64(m, 7H), 3.55~3.49(m, 10H), 3.02(s, 2H), 2.92~2.79(m, 3H), 2.71~2.59(m, 3H), 2.40~2.32(m, 2H), 2.03~1.92(m, 1H), 1.05~0.95(m, 3H)。  | 1 | 895.39  |
| 52 | 939.59  | 941.59  | <sup>1</sup> H NMR(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.83~7.74(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48~7.38(m, 1H), 7.31~6.96(m, 7H), 5.07(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.00(m, 5H), 3.85~3.47(m, 21H), 3.18(s, 1H), 3.04~2.81(m, 4H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.43~2.37(m, 2H), 2.05~1.92(m, 1H), 1.09~0.93(m, 3H)。                                                           | 1 | 939.44  |
| 53 | 983.62  | 985.62  | <sup>1</sup> H NMR(300MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 9.98(s, 1H), 7.83~7.76(m, 2H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47~7.40(m, 1H), 7.25(dd, J=2.8, 18.0Hz, 3H), 7.18~7.00(m, 4H), 5.08(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.45~4.03(m, 5H), 3.77~3.37(m, 25H), 3.18(d, J=5.2Hz, 1H), 3.04~2.80(m, 4H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.44~2.37(m, 2H), 2.04~1.92(m, 1H), 1.07~0.98(m, 3H)。                     | 1 | 983.49  |

10

20

【 3 0 3 2 】

【表 7 - 1 0】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |         |
|----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 54 | 1027.65 | 1029.65 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.01(s, 1H), 7.85~7.74(m, 2H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47~7.38(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.22~7.21(m, 2H), 7.14(s, 1H), 7.07~6.99(m, 2H), 5.09~5.04(m, 1H), 4.42~4.20(m, 2H), 4.15(s, 2H), 3.99~3.61(m, 9H), 3.60~3.39(m, 19H), 3.06~2.74(m, 5H), 2.71~2.57(m, 4H), 2.42~2.29(m, 3H), 2.05~1.87(m, 1H), 1.03~0.99(m, 3H)。                      | 1 | 1027.55 |
| 55 | 862.49  | 864.49  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.80(br s, 2H), 7.58(br s, 1H), 7.43(br dd, J=4.3, 7.9Hz, 1H), 7.27(s, 1H), 7.24~7.12(m, 3H), 7.11~6.95(m, 2H), 6.90~6.67(m, 2H), 6.18(dd, J=2.2, 16.4Hz, 1H), 5.74(br d, J=11.9Hz, 1H), 5.11~4.97(m, 1H), 3.88~3.64(m, 8H), 3.42~3.37(m, 7H), 3.03(s, 2H), 3.00~2.81(m, 3H), 2.65~2.57(m, 2H), 1.98(br s, 1H)。 | 1 | 862.32  |
| 56 | 906.53  | 908.53  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.85~7.73(m, 2H), 7.61~7.41(m, 2H), 7.27~7.22(m, 3H), 7.26~6.97(m, 4H), 6.85(br dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.18(dd, J=2.0, 16.7Hz, 1H), 5.74(br d, J=12.1Hz, 1H), 5.10~5.00(m, 1H), 3.90~3.65(m, 11H), 3.59~3.52(m, 8H), 3.05~2.82(m, 5H), 2.72~2.65(m, 2H), 2.08~1.95(m, 1H)。                               | 1 | 906.37  |
| 57 | 950.56  | 952.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.00(br s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.90~7.69(m, 2H), 7.59~7.38(m, 2H), 7.30~7.18(m, 3H), 7.16~6.95(m, 4H), 6.89~6.76(m, 1H), 6.63~6.50(m, 1H), 6.22~6.14(m, 1H), 5.77~5.72(m, 1H), 5.08~5.01(m, 1H), 3.88~3.66(m, 7H), 3.65~3.40(m, 17H), 3.03~2.74(m, 4H), 2.64~2.57(m, 2H), 2.06~1.98(m, 1H)。                                                 | 1 | 950.42  |

30

40

【 3 0 3 3 】

【表 7 - 1 1】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 58 | 994.6   | 996.6   | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.09(s, 1H), 10.01(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.83~7.75(m, 2H), 7.60~7.49(m, 1H), 7.47~7.37(m, 1H), 7.26(d, J=2.1Hz, 1H), 7.22(br d, J=3.4Hz, 2H), 7.16~6.95(m, 4H), 6.90~6.78(m, 1H), 6.57(br s, 1H), 6.17(br d, J=17.0Hz, 1H), 5.73(br d, J=10.6Hz, 1H), 5.04(br dd, J=5.1, 12.8Hz, 1H), 3.88~3.66(m, 7H), 3.61~3.41(m, 2H), 3.03~2.74(m, 4H), 2.60(br s, 2H), 2.00(br d, J=19.4Hz, 1H)。 | 1 | 994.48  |
| 59 | 1038.63 | 1040.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(br s, 1H), 8.29(s, 1H), 7.88~7.74(m, 2H), 7.61~7.53(m, 1H), 7.48~7.39(m, 1H), 7.36~7.08(m, 5H), 7.03(br d, J=10.4Hz, 2H), 6.85(dd, J=10.4, 16.3Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 6.22~6.13(m, 1H), 5.74(br d, J=11.2Hz, 1H), 5.05(dd, J=5.4, 13.0Hz, 1H), 3.91~3.66(m, 7H), 3.64~3.43(m, 2H), 3.38~3.31(m, 2H), 3.03~2.80(m, 4H), 2.63~2.57(m, 4H), 2.08~1.92(m, 1H)。                       | 1 | 1038.53 |
| 60 | 907.51  | 909.51  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.13(br s, 1H), 10.04(br s, 1H), 7.83~7.70(m, 3H), 7.46~7.28(m, 3H), 7.26~7.15(m, 4H), 7.04(d, J=2.2Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.3, 16.9Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.2, 16.6Hz, 1H), 5.74(br d, J=12.5Hz, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 12.9Hz, 1H), 4.28~4.19(m, 2H), 3.82~3.62(m, 11H), 3.59~3.42(m, 6H), 3.07~2.76(m, 5H), 2.62~2.56(m, 2H), 2.09~1.94(m, 1H)。                                             | 1 | 907.35  |
| 61 | 951.54  | 953.54  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(br s, 1H), 10.18(br s, 1H), 8.44(s, 1H), 7.82~7.74(m, 3H), 7.47~7.36(m, 2H), 7.33~7.08(m, 5H), 7.06~7.02(m, 1H), 6.90~6.79(m, 1H), 6.21~6.13(m, 1H), 5.76~5.71(m, 1H), 5.11(dd, J=5.6, 12.8Hz, 1H), 4.30~4.15(m, 2H), 3.88~3.62(m, 10H), 3.59~3.44(m, 12H), 3.05~2.76(m, 4H), 2.63~2.59(m, 2H), 2.09~1.99(m, 1H)。                                                                  | 1 | 951.41  |

10

20

【 3 0 3 4】

【表 7 - 1 2】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 62 | 995.46  | 997.46  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.09(s, 1H), 10.06(br d, J=9.8Hz, 1H), 7.85~7.72(m, 3H), 7.47~7.38(m, 2H), 7.32(br dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.22(br s, 2H), 7.04(s, 2H), 6.88~6.75(m, 1H), 6.17(dd, J=1.9, 16.7Hz, 1H), 5.73(br d, J=12.3Hz, 1H), 5.11(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 4.26(br s, 2H), 4.05~3.68(m, 10H), 3.60~3.36(m, 16H), 3.02~2.78(m, 4H), 2.59(br d, J=16.8Hz, 2H), 2.11~1.98(m, 1H)。                     | 1 | 995.46  |
| 63 | 1039.61 | 1041.61 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.13(br s, 1H), 8.31(s, 1H), 7.89~7.72(m, 3H), 7.48~7.39(m, 2H), 7.38~7.08(m, 5H), 7.05(s, 1H), 6.85(dd, J=10.2, 16.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.0, 17.0Hz, 1H), 5.79~5.69(m, 1H), 5.12(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.88~3.65(m, 9H), 3.56(br s, 4H), 3.41(br s, 15H), 3.01~2.80(m, 4H), 2.59(br d, J=16.8Hz, 4H), 2.10~2.00(m, 1H)。                                                                 | 1 | 1039.51 |
| 64 | 849.39  | 851.39  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.95(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.83~7.77(m, 2H), 7.64~7.38(m, 2H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25~6.89(m, 6H), 6.84(br dd, J=10.3, 16.8Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.4, 16.7Hz, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.07(br dd, J=5.0, 13.1Hz, 1H), 4.42~4.12(m, 4H), 3.86~3.64(m, 10H), 3.57(br s, 2H), 3.11~2.85(m, 4H), 2.78(br t, J=6.7Hz, 1H), 2.67~2.55(m, 2H), 2.45~2.33(m, 1H), 2.03~1.91(m, 1H)。                             | 1 | 849.32  |
| 65 | 893.43  | 895.43  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.95(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.82~7.74(m, 2H), 7.57(br dd, J=8.8, 12.5Hz, 1H), 7.47~7.38(m, 1H), 7.27(d, J=2.2Hz, 1H), 7.25~7.20(m, 2H), 7.19~6.89(m, 4H), 6.83(br dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.17(dd, J=2.1, 16.8Hz, 1H), 5.79~5.67(m, 1H), 5.06(dd, J=5.1, 13.1Hz, 1H), 4.50~3.98(m, 4H), 3.83~3.67(m, 10H), 3.54(br d, J=4.3Hz, 6H), 3.02~2.80(m, 4H), 2.68~2.54(m, 3H), 2.42~2.26(m, 1H), 2.02~1.90(m, 1H)。 | 1 | 893.37  |

30

40

【 3 0 3 5】

【表 7 - 1 3】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |         |
|----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 66 | 937.57  | 939.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(s, 1H), 8.22(s, 1H), 7.79~7.80(m, 2H), 7.59~7.57(m, 1H), 7.26~7.22(m, 1H), 7.11(s, 1H), 7.09~7.07(m, 2H), 7.05~7.01(m, 3H), 7.00~6.95(m, 1H), 6.83~6.80(m, 1H), 6.16(d, J=16.8Hz, 1H), 5.73(d, J=10.8Hz, 1H), 5.08~5.04(m, 1H), 4.32~4.21(m, 2H), 4.13~4.02(m, 2H), 3.81~3.75(m, 9H), 3.54~3.49(m, 11H), 3.00~2.80(m, 4H), 2.66~2.60(m, 3H), 2.36~2.33(m, 1H), 2.0~1.98(m, 1H)。                                                                   | 1 | 937.42  |
| 67 | 981.6   | 983.6   | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.82~7.75(m, 2H), 7.60(d, J=8.3Hz, 1H), 7.47~7.39(m, 1H), 7.26(d, J=2.2Hz, 1H), 7.22(br d, J=3.3Hz, 2H), 7.20~7.06(m, 2H), 7.06~6.99(m, 2H), 6.84(ddd, J=2.2, 10.5, 16.6Hz, 1H), 6.17(dd, J=2.0, 16.7Hz, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.07(dd, J=5.0, 13.3Hz, 1H), 4.41~4.31(m, 1H), 4.28~4.19(m, 1H), 4.13(br s, 2H), 3.90~3.59(m, 12H), 3.47(br s, 12H), 3.05~2.75(m, 4H), 2.68~2.54(m, 3H), 2.43~2.29(m, 1H), 2.03~1.89(m, 1H)。 | 1 | 981.48  |
| 68 | 1025.63 | 1027.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(br s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.86~7.74(m, 2H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48~7.38(m, 1H), 7.35~6.99(m, 7H), 6.84(dd, J=10.4, 16.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.80~5.70(m, 1H), 5.07(dd, J=5.2, 13.4Hz, 1H), 4.42~4.22(m, 2H), 4.16(br s, 2H), 4.01~3.66(m, 9H), 3.56(br s, 8H), 3.43(br d, J=9.2Hz, 7H), 3.03~2.78(m, 4H), 2.62~2.57(m, 5H), 2.44~2.34(m, 1H), 2.03~1.91(m, 1H)。                                                                | 1 | 1025.53 |
| 69 | 875.6   | 877.6   | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.25(br s, 1H), 7.79~7.53(m, 2H), 7.41~7.16(m, 3H), 6.88~6.64(m, 3H), 6.26(br d, J=16.8Hz, 1H), 5.79(br d, J=10.4Hz, 1H), 5.19~5.02(m, 1H), 4.28~4.05(m, 3H), 4.01~3.48(m, 22H), 3.14(br s, 2H), 2.95(s, 2H), 2.89~2.66(m, 6H), 2.17~1.99(m, 1H)。                                                                                                                                                                                                         | 1 | 875.28  |

10

20

【 3 0 3 6】

【表 7 - 1 4】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |        |
|----|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 70 | 875.6  | 877.6  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.44(br s, 1H), 7.76~7.51(m, 2H), 7.41~6.96(m, 4H), 6.87~6.62(m, 4H), 6.25(br d, J=16.6Hz, 1H), 5.78(br d, J=10.5Hz, 1H), 5.17~5.00(m, 1H), 4.31~4.02(m, 1H), 3.95~3.52(m, 15H), 3.14(br s, 1H), 3.00~2.56(m, 8H), 2.09(br d, J=11.7Hz, 1H)。                                                                                          | 1 | 875.28 |
| 71 | 919.63 | 921.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ7.76~7.58(m, 1H), 7.35~7.23(m, 1H), 7.17(dd, J=2.3, 8.4Hz, 1H), 6.84~6.73(m, 1H), 6.70(t, J=8.7Hz, 1H), 6.25(td, J=1.9, 16.8Hz, 1H), 5.78(d, J=10.8Hz, 1H), 5.12~5.02(m, 1H), 4.25~4.05(m, 2H), 3.91~3.50(m, 22H), 3.13(br d, J=1.8Hz, 1H), 2.96~2.88(m, 2H), 2.87~2.80(m, 2H), 2.78~2.62(m, 3H), 2.15~2.01(m, 1H), 2.15~2.01(m, 1H)。 | 1 | 919.34 |
| 72 | 919.63 | 921.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ7.75~7.61(m, 1H), 7.35~7.22(m, 1H), 7.17(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.83~6.74(m, 1H), 6.70(t, J=8.7Hz, 1H), 6.25(td, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.83~5.73(m, 1H), 5.13~5.03(m, 1H), 4.25~4.06(m, 2H), 3.92~3.52(m, 21H), 2.97~2.90(m, 2H), 2.88~2.65(m, 5H), 2.16~2.05(m, 1H)。                                                                   | 1 | 919.34 |
| 73 | 963.67 | 965.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ7.76~7.68(m, 2H), 7.37~7.17(m, 3H), 6.85~6.66(m, 3H), 6.25(dd, J=1.6, 16.4Hz, 1H), 5.83~5.74(m, 1H), 5.08(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.25~4.17(m, 2H), 3.90~3.50(m, 23H), 3.13(br s, 1H), 2.93(s, 2H), 2.88~2.80(m, 2H), 2.78~2.61(m, 3H), 2.17~2.06(m, 1H)。                                                                          | 1 | 963.39 |
| 74 | 963.67 | 965.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ7.76~7.69(m, 2H), 7.37~7.21(m, 3H), 6.84~6.67(m, 3H), 6.26(br d, J=16.8Hz, 1H), 5.79(br d, J=11.2Hz, 1H), 5.09(br dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.21(br s, 2H), 3.92~3.50(m, 25H), 3.13(br s, 1H), 2.93(s, 2H), 2.88~2.66(m, 6H), 2.17~2.06(m, 1H)。                                                                                      | 1 | 963.39 |

30

40

【 3 0 3 7】

【表 7 - 1 5】

|    |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 75 | 1007.71 | 1009.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.46(br s, 1H), 7.78~7.69(m, 2H), 7.40~7.21(m, 3H), 6.85~6.66(m, 3H), 6.25(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.79(dd, J=2.0, 10.4Hz, 1H), 5.09(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.57(br s, 3H), 4.27~4.21(m, 2H), 3.92~3.45(m, 30H), 3.16~2.92(m, 3H), 2.89~2.81(m, 2H), 2.79~2.46(m, 3H), 2.38~1.98(m, 2H), 1.37~1.28(m, 2H)。 | 1 | 1007.44 |
| 76 | 1007.71 | 1009.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.46(br s, 1H), 7.77~7.70(m, 2H), 7.39~7.23(m, 3H), 6.86~6.66(m, 3H), 6.25(dd, J=1.6, 16.8Hz, 1H), 5.83~5.75(m, 1H), 5.09(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.57(br s, 5H), 4.28~4.20(m, 2H), 3.92~3.46(m, 30H), 3.13(br s, 1H), 2.93(s, 2H), 2.88~2.80(m, 2H), 2.78~2.45(m, 3H), 2.38~1.98(m, 2H), 1.34~1.29(m, 2H)。 | 1 | 1007.44 |
| 77 | 819.56  | 821.56  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.72(br d, J=8.0Hz, 2H), 7.40~7.06(m, 3H), 6.86~6.64(m, 2H), 5.08(br dd, J=4.8, 12.4Hz, 1H), 4.24(br s, 2H), 4.00~3.59(m, 12H), 3.22(br s, 1H), 3.05~2.64(m, 7H), 2.19~2.05(m, 4H)。                                                                                                                         | 1 | 819.22  |
| 78 | 819.56  | 821.56  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.84~7.53(m, 2H), 7.40~7.03(m, 3H), 6.83~6.64(m, 2H), 5.08(br dd, J=4.8, 12.8Hz, 1H), 4.33~4.11(m, 2H), 4.02~3.64(m, 12H), 3.22(br s, 1H), 3.04~2.66(m, 7H), 2.18~2.02(m, 4H)。                                                                                                                              | 1 | 819.22  |
| 79 | 863.59  | 865.59  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.28(br s, 1H), 7.78~7.53(m, 2H), 7.37~7.26(m, 1H), 7.21(br d, J=7.7Hz, 1H), 6.85~6.65(m, 3H), 5.13~5.01(m, 1H), 4.26~4.05(m, 3H), 3.96~3.48(m, 22H), 3.14(br s, 2H), 3.01~2.61(m, 9H), 2.20~2.02(m, 5H)。                                                                                                      | 1 | 863.27  |
| 80 | 863.59  | 865.59  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.49~8.36(m, 1H), 8.44(br s, 1H), 7.72~7.53(m, 1H), 7.37~7.25(m, 1H), 7.23~6.98(m, 1H), 6.82~6.65(m, 1H), 5.07(br dd, J=6.4, 11.9Hz, 1H), 4.23~4.02(m, 2H), 3.89~3.52(m, 17H), 3.14(br s, 1H), 2.98~2.91(m, 1H), 2.88~2.66(m, 5H), 2.15(d, J=2.9Hz, 4H)。                                                       | 1 | 863.27  |

10

20

【 3 0 3 8】

【表 7 - 1 6】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |        |
|----|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 81 | 907.63 | 909.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.18(s, 1H), 7.68(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.42~7.10(m, 3H), 6.82~6.63(m, 2H), 5.07(br dd, J=5.3, 12.7Hz, 1H), 4.25~4.14(m, 1H), 3.88~3.51(m, 20H), 3.19~3.07(m, 1H), 3.03~2.51(m, 8H), 2.14(d, J=2.9Hz, 4H)。                                                                         | 1 | 907.33 |
| 82 | 907.63 | 909.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.18(br s, 1H), 7.70(br d, J=8.6Hz, 1H), 7.37~7.27(m, 2H), 7.24~7.14(m, 1H), 7.19(s, 1H), 6.85~6.64(m, 2H), 5.07(br s, 1H), 4.66~4.49(m, 3H), 4.28~4.07(m, 1H), 3.86~3.72(m, 7H), 3.67~3.51(m, 7H), 3.13(br s, 1H), 2.94(s, 10H), 2.15(br d, J=3.1Hz, 4H)。                       | 1 | 907.33 |
| 83 | 951.67 | 953.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.76~7.65(m, 2H), 7.37~7.18(m, 3H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.70(t, J=8.8Hz, 1H), 5.08(dd, J=5.2, 12.4Hz, 1H), 4.26~4.16(m, 2H), 3.87~3.47(m, 23H), 3.13(br s, 1H), 2.96~2.89(m, 2H), 2.84(m, 2H), 2.78~2.64(m, 3H), 2.15(m, 4H)。                                               | 1 | 951.38 |
| 84 | 951.67 | 953.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.71(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.37~7.20(m, 3H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.70(t, J=8.8Hz, 1H), 5.08(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.24~4.18(m, 2H), 3.86~3.49(m, 23H), 3.13(br s, 1H), 2.96~2.89(m, 2H), 2.88~2.80(m, 2H), 2.79~2.62(m, 3H), 2.15(m, 4H)。                                   | 1 | 951.38 |
| 85 | 995.71 | 997.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.42(br s, 1H), 7.78~7.68(m, 2H), 7.39~7.22(m, 3H), 6.76(d, J=8.0Hz, 1H), 6.70(t, J=8.8Hz, 1H), 5.09(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.66~4.47(m, 2H), 4.27~4.21(m, 2H), 3.87~3.46(m, 30H), 3.15~2.92(m, 3H), 2.89~2.80(m, 2H), 2.78~2.46(m, 3H), 2.38~1.99(m, 5H), 1.36~1.28(m, 2H)。 | 1 | 995.43 |
| 86 | 995.71 | 997.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.51(br s, 1H), 7.78~7.68(m, 2H), 7.40~7.22(m, 3H), 6.80~6.66(m, 2H), 5.09(dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 4.57(br s, 4H), 4.29~4.21(m, 2H), 3.88~3.46(m, 30H), 3.16~2.92(m, 3H), 2.91~2.80(m, 2H), 2.79~2.44(m, 3H), 2.38~1.94(m, 5H), 1.35~1.28(m, 2H)。                             | 1 | 995.43 |

30

40

【 3 0 3 9】

50

【表 7 - 17】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |        |
|----|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 87 | 817.57 | 819.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.46(br s, 1H), 8.03(br s, 1H), 7.96~7.72(m, 1H), 7.68~7.54(m, 1H), 7.39(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.17(br s, 1H), 7.10~6.96(m, 1H), 6.84(br dd, J=8.4, 19.5Hz, 3H), 6.17(br d, J=17.1Hz, 1H), 5.85~5.60(m, 1H), 5.13~4.95(m, 1H), 4.41~4.10(m, 8H), 3.86(br s, 2H), 3.75(br s, 4H), 3.07(br s, 1H), 2.98~2.76(m, 3H), 2.69(br s, 1H), 2.61(br s, 4H), 2.41~2.36(m, 1H), 1.98(br s, 1H)。                    | 1 | 817.25 |
| 88 | 817.57 | 819.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(s, 1H), 10.55~10.16(m, 1H), 8.02(br s, 1H), 7.94~7.70(m, 1H), 7.62(br d, J=7.5Hz, 1H), 7.37(br s, 1H), 7.17(br s, 1H), 7.08~6.95(m, 1H), 6.88~6.69(m, 3H), 6.17(br d, J=16.9Hz, 1H), 5.75(br d, J=10.5Hz, 1H), 5.06(br dd, J=4.6, 12.8Hz, 1H), 4.41~4.09(m, 8H), 3.85(br s, 3H), 3.76(br s, 4H), 3.07(br s, 1H), 2.94~2.79(m, 3H), 2.72~2.68(m, 1H), 2.58(br d, J=18.1Hz, 4H), 2.37(br s, 1H), 1.97(br s, 1H)。 | 1 | 817.25 |
| 89 | 861.62 | 863.62 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(s, 1H), 10.20(s, 1H), 7.76~7.53(m, 2H), 7.38~7.28(m, 1H), 7.18~7.00(m, 2H), 6.89~6.74(m, 3H), 6.17(d, J=15.6Hz, 1H), 5.73(d, J=12.4Hz, 1H), 5.07(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.07(m, 4H), 3.96~3.43(m, 15H), 3.23~2.78(m, 5H), 2.61(s, 2H), 2.10~1.89(m, 2H), 1.24(s, 1H)。                                                                                                                                            | 1 | 861.30 |
| 90 | 861.62 | 863.62 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.17(s, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.63~7.52(m, 1H), 7.39~7.27(m, 1H), 7.25~6.90(m, 3H), 6.88~6.73(m, 3H), 6.23~6.11(m, 1H), 5.80~5.66(m, 1H), 5.06(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.39~4.07(m, 4H), 3.89~3.41(m, 17H), 3.09~2.80(m, 4H), 2.65~2.55(m, 2H), 2.43~2.33(m, 1H), 2.09~1.93(m, 1H)。                                                                                                                      | 1 | 861.30 |

10

20

【 3 0 4 0 】

【表 7 - 18】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |        |
|----|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 91 | 905.65 | 907.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(s, 1H), 10.37(s, 1H), 7.70(d, J=2.8Hz, 1H), 7.60~7.58(m, 1H), 7.34~7.28(m, 1H), 7.12~6.99(m, 3H), 6.85~6.74(m, 3H), 6.17~6.10(m, 1H), 5.72(d, J=11.2Hz, 1H), 5.06(dd, J=5.2, 13.6Hz, 1H), 4.37~4.21(m, 2H), 4.15~4.09(m, 2H), 3.75~3.67(m, 10H), 3.56~3.51(m, 10H), 3.01~2.81(m, 4H), 2.66~2.60(m, 3H), 2.40~2.32(m, 1H), 1.98~1.95(m, 1H)。      | 1 | 905.35 |
| 92 | 905.65 | 907.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.79(s, 1H), 10.58(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.60(d, J=7.2Hz, 1H), 7.39~7.37(m, 1H), 7.12(d, J=7.6Hz, 1H), 7.01~7.00(m, 1H), 6.88~6.75(m, 3H), 6.18(d, J=16.4Hz, 1H), 5.75(d, J=10.4Hz, 1H), 5.07~5.04(m, 1H), 4.39~4.33(m, 2H), 4.26~4.16(m, 6H), 3.87~3.70(m, 16H), 2.96~2.84(m, 4H), 2.72~2.58(m, 3H), 2.41~2.34(m, 1H), 2.01~1.92(m, 1H)。 | 1 | 905.35 |
| 93 | 949.69 | 951.69 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.21(s, 1H), 7.82~7.53(m, 2H), 7.37~7.26(m, 1H), 7.21~6.94(m, 3H), 6.87~6.72(m, 3H), 6.28~6.03(m, 1H), 5.72(d, J=11.6Hz, 1H), 5.06(dd, J=5.0, 13.2Hz, 1H), 4.42~4.20(m, 2H), 4.13(d, J=3.2Hz, 2H), 3.79~3.43(m, 24H), 3.08~2.74(m, 4H), 2.68~2.54(m, 3H), 2.45~2.32(m, 1H), 2.09~1.82(m, 1H)。                                                   | 1 | 949.41 |
| 94 | 949.69 | 951.69 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(s, 1H), 10.40~10.06(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39~6.99(m, 4H), 6.90~6.72(m, 3H), 6.17(d, J=17.0Hz, 1H), 5.73(d, J=11.0Hz, 1H), 5.07(dd, J=5.0, 13.2Hz, 1H), 4.44~4.20(m, 2H), 4.15(d, J=3.2Hz, 2H), 3.86~3.46(m, 24H), 3.06~2.93(m, 2H), 2.92~2.80(m, 2H), 2.68~2.58(m, 3H), 2.40~2.31(m, 1H), 2.04~1.92(m, 1H)。               | 1 | 949.41 |

30

40

【 3 0 4 1 】

【表 7 - 19】

|    |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |        |
|----|--------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 95 | 993.72 | 995.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.68~9.90(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39~7.27(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(br d, J=8.4Hz, 1H), 6.89~6.74(m, 3H), 6.17(dd, J=2.0, 16.4Hz, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.08(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.43~4.22(m, 2H), 4.17(br s, 2H), 3.82~3.64(m, 10H), 3.59~3.46(m, 18H), 3.09~2.76(m, 4H), 2.70~2.52(m, 5H), 2.44~2.28(m, 1H), 2.04~1.93(m, 1H)。 | 1 | 993.46 |
| 96 | 993.72 | 995.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.27(br s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38~7.26(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(br d, J=8.8Hz, 1H), 6.89~6.74(m, 3H), 6.17(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.78~5.67(m, 1H), 5.08(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.43~4.22(m, 2H), 4.17(br s, 2H), 3.82~3.63(m, 10H), 3.59~3.46(m, 16H), 3.02~2.80(m, 4H), 2.70~2.54(m, 5H), 2.44~2.30(m, 1H), 2.03~1.92(m, 1H)。   | 1 | 993.46 |
| 97 | 805.57 | 807.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.32(br s, 1H), 7.77~7.54(m, 2H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.01~6.91(m, 1H), 6.81~6.75(m, 1H), 6.74~6.68(m, 1H), 5.06(br dd, J=6.8, 11.9Hz, 1H), 4.57(br s, 6H), 4.24~4.07(m, 3H), 3.79~3.71(m, 6H), 3.22(br s, 2H), 3.03(s, 2H), 2.95~2.82(m, 2H), 2.81~2.64(m, 2H), 2.47~2.32(m, 1H), 2.16~2.08(m, 4H)。                                                                       | 1 | 805.24 |
| 98 | 805.57 | 807.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.31(br s, 1H), 7.81~7.56(m, 2H), 7.39~7.27(m, 1H), 7.05~6.91(m, 1H), 6.81~6.77(m, 1H), 6.76~6.71(m, 1H), 5.08(br dd, J=7.2, 12.2Hz, 1H), 4.59(br s, 6H), 4.41~4.11(m, 3H), 3.83~3.69(m, 6H), 3.24(br s, 2H), 3.05(s, 2H), 2.97~2.83(m, 2H), 2.79(br s, 2H), 2.51~2.35(m, 1H), 2.19~2.08(m, 4H)。                                                                         | 1 | 805.24 |

10

20

【 3 0 4 2 】

【表 7 - 20】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |        |
|-----|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 99  | 849.61 | 851.61 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(s, 1H), 10.19(s, 1H), 7.74~7.52(m, 2H), 7.40~6.71(m, 6H), 5.07(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.36~4.08(m, 4H), 3.92~3.43(m, 15H), 3.14~2.70(m, 5H), 2.61(s, 2H), 2.11~1.90(m, 5H), 1.24(s, 1H)。                                                                                                                                                | 1 | 849.29 |
| 100 | 849.61 | 851.61 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.17(s, 1H), 7.70(d, J=8.7Hz, 1H), 7.64~7.52(m, 1H), 7.37~7.27(m, 1H), 7.25~6.91(m, 3H), 6.87~6.72(m, 2H), 5.06(dd, J=5.1, 13.3Hz, 1H), 4.40~4.06(m, 4H), 3.80~3.42(m, 17H), 3.09~2.81(m, 4H), 2.65~2.55(m, 2H), 2.39~2.28(m, 1H), 2.09~1.95(m, 4H)。                                                                            | 1 | 849.29 |
| 101 | 893.65 | 895.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.53(s, 1H), 8.01~7.78(m, 2H), 7.61~7.59(m, 1H), 7.42~7.36(m, 1H), 7.14~7.12(m, 1H), 7.03~7.00(m, 1H), 6.88~6.80(m, 2H), 5.06(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.39~4.21(m, 2H), 4.17~4.13(m, 5H), 3.77~3.64(m, 9H), 3.58~3.54(m, 6H), 2.97~2.86(m, 5H), 2.74~2.58(m, 4H), 2.38~2.33(m, 1H), 2.07~2.04(m, 3H), 1.98~1.95(m, 1H)。 | 1 | 893.34 |
| 102 | 893.65 | 895.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ7.68(d, J=3.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.8Hz, 1H), 7.34~7.28(m, 1H), 7.12~6.99(m, 3H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78~6.74(m, 1H), 5.08~5.04(m, 1H), 4.37~4.21(m, 2H), 4.14~4.08(m, 2H), 3.74~3.41(m, 18H), 3.02~2.81(m, 5H), 2.66~2.60(m, 4H), 2.37~2.33(m, 1H), 2.04~2.03(m, 3H), 1.98~1.95(m, 1H)。                                             | 1 | 893.34 |
| 103 | 937.68 | 939.68 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.27~10.62(m, 1H), 10.47~9.91(m, 1H), 7.70(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.41~6.97(m, 4H), 6.91~6.70(m, 2H), 5.06(dd, J=5.0, 13.2Hz, 1H), 4.41~4.20(m, 2H), 4.14(d, J=4.0Hz, 2H), 3.78~3.45(m, 24H), 3.08~2.77(m, 4H), 2.58(d, J=18.6Hz, 3H), 2.41~2.28(m, 1H), 2.10~1.91(m, 4H)。                                                     | 1 | 937.40 |

30

40

【 3 0 4 3 】

【表 7 - 2 1】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |        |
|-----|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 104 | 937.69 | 939.69 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.14~10.77(m, 1H), 10.20(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.35~6.99(m, 4H), 6.87~6.71(m, 2H), 5.07(dd, J=5.0, 13.0Hz, 1H), 4.42~4.20(m, 2H), 4.14(d, J=3.2Hz, 2H), 3.84~3.47(m, 24H), 3.02(s, 2H), 2.92~2.74(m, 1H), 2.92~2.73(m, 1H), 2.60(s, 3H), 2.41~2.31(m, 1H), 2.13~1.92(m, 4H)。                                                          | 1 | 937.40 |
| 105 | 981.73 | 983.73 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(br s, 1H), 10.64~9.73(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40~7.23(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(br d, J=8.4Hz, 1H), 6.87~6.73(m, 2H), 5.08(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.44~4.21(m, 2H), 4.17(br s, 2H), 3.77~3.63(m, 10H), 3.53~3.46(m, 16H), 3.05~2.80(m, 4H), 2.72~2.54(m, 5H), 2.43~2.30(m, 1H), 2.05(s, 3H), 2.01~1.93(m, 1H)。     | 1 | 981.45 |
| 106 | 981.72 | 983.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.41~10.03(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(br d, J=8.4Hz, 1H), 6.88~6.74(m, 2H), 5.07(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.42~4.23(m, 2H), 4.17(br s, 2H), 3.77~3.62(m, 16H), 3.49(br s, 10H), 2.92~2.81(m, 4H), 2.68(br s, 5H), 2.35(br d, J=11.6Hz, 1H), 2.05(s, 3H), 1.99(br s, 1H)。 | 1 | 981.45 |
| 107 | 830.57 | 832.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.18(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63~7.55(m, 1H), 7.38~7.27(m, 1H), 7.24~7.15(m, 1H), 7.13~6.91(m, 2H), 6.87~6.65(m, 4H), 6.23~6.09(m, 1H), 5.80~5.67(m, 1H), 5.11~4.95(m, 1H), 3.88~3.62(m, 7H), 3.60~3.44(m, 9H), 3.10~2.80(m, 4H), 2.65~2.58(m, 2H), 2.06~1.94(m, 1H)。                                                          | 1 | 830.25 |

10

20

【 3 0 4 4】

【表 7 - 2 2】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |        |
|-----|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 108 | 830.57 | 832.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.19(br s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63~7.54(m, 1H), 7.41~7.26(m, 1H), 7.24~7.15(m, 1H), 7.14~6.91(m, 2H), 6.88~6.68(m, 4H), 6.23~6.09(m, 1H), 5.80~5.66(m, 1H), 5.10~4.96(m, 1H), 3.93~3.61(m, 7H), 3.60~3.45(m, 9H), 3.08~2.80(m, 4H), 2.64~2.57(m, 2H), 2.07~1.90(m, 1H)。                                                                                        | 1 | 830.25 |
| 109 | 874.61 | 876.61 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.57~9.79(m, 1H), 8.21(s, 1H), 7.69(d, J=14.1Hz, 1H), 7.59~7.41(m, 1H), 7.36~7.27(m, 1H), 7.12(d, J=8.4Hz, 1H), 6.99(br t, J=7.3Hz, 1H), 6.87~6.73(m, 3H), 6.62~6.49(m, 1H), 6.16(dd, J=2.0, 16.6Hz, 1H), 5.80~5.68(m, 1H), 5.03(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 3.82~3.71(m, 5H), 3.66(br s, 3H), 3.60~3.49(m, 8H), 3.05~2.80(m, 4H), 2.65~2.52(m, 6H), 2.00(br d, J=10.5Hz, 1H)。 | 1 | 874.30 |
| 110 | 874.61 | 876.61 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.19(br s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.70(br d, J=13.8Hz, 1H), 7.59~7.43(m, 1H), 7.32(q, J=7.5Hz, 1H), 7.13(br d, J=9.2Hz, 1H), 6.99(br t, J=7.0Hz, 1H), 6.88~6.73(m, 3H), 6.59(br d, J=5.9Hz, 1H), 6.16(br d, J=18.6Hz, 1H), 5.73(br d, J=12.7Hz, 1H), 5.10~4.96(m, 1H), 3.81~3.66(m, 8H), 3.60~3.50(m, 8H), 3.07~2.80(m, 4H), 2.66~2.54(m, 6H), 2.01(br d, J=10.3Hz, 1H)。        | 1 | 874.30 |
| 111 | 918.65 | 920.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.47(s, 1H), 8.10~8.00(m, 1H), 7.94~7.77(m, 1H), 7.55~7.51(m, 1H), 7.39~7.37(m, 1H), 7.11~7.00(m, 2H), 6.87~6.74(m, 3H), 6.59~6.56(m, 1H), 6.18(d, J=16.8Hz, 1H), 5.75(d, J=9.6Hz, 1H), 5.04(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.25~4.13(m, 3H), 3.85~3.68(m, 17H), 2.95~2.84(m, 4H), 2.70~2.59(m, 6H), 2.02~1.99(m, 1H)。                                                            | 1 | 918.35 |

30

40

【 3 0 4 5】

【表 7 - 2 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 112 | 918.65  | 920.65  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.49(s, 1H), 8.02~8.00(m, 1H), 7.95~7.80(m, 1H), 7.55~7.51(m, 1H), 7.40~7.38(m, 1H), 7.12~7.01(m, 2H), 6.88~6.74(m, 3H), 6.55~6.50(m, 1H), 6.18(d, J=16.8Hz, 1H), 5.75(d, J=9.6Hz, 1H), 5.04(dd, J=4.8, 13.6Hz, 1H), 4.20~4.11(m, 3H), 3.86~3.68(m, 17H), 2.95~2.84(m, 4H), 2.71~2.55(m, 6H), 2.02~2.00(m, 1H)。                                                  | 1 | 918.35  |
| 113 | 962.68  | 964.68  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.45~9.96(m, 1H), 8.21(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.63~7.49(m, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.18~7.07(m, 1H), 7.03(dd, J=2.0, 7.2Hz, 1H), 6.89~6.72(m, 3H), 6.64~6.53(m, 1H), 6.23~6.09(m, 1H), 5.73(dd, J=1.6, 12.4Hz, 1H), 5.05(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 3.88~3.66(m, 8H), 3.62~3.45(m, 16H), 3.02~2.80(m, 4H), 2.72~2.52(m, 6H), 2.08~1.97(m, 1H)。                     | 1 | 962.41  |
| 114 | 962.68  | 964.68  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.17(br s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.62~7.45(m, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.11(dd, J=5.2, 8.4Hz, 1H), 7.03(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 6.87~6.73(m, 3H), 6.58(br d, J=4.8Hz, 1H), 6.17(br d, J=16.4Hz, 1H), 5.73(br d, J=10.8Hz, 1H), 5.05(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 3.84~3.64(m, 8H), 3.61~3.44(m, 16H), 3.04~2.80(m, 4H), 2.77~2.52(m, 6H), 2.07~1.97(m, 1H)。 | 1 | 962.41  |
| 115 | 1006.72 | 1008.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.04~7.83(m, 2H), 7.59~7.52(m, 1H), 7.42~7.36(m, 1H), 7.14~7.11(m, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.89~6.76(m, 3H), 5.69(s, 1H), 6.19(d, J=17.2Hz, 1H), 5.76(d, J=10.8Hz, 1H), 5.06(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.18~3.71(m, 20H), 3.61~3.51(m, 8H), 2.97~2.86(m, 4H), 3.72~2.58(m, 6H), 2.07~2.01(m, 1H)。                                                  | 1 | 1006.46 |

10

20

【 3 0 4 6】

【表 7 - 2 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 116 | 1006.72 | 1008.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.03~7.78(m, 2H), 7.57~7.55(m, 1H), 7.37~7.32(m, 1H), 7.14~7.11(m, 1H), 7.03~7.02(m, 1H), 6.88~6.80(m, 3H), 6.55(s, 1H), 6.18(d, J=17.2Hz, 1H), 5.75(d, J=10Hz, 1H), 5.07~5.04(m, 1H), 4.18~3.60(m, 20H), 3.54~3.50(m, 8H), 2.97~2.85(m, 4H), 2.71~2.53(m, 6H), 2.03~2.00(m, 1H)。                         | 1 | 1006.46 |
| 117 | 818.57  | 820.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.48(br s, 1H), 8.03(br s, 1H), 7.99~7.75(m, 1H), 7.66~7.52(m, 1H), 7.45~7.33(m, 1H), 7.25~7.13(m, 1H), 7.08~6.98(m, 1H), 6.92~6.79(m, 2H), 6.78~6.67(m, 1H), 5.11~4.96(m, 1H), 4.24~4.06(m, 3H), 3.76~3.58(m, 12H), 3.08~2.81(m, 4H), 2.74~2.62(m, 2H), 2.61~2.54(m, 1H), 2.10~1.95(m, 4H)。                           | 1 | 818.24  |
| 118 | 818.57  | 820.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.46(br s, 1H), 8.10~7.75(m, 2H), 7.65~7.50(m, 1H), 7.44~7.33(m, 1H), 7.25~7.12(m, 1H), 7.08~6.98(m, 1H), 6.91~6.79(m, 2H), 6.78~6.67(m, 1H), 5.10~4.97(m, 1H), 4.22~4.05(m, 3H), 3.77~3.56(m, 12H), 3.07~2.80(m, 4H), 2.72~2.62(m, 2H), 2.61~2.54(m, 1H), 2.09~1.93(m, 4H)。                                           | 1 | 818.24  |
| 119 | 862.6   | 864.6   | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.10~7.82(m, 1H), 7.46~7.25(m, 2H), 7.07~6.56(m, 4H), 5.03(br s, 1H), 4.35~3.59(m, 16H), 3.51~3.36(m, 2H), 3.16~3.06(m, 3H), 2.92~2.59(m, 5H), 2.23~2.04(m, 4H)。                                                                                                                                                                     | 1 | 862.29  |
| 120 | 862.6   | 864.6   | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(br s, 1H), 10.72~9.82(m, 1H), 8.24(br s, 1H), 7.73~7.64(m, 1H), 7.61~7.43(m, 1H), 7.31(q, J=7.5Hz, 1H), 7.24~7.10(m, 1H), 7.07~6.94(m, 2H), 6.83(d, J=8.2Hz, 1H), 6.76(t, J=8.7Hz, 1H), 6.65~6.49(m, 1H), 5.03(dd, J=5.4, 13.0Hz, 1H), 3.63(br s, 9H), 3.60~3.51(m, 10H), 3.05~2.79(m, 4H), 2.70~2.55(m, 3H), 2.09~1.96(m, 4H)。 | 1 | 862.29  |

30

40

【 3 0 4 7】

【表 7 - 2 5】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |        |
|-----|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 121 | 906.64 | 908.64 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.50(s, 1H), 8.01~7.99(m, 1H), 7.95~7.68(m, 1H), 7.55~7.51(m, 1H), 7.39~7.38(m, 1H), 7.12~7.02(m, 2H), 6.88~6.80(m, 2H), 6.61~6.56(m, 1H), 5.07~5.02(m, 1H), 4.38~4.08(m, 3H), 3.82~3.59(m, 17H), 2.95~2.84(m, 4H), 2.70~2.55(m, 6H), 2.05~2.00(m, 4H)。                                                                                            | 1 | 906.34 |
| 122 | 906.64 | 908.64 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.44(s, 1H), 8.04~7.92(m, 1H), 7.91~7.67(m, 1H), 7.62~7.48(m, 1H), 7.44~7.28(m, 1H), 7.08~7.01(m, 2H), 6.87~6.82(m, 2H), 6.61~6.52(m, 1H), 5.06~5.02(m, 1H), 4.15~4.08(m, 3H), 3.75~3.59(m, 17H), 2.95~2.84(m, 4H), 2.69~2.60(m, 6H), 2.05~2.03(m, 4H)。                                                                                            | 1 | 906.34 |
| 123 | 950.68 | 952.68 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.20(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.61~7.48(m, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.17~7.06(m, 1H), 7.03(dd, J=1.6, 6.8Hz, 1H), 6.88~6.73(m, 2H), 6.62~6.51(m, 1H), 5.05(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 3.74~3.61(m, 8H), 3.54~3.42(m, 16H), 3.02~2.80(m, 4H), 2.71~2.52(m, 6H), 2.05(d, J=2.4Hz, 3H), 2.02(br d, J=7.2Hz, 1H)。                           | 1 | 950.39 |
| 124 | 950.69 | 952.69 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.16(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(dt, J=3.6, 7.6Hz, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.11(br dd, J=5.2, 8.4Hz, 1H), 7.03(br d, J=6.0Hz, 1H), 6.88~6.73(m, 2H), 6.58(br d, J=4.4Hz, 1H), 5.05(dd, J=4.8, 12.8Hz, 1H), 3.78~3.61(m, 8H), 3.57~3.42(m, 16H), 3.06~2.77(m, 4H), 2.59(br d, J=16.8Hz, 6H), 2.05(d, J=1.6Hz, 3H), 2.01(br s, 1H)。 | 1 | 950.39 |
| 125 | 994.72 | 996.72 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.55(s, 1H), 8.10(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.58~7.54(m, 1H), 7.41~7.35(m, 1H), 7.13~7.10(m, 1H), 7.03~7.01(m, 1H), 6.89~6.80(m, 2H), 6.58(s, 1H), 5.07~5.02(m, 1H), 4.16~3.19(m, 12H), 3.73~3.50(m, 16H), 2.97~2.85(m, 4H), 2.72~2.53(m, 6H), 2.07~2.00(m, 4H)。                                                                                        | 1 | 994.45 |

10

20

【 3 0 4 8】

【表 7 - 2 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 126 | 994.72  | 996.72  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.54(s, 1H), 8.08~8.02(m, 2H), 7.58~7.54(m, 1H), 7.41~7.35(m, 1H), 7.14~7.10(m, 1H), 7.03~7.02(m, 1H), 6.88~6.80(m, 2H), 6.58(s, 1H), 5.07~5.02(m, 1H), 4.79~4.12(m, 9H), 3.73~3.69(m, 9H), 3.54~3.50(m, 10H), 2.97~2.85(m, 4H), 2.72~2.53(m, 6H), 2.05~2.00(m, 4H)。                                                                                                                                  | 1 | 994.45  |
| 127 | 1055.74 | 1057.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.89~8.81(m, 1H), 8.32(br s, 1H), 7.71~7.56(m, 1H), 7.38~7.26(m, 2H), 7.02~6.91(m, 1H), 6.83~6.74(m, 2H), 6.72~6.65(m, 1H), 6.30~6.17(m, 2H), 5.82~5.75(m, 1H), 4.54~4.11(m, 7H), 3.92~3.55(m, 15H), 3.04(s, 1H), 2.92~2.76(m, 1H), 2.47~2.34(m, 4H), 2.25~2.04(m, 5H), 0.99(br dd, J=6.4, 10.0Hz, 3H), 0.84(br dd, J=6.8, 9.6Hz, 3H)。                                                                              | 1 | 1055.60 |
| 128 | 1099.78 | 1101.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.87~8.80(m, 1H), 8.87~8.80(m, 1H), 8.39(br s, 1H), 7.85~7.49(m, 1H), 7.35~7.18(m, 2H), 7.02~6.92(m, 1H), 6.87~6.63(m, 3H), 6.26(br d, J=16.4Hz, 1H), 6.21~6.17(m, 1H), 5.79(br d, J=11.1Hz, 1H), 4.47(br s, 1H), 4.35~4.22(m, 1H), 4.20~3.97(m, 1H), 3.94~3.53(m, 18H), 3.13(br s, 1H), 3.00~2.91(m, 2H), 2.89~2.59(m, 3H), 2.44(d, J=7.9Hz, 4H), 2.28~2.01(m, 5H), 1.05(dd, J=3.9, 6.8Hz, 2H), 0.87(d, J=6.4Hz, 2H)。 | 1 | 1099.65 |
| 129 | 1099.79 | 1101.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.88~8.79(m, 1H), 7.77~7.57(m, 1H), 7.28(br d, J=7.0Hz, 1H), 7.03~6.95(m, 1H), 6.87~6.64(m, 3H), 6.30~6.19(m, 2H), 5.84~5.74(m, 1H), 4.53~4.31(m, 3H), 4.23~3.98(m, 1H), 3.91~3.51(m, 16H), 3.13(s, 1H), 3.00~2.91(m, 1H), 2.95(s, 5H), 2.52~2.52(m, 1H), 2.50~2.40(m, 3H), 2.28~2.19(m, 3H), 1.02(dd, J=2.8, 6.5Hz, 1H), 0.88~0.78(m, 1H)。                                                                            | 1 | 1099.65 |

30

40

【 3 0 4 9】

【表 7 - 27】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 130 | 1143.82 | 1145.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(d, J=2.4Hz, 1H)、7.69(br d, J=8.0Hz, 1H)、7.38(dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H)、7.28(m, 1H)、6.96(br dd, J=8.8, 15.6Hz, 2H)、6.84~6.73(m, 2H)、6.69(t, J=8.8Hz, 1H)、6.25(td, J=2.4, 16.8Hz, 1H)、6.20(s, 1H)、5.81~5.75(m, 1H)、4.56~4.39(m, 4H)、4.20~4.13(m, 1H)、4.05(br s, 1H)、3.91~3.49(m, 26H)、3.10(br s, 1H)、2.92(s, 2H)、2.83(m, 1H)、2.71(br t, J=6.8Hz, 1H)、2.47~2.36(m, 4H)、2.27~1.98(m, 6H)、1.02(d, J=6.4Hz, 3H)、0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。 | 1 | 1143.70 |
| 131 | 1187.85 | 1189.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(s, 1H)、7.73(br s, 1H)、7.40(br d, J=6.8Hz, 1H)、7.32~7.25(m, 1H)、7.03~6.98(m, 2H)、6.84~6.74(m, 2H)、6.69(t, J=8.8Hz, 1H)、6.25(br d, J=16.8Hz, 1H)、6.21(s, 1H)、5.78(br d, J=10.4Hz, 1H)、4.57~4.43(m, 5H)、4.16(m, 2H)、3.88~3.49(m, 30H)、3.11(br s, 1H)、2.92(s, 2H)、2.82(m, 1H)、2.74~2.68(m, 1H)、2.48~2.44(m, 3H)、2.39(m, 1H)、2.25~2.02(m, 6H)、1.02(br d, J=6.4Hz, 3H)、0.84(d, J=6.4Hz, 3H)。                                      | 1 | 1187.76 |
| 132 | 1231.89 | 1233.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.85(s, 1H)、7.74(br s, 1H)、7.41(d, J=7.9Hz, 1H)、7.35~7.24(m, 1H)、7.08~6.97(m, 2H)、6.86~6.74(m, 2H)、6.69(t, J=8.6Hz, 1H)、6.32~6.18(m, 2H)、5.78(br d, J=10.4Hz, 1H)、4.63~4.37(m, 5H)、4.18(br d, J=3.7Hz, 2H)、3.88~3.44(m, 30H)、3.12(br s, 1H)、2.92(s, 2H)、2.82(br t, J=6.4Hz, 1H)、2.72(br t, J=6.0Hz, 1H)、2.51~2.43(m, 3H)、2.42~2.33(m, 1H)、2.27~1.99(m, 5H)、1.02(d, J=6.4Hz, 3H)、0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。                            | 1 | 1231.81 |
| 133 | 820.55  | 822.55  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H)、10.76~9.69(m, 1H)、8.20(s, 1H)、7.87~7.65(m, 2H)、7.48~7.39(m, 1H)、7.38~7.05(m, 3H)、6.85~6.72(m, 2H)、6.06(s, 2H)、5.11(dd, J=5.2, 13.0Hz, 1H)、4.30(td, J=5.6, 15.0Hz, 2H)、3.83~3.54(m, 11H)、3.11(br s, 2H)、2.94~2.76(m, 4H)、2.67~2.53(m, 3H)、2.09~1.99(m, 1H)。                                                                                                                                                        | 1 | 820.21  |

10

20

【 3 0 5 0 】

【表 7 - 28】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |        |
|-----|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 134 | 864.59 | 866.59 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.17(s, 1H)、10.57(br s, 1H)、8.16~7.71(m, 3H)、7.47(d, J=6.4Hz, 3H)、7.03~6.76(m, 2H)、6.17(br s, 2H)、5.17(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H)、4.35(s, 2H)、4.15(s, 3H)、3.90~3.69(m, 7H)、3.64(s, 6H)、3.12~2.62(m, 8H)、2.24~2.03(m, 1H)。                                                                                                                                                                                      | 1 | 864.26 |
| 135 | 908.62 | 910.63 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.13(s, 1H)、10.55(s, 1H)、8.02(d, J=4.4Hz, 2H)、7.84~7.76(m, 1H)、7.44~7.29(m, 3H)、6.89~6.80(m, 2H)、6.14(br s, 2H)、5.11(dd, J=4.4, 11.6Hz, 1H)、4.28(s, 2H)、4.11(m, 3H)、3.78~3.53(m, 16H)、3.03~2.80(m, 4H)、2.79~2.53(m, 4H)、2.47~2.27(m, 1H)、2.08~1.99(m, 1H)。                                                                                                                                                 | 1 | 908.31 |
| 136 | 952.66 | 954.66 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H)、8.26(s, 1H)、7.82(d, J=8.2Hz, 1H)、7.69(s, 1H)、7.43(d, J=2.4Hz, 1H)、7.39~7.28(m, 2H)、7.27~6.98(m, 1H)、6.87~6.73(m, 2H)、6.07(s, 2H)、5.12(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H)、4.36~4.25(m, 2H)、3.58(br s, 14H)、3.44~3.17(m, 10H)、3.02(br s, 1H)、2.96~2.80(m, 3H)、2.72~2.53(m, 4H)、2.10~2.01(m, 1H)。                                                                                                          | 1 | 952.37 |
| 137 | 996.7  | 998.7  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.12(s, 1H)、10.21(br s, 1H)、8.17(s, 1H)、7.82(d, J=8.0Hz, 1H)、7.69(s, 1H)、7.47~7.41(m, 1H)、7.39~7.27(m, 2H)、7.25~6.99(m, 1H)、6.83(d, J=8.4Hz, 1H)、6.77(t, J=8.8Hz, 1H)、6.08(s, 2H)、5.12(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H)、4.35~4.22(m, 2H)、3.78~3.73(m, 2H)、3.72~3.64(m, 2H)、3.60~3.53(m, 7H)、3.51~3.46(m, 11H)、3.46~3.44(m, 3H)、3.41~3.40(m, 2H)、3.06~2.95(m, 2H)、2.94~2.77(m, 3H)、2.71~2.51(m, 4H)、2.09~1.99(m, 1H)。 | 1 | 996.42 |
| 138 | 806.56 | 808.56 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.26(br s, 1H)、7.81~7.56(m, 2H)、7.42~7.27(m, 1H)、7.04~6.92(m, 1H)、6.79(br d, J=10.6Hz, 1H)、6.76~6.69(m, 1H)、5.18~5.03(m, 1H)、4.58(br s, 3H)、4.40~4.14(m, 3H)、3.94~3.54(m, 9H)、3.24(br s, 2H)、3.05(s, 2H)、2.96~2.85(m, 2H)、2.81~2.67(m, 2H)、2.51~2.29(m, 1H)、2.20~2.00(m, 1H)。                                                                                                                              | 1 | 806.22 |

30

40

【 3 0 5 1 】

【表 7 - 29】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |        |
|-----|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 139 | 850.61 | 852.61 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(br s, 1H), 10.29(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.74~7.64(m, 1H), 7.63~7.51(m, 1H), 7.36~7.26(m, 1H), 7.26~6.92(m, 3H), 6.86~6.73(m, 2H), 6.09(br s, 2H), 5.06(dd, J=5.1, 13.3Hz, 1H), 4.46~4.03(m, 5H), 3.73(br d, J=3.1Hz, 4H), 3.64~3.54(m, 11H), 3.06~2.79(m, 4H), 2.71~2.54(m, 3H), 2.42~2.23(m, 1H), 2.08~1.86(m, 1H)。                                                                                  | 1 | 850.28 |
| 140 | 894.64 | 896.64 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.94(s, 1H), 10.26(s, 1H), 8.25(s, 1H), 7.68~7.67(m, 1H), 7.69(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33~7.27(m, 1H), 7.12~6.99(m, 3H), 6.81(d, J=8.4Hz, 1H), 6.75(t, J=8.8Hz, 1H), 6.05(s, 2H), 5.05(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.21(m, 2H), 4.14~4.08(m, 2H), 3.75~3.73(m, 1H), 3.72~3.64(m, 3H), 3.57~3.55(m, 6H), 3.46~3.35(m, 10H), 3.01(s, 1H), 2.94~2.81(m, 3H), 2.66~2.53(m, 3H), 2.41~2.30(m, 1H), 1.98~1.95(m, 1H)。 | 1 | 894.33 |
| 141 | 938.68 | 940.68 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.30~10.73(m, 1H), 10.47(br s, 1H), 8.04(br s, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.62(d, J=7.2Hz, 1H), 7.48~7.28(m, 1H), 7.16(br d, J=6.0Hz, 1H), 7.09~7.01(m, 1H), 6.91~6.78(m, 2H), 6.11(br s, 2H), 5.07(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.39~4.24(m, 2H), 4.17(br d, J=2.8Hz, 2H), 4.14~3.74(m, 10H), 3.60~3.55(m, 14H), 2.99~2.87(m, 4H), 2.70~2.65(m, 3H), 2.36(br d, J=4.2Hz, 1H), 2.03~1.93(m, 1H)。                       | 1 | 938.38 |
| 142 | 982.72 | 984.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.57~10.09(m, 1H), 8.01(br s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.39(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.16(br s, 1H), 7.08~7.02(m, 1H), 6.91~6.76(m, 2H), 6.11(br s, 2H), 5.07(dd, J=5.2, 13.4Hz, 1H), 4.43~4.22(m, 2H), 4.21~4.15(m, 2H), 4.13~3.58(m, 10H), 3.51~3.42(m, 18H), 3.04~2.82(m, 4H), 2.74~2.68(m, 3H), 2.41~2.36(m, 1H), 2.03~1.95(m, 1H)。                                          | 1 | 982.44 |

10

20

【 3 0 5 2 】

【表 7 - 30】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |        |
|-----|--------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 143 | 819.56 | 821.56 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.59~9.88(m, 1H), 8.18(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62~7.28(m, 2H), 7.23~6.94(m, 3H), 6.88~6.67(m, 3H), 6.06(s, 2H), 5.16~4.88(m, 1H), 3.65~3.44(m, 14H), 3.06~2.80(m, 4H), 2.66~2.51(m, 4H), 2.07~1.94(m, 1H)。                                                                                                                                | 1 | 819.22 |
| 144 | 863.6  | 865.6  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.51~9.98(m, 1H), 8.16(s, 1H), 7.67(br d, J=13.2Hz, 1H), 7.59~7.42(m, 1H), 7.31(q, J=7.7Hz, 1H), 7.19~6.92(m, 3H), 6.86~6.73(m, 2H), 6.64~6.48(m, 1H), 6.05(s, 2H), 5.03(dd, J=5.4, 12.7Hz, 1H), 3.57(br d, J=8.2Hz, 8H), 3.52~3.44(m, 10H), 3.04~2.77(m, 4H), 2.67~2.53(m, 4H), 2.00(br d, J=10.1Hz, 1H)。                               | 1 | 863.28 |
| 145 | 907.64 | 909.64 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.09(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.69(d, J=4.0Hz, 1H), 7.56~7.52(m, 1H), 7.35~7.29(m, 1H), 7.10~7.01(m, 3H), 6.83(d, J=8.4Hz, 1H), 6.79~6.75(m, 1H), 6.60~6.54(m, 1H), 6.06(s, 2H), 5.07~5.02(m, 1H), 3.62~3.59(m, 3H), 3.54~3.45(m, 18H), 3.01~2.81(m, 5H), 2.67~2.53(m, 4H), 2.04~2.01(m, 1H)。                                                | 1 | 907.33 |
| 146 | 951.68 | 953.68 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(br s, 1H), 10.71~9.68(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(dt, J=4.0, 7.8Hz, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.11(dd, J=5.4, 8.8Hz, 1H), 7.03(dd, J=1.6, 7.2Hz, 1H), 6.90~6.72(m, 2H), 6.58(br d, J=4.4Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 5.05(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 3.70~3.57(m, 8H), 3.51~3.42(m, 18H), 3.06~2.76(m, 4H), 2.74~2.52(m, 4H), 2.09~1.97(m, 1H)。 | 1 | 951.38 |

30

40

【 3 0 5 3 】

【表 7 - 3 1】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |        |
|-----|--------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 147 | 995.71 | 997.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.76~9.47(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.62~7.50(m, 1H), 7.32(q, J=8.0Hz, 1H), 7.13(dd, J=2.4, 8.8Hz, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.88~6.70(m, 2H), 6.59(br t, J=5.2Hz, 1H), 6.07(s, 2H), 5.05(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 3.67~3.54(m, 10H), 3.51~3.43(m, 16H), 3.06~2.77(m, 5H), 2.70~2.52(m, 5H), 2.08~1.98(m, 1H)。                              | 1 | 995.44 |
| 148 | 851.36 | 853.36 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.19(br s, 1H), 7.86~7.67(m, 2H), 7.52~7.05(m, 4H), 6.89~6.71(m, 2H), 6.35(br d, J=7.2Hz, 1H), 5.35(br s, 1H), 5.12(dd, J=5.4, 12.7Hz, 1H), 4.46~4.20(m, 2H), 3.81~3.42(m, 13H), 3.18~2.99(m, 2H), 2.95~2.58(m, 5H), 2.12~2.02(m, 1H)。                                                                                                              | 1 | 851.22 |
| 149 | 895.6  | 897.6  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.64(s, 1H), 11.10(s, 1H), 10.17(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.79~7.69(m, 2H), 7.43~7.28(m, 3H), 7.24~7.09(m, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.79~6.75(m, 1H), 6.34(d, J=6.8Hz, 1H), 5.41~5.29(m, 1H), 4.12~4.08(m, 1H), 4.28~4.23(m, 2H), 3.90~3.48(m, 16H), 3.46~3.45(m, 2H), 3.03~2.82(m, 4H), 2.61~2.56(m, 2H), 2.07~2.02(m, 1H)。                                        | 1 | 895.27 |
| 150 | 895.6  | 897.6  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 11.17(s, 1H), 9.41(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.78~7.68(m, 2H), 7.43~7.28(m, 3H), 7.23~7.04(m, 1H), 6.82(d, J=8.0Hz, 1H), 6.78~6.74(m, 1H), 6.34(s, 1H), 5.34(s, 1H), 5.12~5.07(m, 1H), 4.28~4.22(m, 2H), 3.73~3.53(m, 18H), 3.02~2.81(m, 4H), 2.60~2.56(m, 2H), 2.06~2.01(m, 1H)。                                                                         | 1 | 895.27 |
| 151 | 939.64 | 941.64 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.20(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70(d, J=4.4Hz, 1H), 7.41~7.40(m, 1H), 7.34~7.29(m, 2H), 7.18~7.08(m, 1H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 1H), 6.35(d, J=7.2Hz, 1H), 5.34~5.33(m, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.27~4.22(m, 2H), 3.83~3.75(m, 2H), 3.73~3.60(m, 7H), 3.58~3.42(m, 14H), 3.07~2.81(m, 4H), 2.61~2.57(m, 2H), 2.05~2.03(m, 1H)。 | 1 | 939.32 |

10

20

【 3 0 5 4 】

【表 7 - 3 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 152 | 939.64  | 941.64  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.28(s, 1H), 8.38(s, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.70(d, J=4.0Hz, 1H), 7.42~7.39(m, 1H), 7.34~7.28(m, 2H), 7.21~7.09(m, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 1H), 6.37(d, J=6.4Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 5.12~5.08(m, 1H), 4.27~4.21(m, 2H), 3.77~3.75(m, 4H), 3.71~3.65(m, 5H), 3.58~3.5(m, 13H), 2.92~2.81(m, 4H), 2.61~2.60(m, 2H), 2.07~2.01(m, 2H)。                      | 1 | 939.32  |
| 153 | 983.67  | 985.67  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.13(br s, 1H), 10.27(br s, 1H), 9.42(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.43(d, J=2.0Hz, 1H), 7.38~7.24(m, 2H), 7.13(br s, 1H), 6.86(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77(t, J=8.8Hz, 1H), 6.38(d, J=7.2Hz, 1H), 5.35(br t, J=6.8Hz, 1H), 5.12(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.35~4.21(m, 2H), 3.90~3.40(m, 27H), 3.05~2.79(m, 4H), 2.59(br d, J=17.6Hz, 2H), 2.11~1.98(m, 1H)。                           | 1 | 983.38  |
| 154 | 983.67  | 985.67  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.37~10.97(m, 1H), 10.27(br s, 1H), 9.42(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.43(d, J=2.4Hz, 1H), 7.39~7.25(m, 2H), 7.11(br s, 1H), 6.87(d, J=8.4Hz, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 1H), 6.36(br d, J=7.2Hz, 1H), 5.35(br t, J=6.8Hz, 1H), 5.12(dd, J=5.4, 13.2Hz, 1H), 4.39~4.22(m, 2H), 4.00~3.39(m, 27H), 3.05~2.78(m, 4H), 2.59(br d, J=16.8Hz, 2H), 2.11~1.96(m, 1H)。                     | 1 | 983.38  |
| 155 | 1027.71 | 1029.71 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H), 10.25(br s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.37(br s, 1H), 7.82(d, J=8.2Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.38~7.27(m, 2H), 7.18~6.97(m, 1H), 6.83(d, J=8.3Hz, 1H), 6.77(t, J=8.7Hz, 1H), 6.35(br d, J=6.7Hz, 1H), 5.35(br s, 1H), 5.11(dd, J=5.3, 12.8Hz, 1H), 4.29(br s, 2H), 3.85~3.63(m, 10H), 3.58~3.45(m, 16H), 3.02(br s, 3H), 2.94~2.78(m, 5H), 2.61(br s, 2H), 2.07~1.99(m, 1H)。 | 1 | 1027.43 |

30

40

【 3 0 5 5 】

【表 7 - 3 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 156 | 1027.71 | 1029.71 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.19(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.82~7.73(m, 2H), 7.43~7.29(m, 2H), 7.17~7.15(m, 1H), 7.09(m, 1H), 6.82(d, J=8.4Hz, 1H), 6.77(t, J=8.4Hz, 1H), 6.34(s, 1H), 5.34(s, 1H), 5.17~5.09(m, 1H), 4.28(s, 1H), 3.87~3.68(m, 1H), 3.55~3.44(m, 19H), 3.01~2.81(m, 5H), 2.61~2.57(m, 2H), 2.07~2.02(m, 1H)。       | 1 | 1027.43 |
| 157 | 850.58  | 852.58  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.73(s, 1H), 11.09(s, 1H), 10.19(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.59(s, 1H), 7.39~7.28(m, 1H), 7.19(d, J=7.7Hz, 1H), 7.08~6.93(m, 1H), 6.85~6.68(m, 3H), 6.36(s, 1H), 5.34(s, 1H), 5.05(dd, J=5.1, 12.7Hz, 1H), 3.82~3.39(m, 14H), 3.08~2.79(m, 4H), 2.67~2.55(m, 4H), 2.04~1.93(m, 1H)。                      | 1 | 850.23  |
| 158 | 850.58  | 852.58  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.59(t, J=7.4Hz, 1H), 7.33(q, J=8.1Hz, 1H), 7.19(d, J=8.8Hz, 1H), 7.02(d, J=7.0Hz, 1H), 6.86~6.67(m, 3H), 6.34(s, 1H), 5.35(s, 1H), 5.08~4.98(m, 1H), 3.85~3.37(m, 15H), 3.07~2.97(m, 2H), 2.91~2.79(m, 2H), 2.65~2.52(m, 4H), 2.06~1.94(m, 1H)。            | 1 | 850.23  |
| 159 | 894.6   | 896.61  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(br s, 1H), 10.62~10.06(m, 1H), 8.06~7.65(m, 1H), 7.60~7.46(m, 1H), 7.39(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.19~6.93(m, 2H), 6.93~6.64(m, 2H), 6.63~6.15(m, 2H), 5.67~4.79(m, 2H), 4.11(br s, 2H), 3.88(br s, 3H), 3.72~3.53(m, 8H), 3.45(br s, 8H), 3.04~2.78(m, 4H), 2.69~2.59(m, 2H), 2.56(br s, 1H), 2.13~1.92(m, 1H)。 | 1 | 894.29  |

10

20

【 3 0 5 6 】

【表 7 - 3 4】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |        |
|-----|--------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 160 | 894.61 | 896.62 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.51~10.14(m, 1H), 8.01~7.67(m, 1H), 7.63~7.43(m, 1H), 7.35(br s, 1H), 7.18~7.04(m, 1H), 6.99(br t, J=6.8Hz, 1H), 6.89~6.73(m, 2H), 6.58(br s, 1H), 6.38(br s, 1H), 5.39~4.90(m, 2H), 3.81(br s, 1H), 3.68(br s, 4H), 3.56(br d, J=17.6Hz, 8H), 3.45(br d, J=4.9Hz, 8H), 3.04~2.79(m, 4H), 2.61(br d, J=6.8Hz, 2H), 2.55~2.53(m, 1H), 2.10~1.91(m, 1H)。 | 1 | 894.29 |
| 161 | 938.65 | 940.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.18(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.55~7.51(m, 1H), 7.35~7.29(m, 1H), 7.06~7.00(m, 2H), 6.84~6.75(m, 2H), 6.57~6.54(m, 1H), 6.34(s, 1H), 5.35(s, 1H), 5.06~5.02(m, 1H), 3.80(s, 2H), 3.76~3.64(m, 4H), 3.62~3.59(m, 2H), 3.53~3.46(m, 10H), 3.42~3.41(m, 8H), 3.00~2.81(m, 4H), 2.60~2.56(m, 2H), 2.03~1.98(m, 1H)。                                             | 1 | 938.34 |
| 162 | 938.65 | 940.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.07(s, 1H), 10.17(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.54~7.50(m, 1H), 7.34~7.29(m, 1H), 7.05~7.00(m, 2H), 6.83~6.75(m, 2H), 6.57~6.54(m, 1H), 6.34~6.32(d, J=6.8Hz, 1H), 5.34(s, 1H), 5.06~5.01(m, 1H), 3.79(s, 2H), 3.67~3.53(m, 6H), 3.51~3.42(m, 18H), 2.99~2.82(m, 4H), 2.66~2.59(m, 2H), 2.06~2.00(m, 1H)。                                                                   | 1 | 938.34 |
| 163 | 982.68 | 984.68 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ12.71(s, 1H), 11.09(s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.58~7.53(m, 1H), 7.35~7.29(m, 1H), 7.12~7.09(m, 1H), 7.04~7.01(m, 1H), 6.84~6.75(m, 2H), 6.58~6.57(m, 1H), 6.35~6.34(m, 1H), 5.55~5.52(m, 1H), 5.07~5.03(m, 1H), 3.84~3.78(m, 2H), 3.72~3.64(m, 5H), 3.63~3.42(m, 22H), 3.01~2.81(m, 4H), 2.64~2.58(m, 2H), 2.03~2.00(m, 1H)。                     | 1 | 982.39 |

30

40

【 3 0 5 7 】

【表 7 - 3 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 164 | 982.68  | 984.68  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.07(s, 1H), 10.15(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.59~7.52(m, 1H), 7.35~7.28(m, 1H), 7.18~6.95(m, 3H), 6.9~6.7(m, 2H), 6.62~6.52(m, 1H), 6.33~6.32(d, J=4.0Hz, 1H), 5.37~5.31(m, 1H), 5.08~5.00(m, 1H), 3.79(s, 2H), 3.74~3.63(m, 5H), 3.62~3.37(m, 22H), 3.01~2.81(m, 4H), 2.60~2.58(d, J=8.0Hz, 2H), 2.05~1.97(s, 1H)。                                                                                                                                              | 1 | 982.39  |
| 165 | 1026.73 | 1028.73 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(s, 1H), 10.22(br s, 1H), 7.73(br s, 1H), 7.61~7.51(m, 1H), 7.33(q, J=7.9Hz, 1H), 7.12(br dd, J=3.1, 8.6Hz, 1H), 7.03(d, J=7.0Hz, 1H), 6.87~6.74(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 6.38(br d, J=1.1Hz, 1H), 5.35(br s, 1H), 5.05(dd, J=5.3, 12.7Hz, 1H), 3.80(br s, 3H), 3.66(br d, J=13.1Hz, 4H), 3.63~3.55(m, 4H), 3.54~3.49(m, 6H), 3.47(br t, J=3.5Hz, 14H), 3.33~3.16(m, 2H), 3.03~2.82(m, 4H), 2.61(br s, 2H), 2.56(br s, 1H), 2.08~1.96(m, 1H)。             | 1 | 1026.45 |
| 166 | 1026.72 | 1028.73 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.10(s, 1H), 10.21(br s, 1H), 7.72(br s, 1H), 7.60~7.51(m, 1H), 7.32(q, J=7.9Hz, 1H), 7.11(br dd, J=3.2, 8.6Hz, 1H), 7.02(d, J=7.0Hz, 1H), 6.86~6.74(m, 2H), 6.58(br s, 1H), 6.37(br s, 1H), 5.60~5.28(m, 1H), 5.04(dd, J=5.3, 13.0Hz, 1H), 3.79(br s, 3H), 3.65(br d, J=15.5Hz, 4H), 3.58(br s, 4H), 3.50(br dd, J=5.6, 10.7Hz, 8H), 3.46(br t, J=3.7Hz, 12H), 3.24(br d, J=7.2Hz, 2H), 3.02~2.80(m, 4H), 2.60(br s, 2H), 2.55(br s, 1H), 2.09~1.94(m, 1H)。 | 1 | 1026.45 |
| 167 | 763.5   | 765.5   | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.14~1.31(m, 1H), 2.02~2.08(m, 1H), 2.58~2.62(m, 1H), 2.68~2.78(m, 2H), 2.84~2.93(m, 1H), 3.73~4.04(m, 8H), 4.29~4.45(m, 2H), 5.10~5.14(m, 1H), 6.66~6.72(m, 1H), 6.78~6.88(m, 1H), 7.10~7.52(m, 7H), 7.81~7.88(m, 2H), 8.10(s, 1H), 8.73(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.11(s, 1H)。                                                                                                                                                                                | 2 | 763.18  |

10

20

【 3 0 5 8】

【表 7 - 3 6】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |        |
|-----|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 168 | 807.54 | 809.54 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.99~2.07(m, 1H), 2.51~2.57(m, 4H), 2.84~2.93(m, 1H), 3.63(t, J=6.4Hz, 2H), 3.71~3.94(m, 10H), 4.32~4.35(m, 2H), 5.09~5.14(m, 1H), 6.56, 6.59(2つのシングル, 1H), 6.71~6.78(m, 1H), 7.10~7.47(m, 7H), 7.81~7.84(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.72(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                                                                                                   | 2 | 807.23 |
| 169 | 851.58 | 851.58 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.37~2.48(m, 3H), 2.54~2.65(m, 2H), 2.83~2.93(m, 1H), 3.54~3.94(m, 16H), 4.25~4.40(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 6.53~6.58(m, 1H), 6.70~6.77(m, 1H), 7.11~7.46(m, 7H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.06(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                                                                                                                            | 2 | 851.29 |
| 170 | 895.61 | 897.61 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 12.00~2.07(m, 1H), 2.41~2.46(m, 2H), 2.53~2.61(m, 2H), 2.84~2.93(m, 1H), 3.46~3.62(m, 10H), 3.70~4.01(m, 10H), 4.28~4.36(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 6.54, 6.58(2つのシングル, 1H), 6.69~6.77(m, 1H), 7.10~7.47(m, 7H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                                                                                | 2 | 895.34 |
| 171 | 939.65 | 941.65 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.90~2.14(m, 2H), 2.40~2.46(m, 2H), 2.54~2.68(m, 2H), 2.83~2.92(m, 1H), 3.49~3.55(m, 11H), 3.58~3.64(m, 2H), 3.71~3.87(m, 6H), 3.89~4.01(m, 4H), 4.27~4.34(m, 2H), 5.06~5.15(m, 1H), 6.56~6.60(m, 1H), 6.67~6.77(m, 1H), 7.10(d, J=1.6Hz, 1H), 7.16~7.25(m, 2H), 7.29(s, 1H), 7.33~7.38(m, 1H), 7.41~7.47(m, 2H), 7.78~7.85(m, 2H), 8.09(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.14(s, 1H), 11.08(s, 1H)。 | 2 | 939.39 |

30

40

【 3 0 5 9】

【表 7 - 3 7】

|     |                  |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 172 | 921.66           | 923.66           | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(s, 1H), 9.99(s, 1H), 7.86~7.76(m, 3H), 7.49~7.35(m, 3H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.22(d, J=3.5Hz, 2H), 7.13(s, 1H), 7.04(d, J=2.3Hz, 1H), 6.78~6.69(m, 1H), 6.61~6.55(m, 1H), 5.11(dd, J=5.4, 13.0Hz, 1H), 4.33(d, J=4.3Hz, 2H), 3.81~3.50(m, 13H), 3.02~2.73(m, 7H), 2.64~2.53(m, 3H), 2.47(s, 4H), 2.11~1.96(m, 1H)。                             | 2 | 921.38  |
| 173 | 965.7            | 967.7            | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.25(s, 2H), 7.83~7.81(m, 1H), 7.77~7.75(m, 2H), 7.43~7.42(m, 2H), 7.35~7.34(m, 1H), 7.27~7.26(m, 2H), 7.25~7.20(m, 2H), 7.06~7.05(m, 1H), 6.88~6.84(m, 1H), 6.57~6.54(m, 1H), 5.11~5.05(m, 1H), 4.34~4.33(m, 1H), 3.92~3.88(m, 7H), 3.74~3.73(m, 5H), 3.68~3.66(m, 5H), 3.09(s, 3H), 2.93(s, 3H), 2.78~2.74(m, 6H), 2.52~2.47(m, 2H), 2.12~2.11(m, 1H)。 | 2 | 965.43  |
| 174 | 1009.72          | 1011.73          | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.12(s, 1H), 10.16(s, 1H), 8.24~8.06(m, 2H), 7.84(d, J=8.0Hz, 2H), 7.49~7.22(m, 6H), 7.13~7.05(m, 1H), 6.81~6.69(m, 1H), 6.56(d, J=14.8Hz, 1H), 5.17~5.09(m, 1H), 4.32(s, 2H), 4.22(s, 4H), 3.78~3.46(m, 18H), 2.96(s, 3H), 2.86(s, 4H), 2.71~2.55(m, 4H), 2.48~2.42(m, 2H), 2.09~2.00(m, 1H)。                                                        | 2 | 1009.49 |
| 175 | 1053.76          | 1055.76          | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 11.12(s, 1H), 10.14(s, 1H), 8.10(s, 2H), 7.84(d, J=8Hz, 2H), 7.54~7.22(m, 6H), 7.07(s, 1H), 6.84~6.66(m, 1H), 6.56(d, J=14.4Hz, 1H), 5.18~5.06(m, 1H), 4.39~4.03(m, 6H), 3.80~3.39(m, 22H), 2.96(s, 3H), 2.86(s, 4H), 2.72~2.57(m, 4H), 2.47~2.38(m, 2H), 2.11~1.98(m, 1H)。                                                                              | 2 | 1053.54 |
| 176 | 765.52<br>765.52 | 767.52<br>767.52 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.68~1.75(m, 2H), 1.79~1.84(m, 2H), 2.01~2.08(m, 1H), 2.46~2.48(m, 2H), 2.54~2.62(m, 2H), 2.84~2.94(m, 1H), 3.68~3.79(m, 4H), 3.87~4.00(m, 4H), 4.22(t, J=6.2Hz, 2H), 5.10~5.14(m, 1H), 7.10~7.45(m, 7H), 7.83(t, J=8.0Hz, 2H), 8.09(s, 1H), 8.72(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.11(s, 1H)。                                                                  | 2 | 765.20  |

10

20

【 3 0 6 0】

【表 7 - 3 8】

|     |                  |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |        |
|-----|------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|--------|
| 177 | 809.55<br>809.55 | 811.56<br>811.55 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.54~1.62(m, 4H), 2.01~2.07(m, 1H), 2.36~2.41(m, 2H), 2.53~2.61(m, 2H), 2.83~2.93(m, 1H), 3.46~3.53(m, 2H), 3.66~3.77(m, 6H), 3.85~3.98(m, 4H), 4.32~4.34(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 7.10~7.47(m, 7H), 7.82(d, J=8.8Hz, 2H), 8.07(2つのシングル, 1H), 8.71(s, 1H), 10.05(s, 1H), 11.08(s, 1H)。                                                                                                                                               | 2 | 809.25 |
| 178 | 853.59<br>853.6  | 855.59<br>855.6  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.48~1.61(m, 4H), 2.00~2.08(m, 1H), 2.38(t, J=6.8Hz, 2H), 2.51~2.69(m, 2H), 2.83~2.93(m, 1H), 3.40~3.94(m, 16H), 4.30~4.35(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 7.10~7.45(m, 7H), 7.82(d, J=8.0Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                                                                                                                                                                    | 2 | 853.30 |
| 179 | 897.63<br>897.63 | 899.63<br>899.63 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.47~1.62(m, 4H), 2.01~2.05(m, 1H), 2.34~2.41(m, 2H), 2.54~2.67(m, 2H), 2.84~2.93(m, 1H), 3.37~3.61(m, 12H), 3.71~3.95(m, 8H), 4.28~4.35(m, 2H), 5.09~5.13(m, 1H), 7.10~7.45(m, 7H), 7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 8.08(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.10(s, 1H)。                                                                                                                                                                      | 2 | 897.35 |
| 180 | 941.68<br>941.66 | 943.68<br>943.67 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 1.50~1.60(m, 4H), 2.01~2.07(m, 1H), 2.34~2.42(m, 2H), 2.54~2.69(m, 2H), 2.82~2.95(m, 1H), 3.36~3.42(m, 2H), 3.44~3.48(m, 2H), 3.50~3.55(m, 8H), 3.56~3.62(m, 2H), 3.65~3.75(m, 4H), 3.76~3.81(m, 2H), 3.86~3.98(m, 4H), 4.26~4.34(m, 2H), 5.06~5.15(m, 1H), 7.10(d, J=2.4Hz, 1H), 7.18~7.24(m, 2H), 7.30(d, J=2.0Hz, 1H), 7.34~7.38(m, 1H), 7.41~7.48(m, 2H), 7.78~7.84(m, 2H), 8.08(s, 1H), 8.71(s, 1H), 10.03(s, 1H), 11.10(s, 1H)。 | 2 | 941.41 |

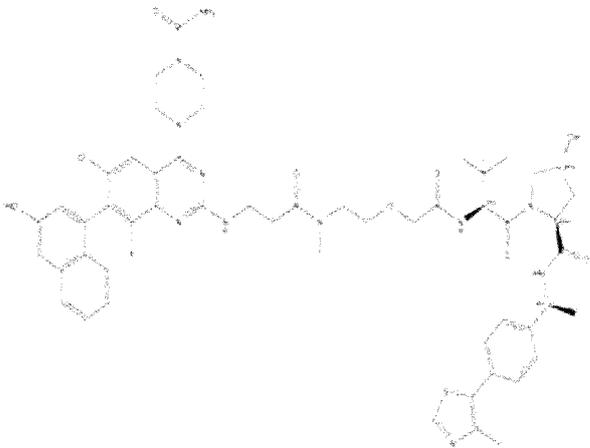
30

40

【 3 0 6 1】

## 【表 8 - 1】

表 8. スキーム 3 ~ 6 によって調製された化合物

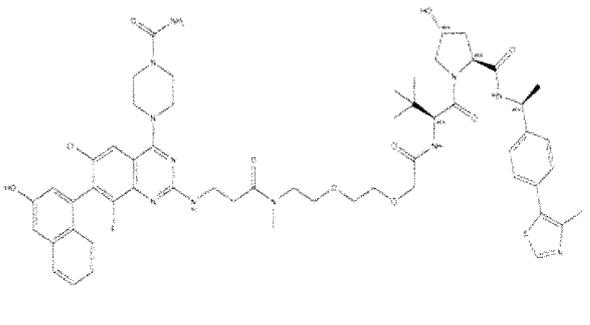
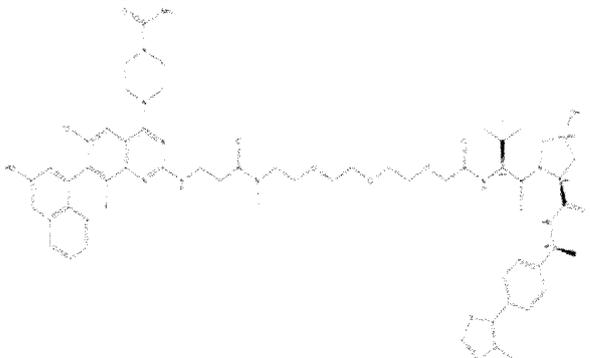
| 実施例番号 | 構造                                                                                | 化合物名                                                                                                                                                                                                                              | 合成スキーム |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 181   |  | 4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((3-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3      |

10

20

## 【 3 0 6 2 】

## 【表 8 - 2】

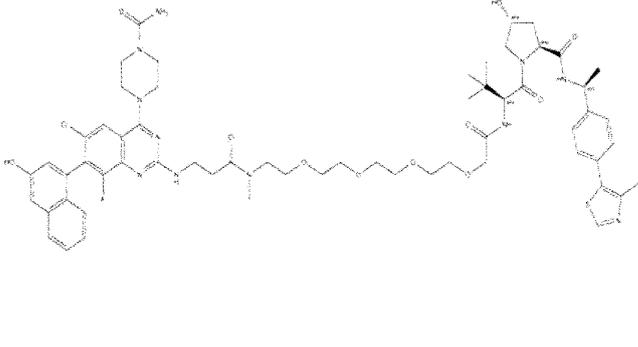
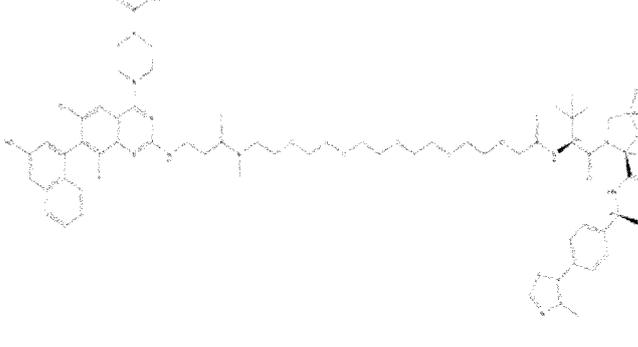
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 182 |  | 4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-14-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,15,15-トリメチル-3,12-ジオキサ-7,10-ジオキサ-4,13-ジアザヘキサデシル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド    | 3 |
| 183 |  | 4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,18,18-トリメチル-3,15-ジオキサ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザノナデシル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3 |

30

40

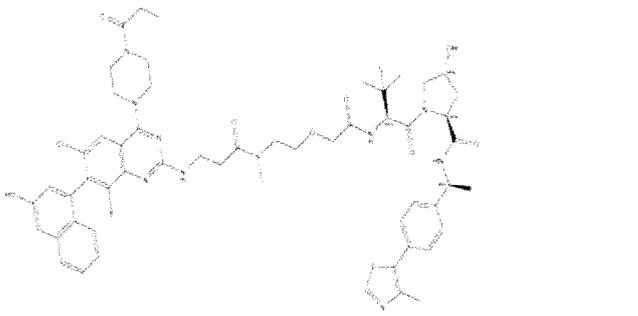
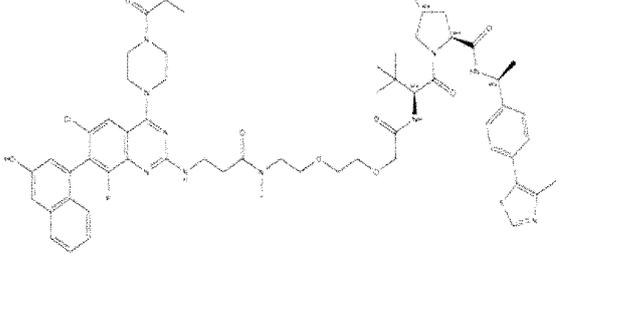
## 【 3 0 6 3 】

【表 8 - 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 184 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-20-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,21,21-トリメチル-3,18-ジオキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4,19-ジアザドコシル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p>      | 3 | 10 |
| 185 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((S)-23-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,24,24-トリメチル-3,21-ジオキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4,22-ジアザペンタコシル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 3 | 20 |

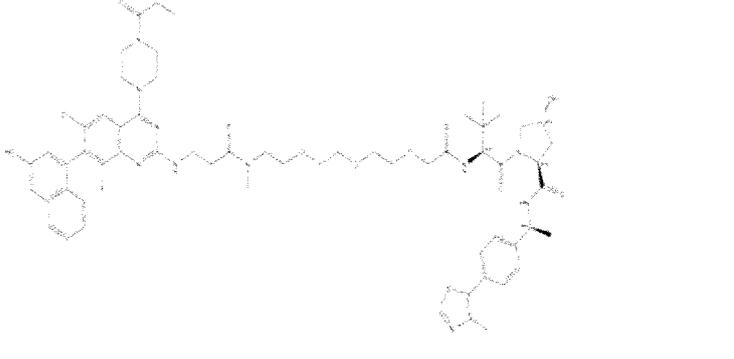
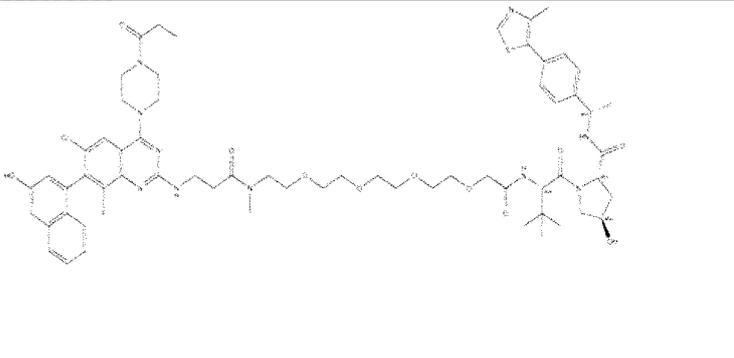
【 3 0 6 4 】

【表 8 - 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 186 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>         | 3 | 30 |
| 187 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-15-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 | 40 |

【 3 0 6 5 】

【表 8 - 5】

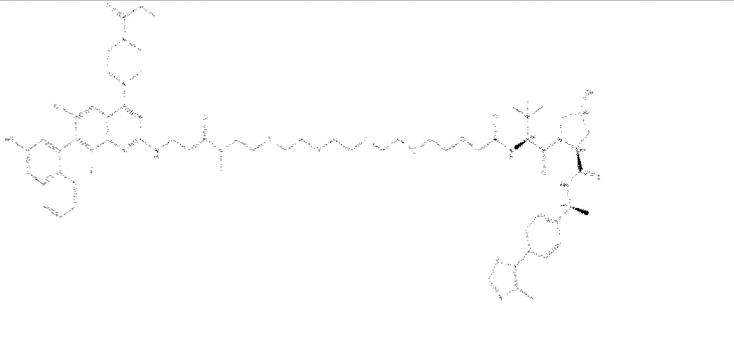
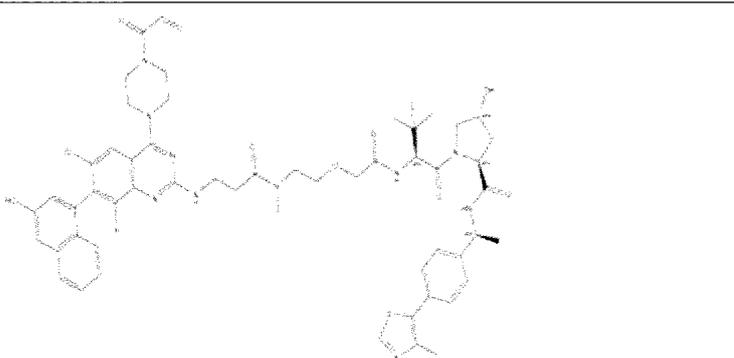
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 188 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-18-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド    | 3 |
| 189 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-21-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 6 6 】

【表 8 - 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 190 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-24-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |
| 191 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド                    | 3 |

30

40

【 3 0 6 7 】

【表 8 - 7】

|     |  |                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 192 |  | (2S,4R)-1-((2S)-15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | 3 |
| 193 |  | (2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 6 8 】

【表 8 - 8】

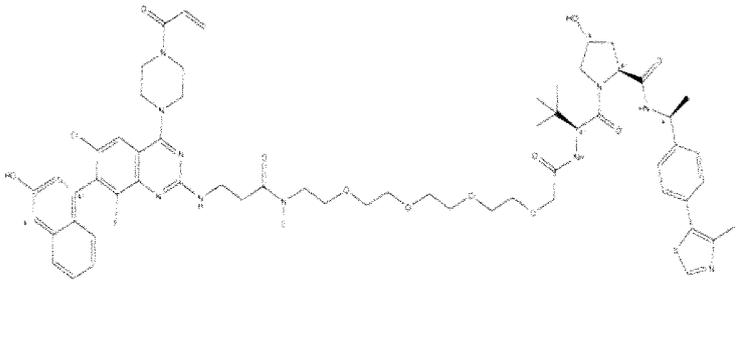
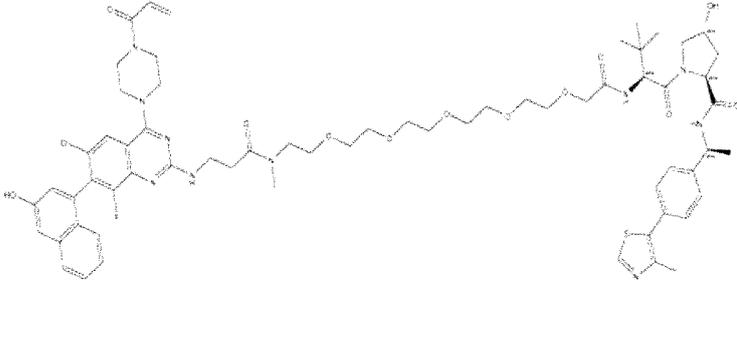
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 194 |  | (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 3 |
| 195 |  | (2RS,4SR)-1-((RS)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((RS)-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((RS)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

30

40

【 3 0 6 9 】

【表 8 - 9】

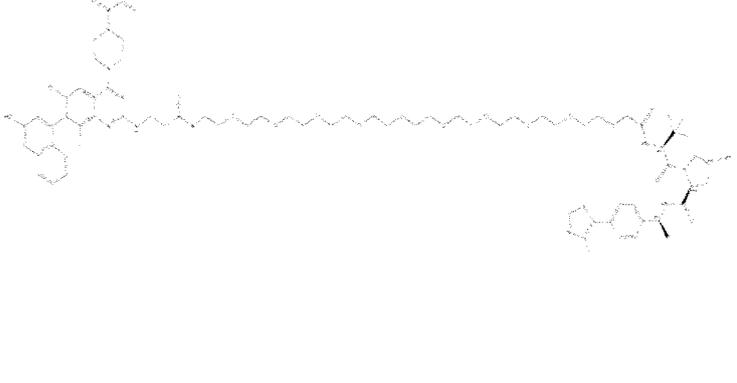
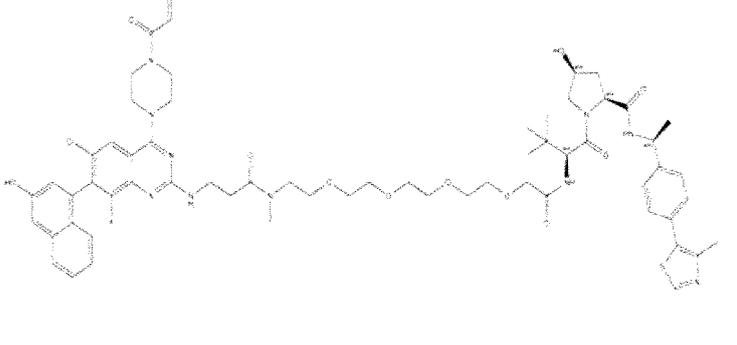
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 196 |  | <p>(2R,4S)-1-((R)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-</p> <p>6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((R)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
| 197 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-24-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>         | 3 |

10

20

【 3 0 7 0 】

【表 8 - 1 0】

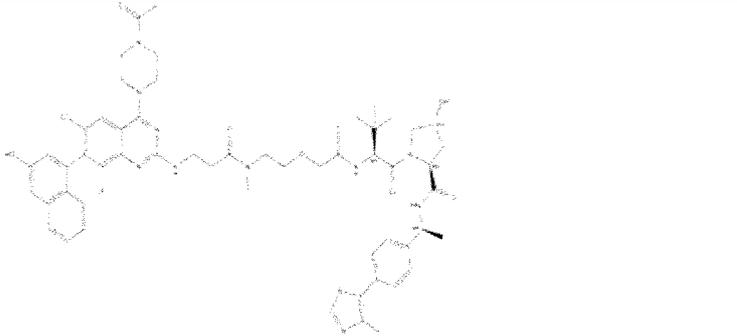
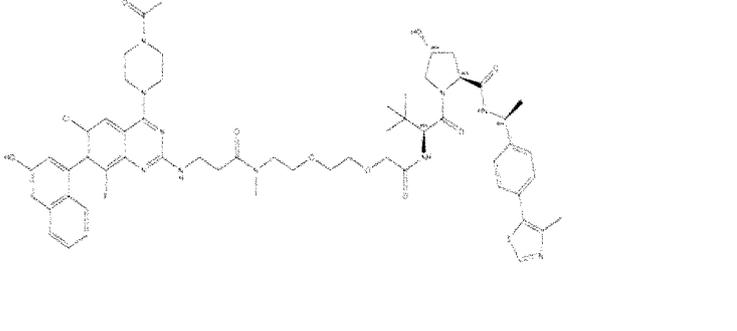
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 198 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-39-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-36-メチル-4,37-ジオキソ-</p> <p>6,9,12,15,18,21,24,27,30,33-デカオキサ-3,36-ジアザノナトリアコンタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
| 199 |  | <p>(2S,4S)-1-((S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>                              | 3 |

30

40

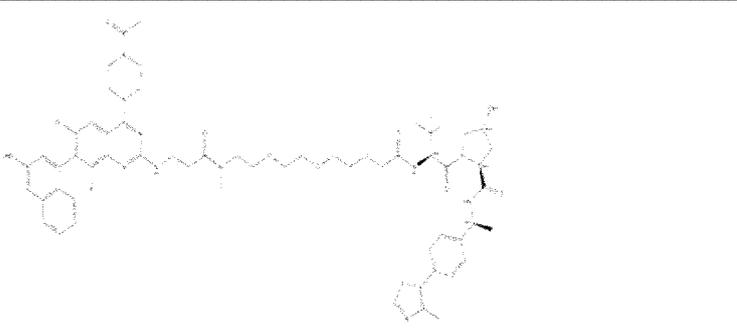
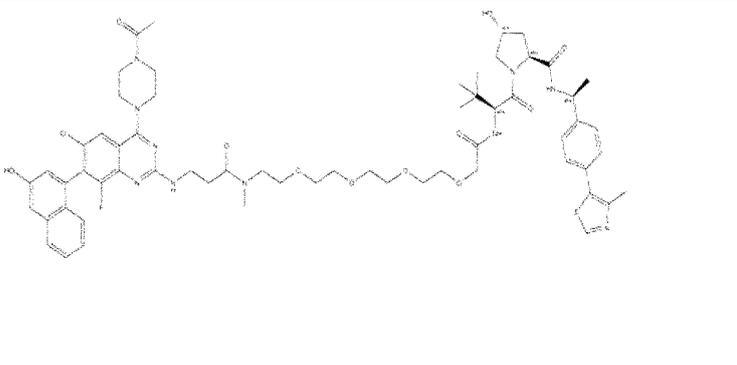
【 3 0 7 1 】

【表 8 - 1 1】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                    |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 200 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 3 | 10 |
| 201 |  | (2S,4R)-1-((2S)-15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 20 |

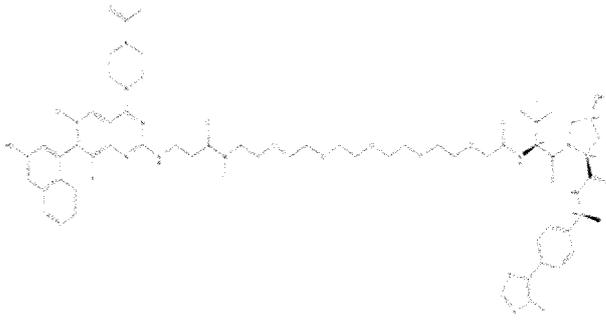
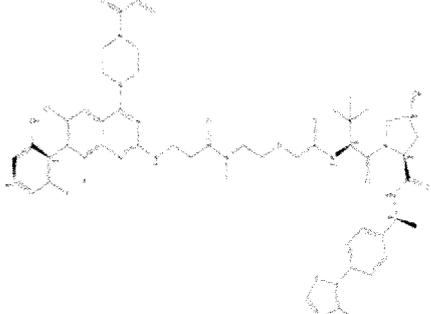
【 3 0 7 2 】

【表 8 - 1 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 202 |  | (2S,4R)-1-((2S)-18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド    | 3 | 30 |
| 203 |  | (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 40 |

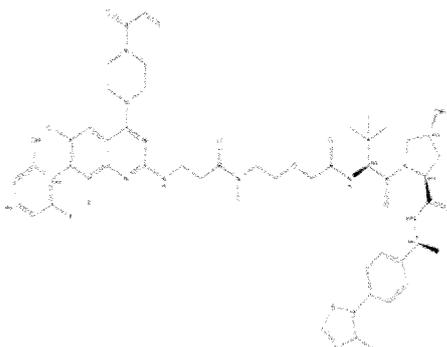
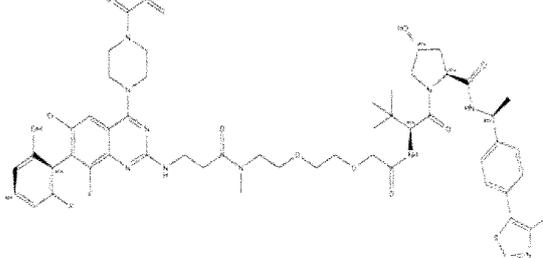
【 3 0 7 3 】

【表 8 - 1 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 204 |  | (2S,4R)-1-((2S)-24-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 10 |
| 205 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド              | 3 | 20 |

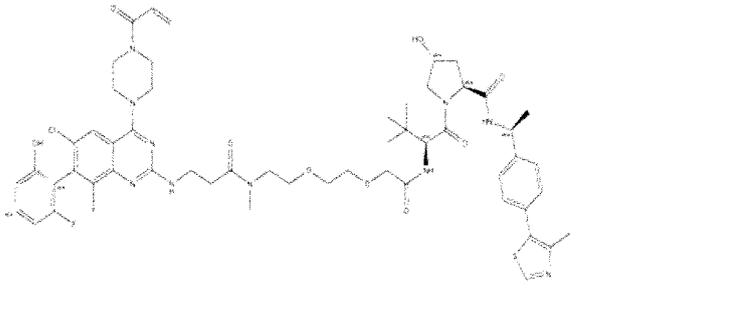
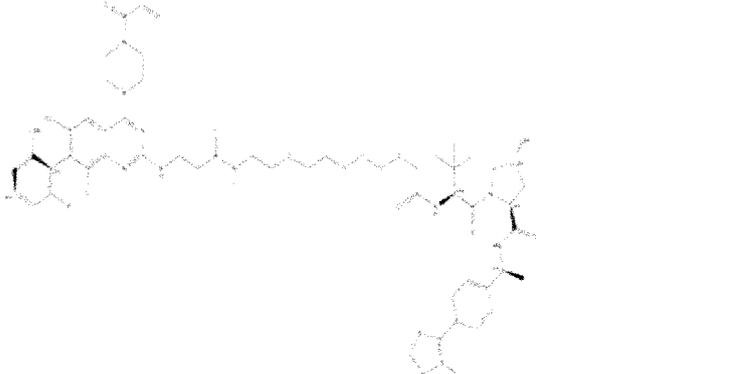
【 3 0 7 4】

【表 8 - 1 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                          |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 206 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 3 | 30 |
| 207 |  | (2S,4R)-1-((S)-15-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 40 |

【 3 0 7 5】

【表 8 - 1 5】

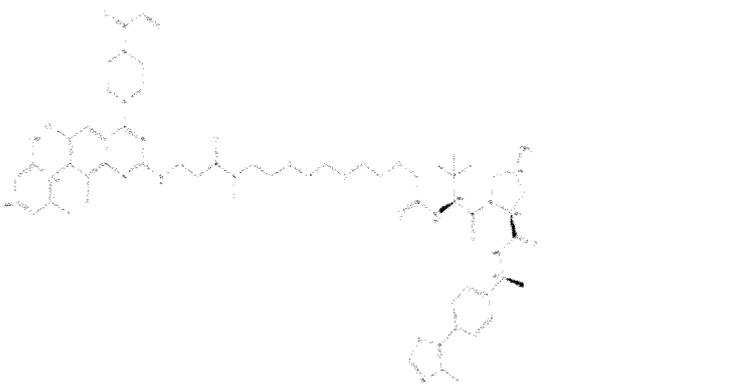
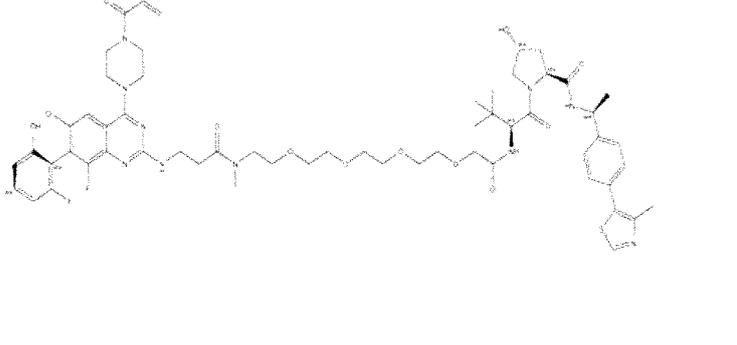
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 208 |  | (2S,4R)-1-((S)-15-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | 3 |
| 209 |  | (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 7 6 】

【表 8 - 1 6】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 210 |  | (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド    | 3 |
| 211 |  | (2S,4R)-1-((S)-21-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

30

40

【 3 0 7 7 】

【表 8 - 17】

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 212 |  | (2S,4R)-1-((S)-21-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | 3 |
| 213 |  | (2S,4R)-1-((S)-24-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 7 8 】

【表 8 - 18】

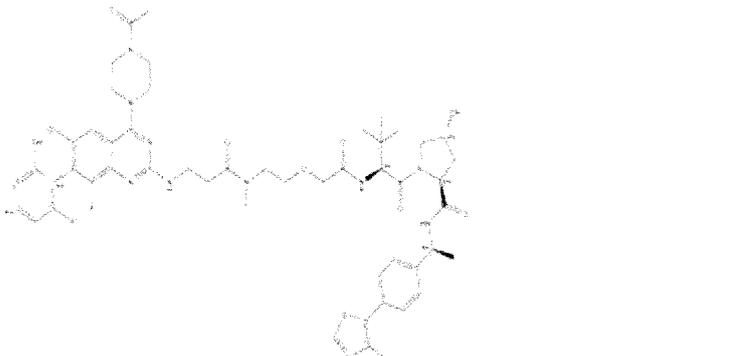
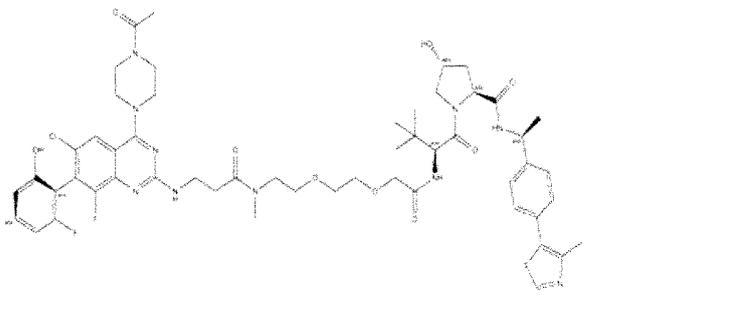
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 214 |  | (2S,4R)-1-((S)-24-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |
| 215 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド                       | 3 |

30

40

【 3 0 7 9 】

【表 8 - 19】

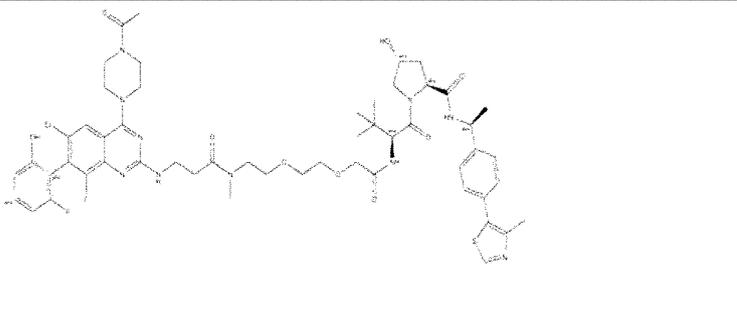
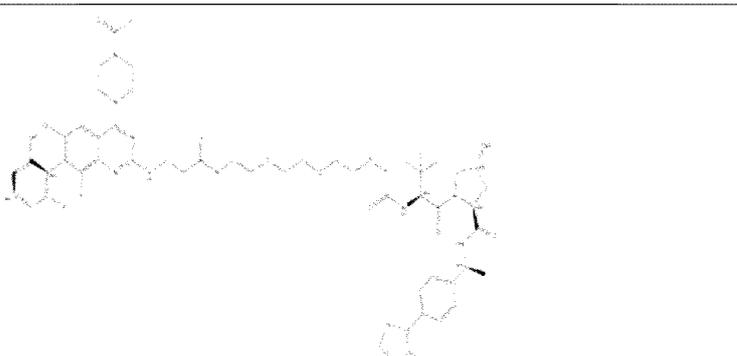
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 216 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 3 |
| 217 |  | (2S,4R)-1-((S)-15-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 8 0 】

【表 8 - 20】

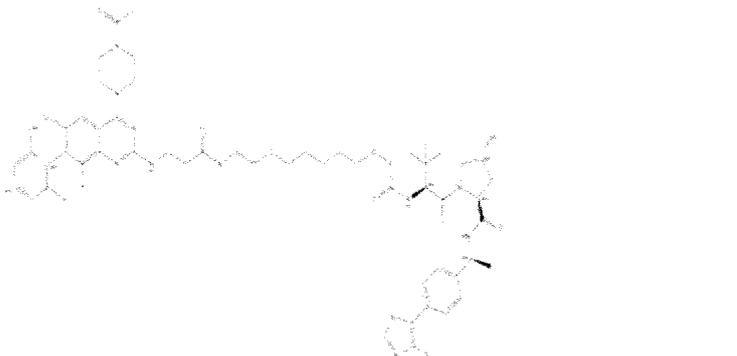
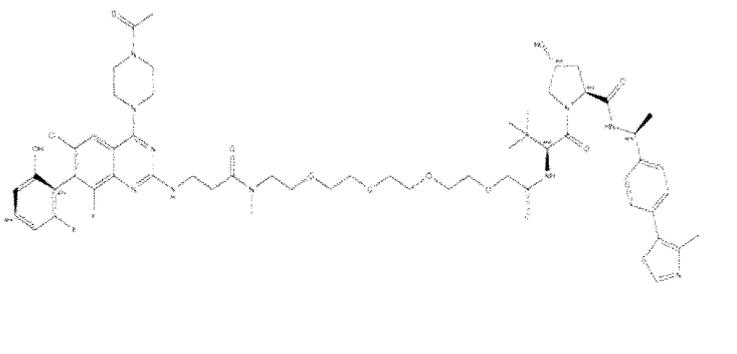
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 218 |  | (2S,4R)-1-((S)-15-((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド      | 3 |
| 219 |  | (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

30

40

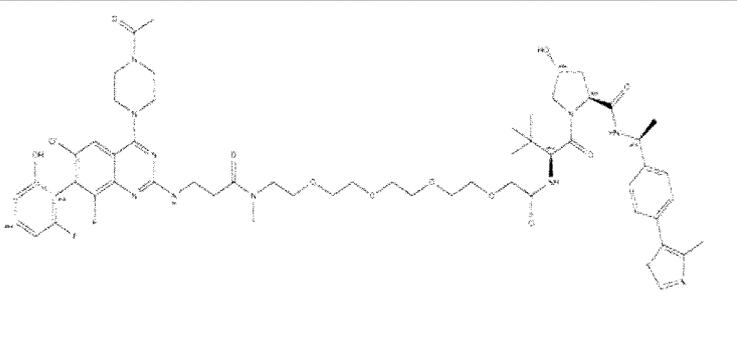
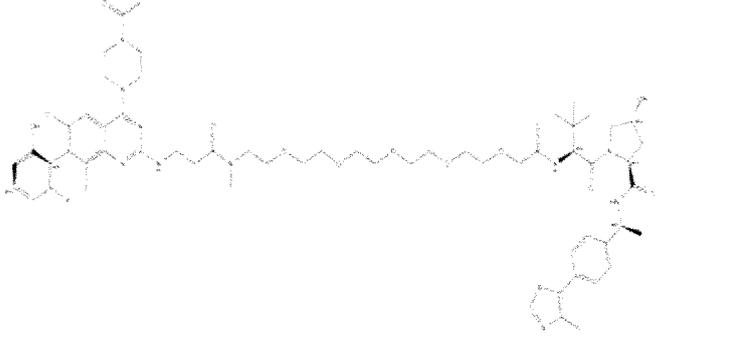
【 3 0 8 1 】

【表 8 - 2 1】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                              |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 220 |  | (2S,4R)-1-((S)-18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド   | 3 | 10 |
| 221 |  | (2S,4R)-1-((S)-21-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 20 |

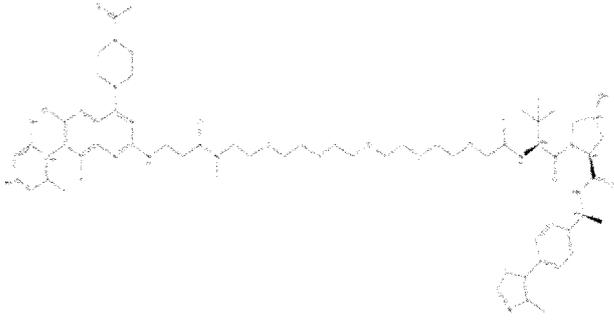
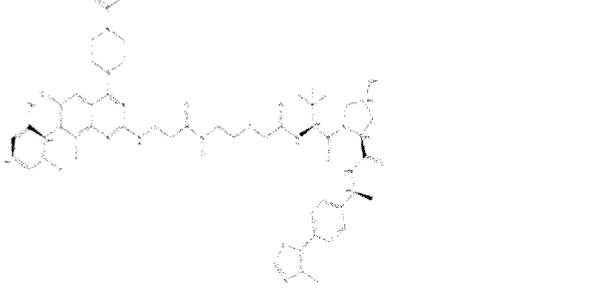
【 3 0 8 2 】

【表 8 - 2 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 222 |  | (2S,4R)-1-((S)-21-((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | 3 | 30 |
| 223 |  | (2S,4R)-1-((S)-24-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 40 |

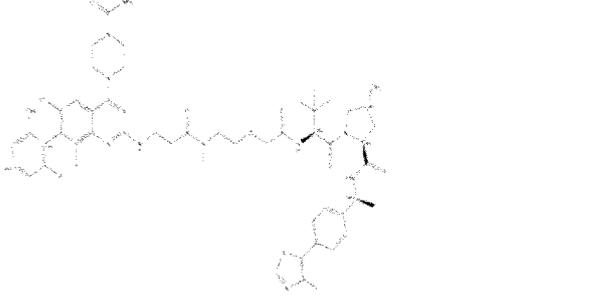
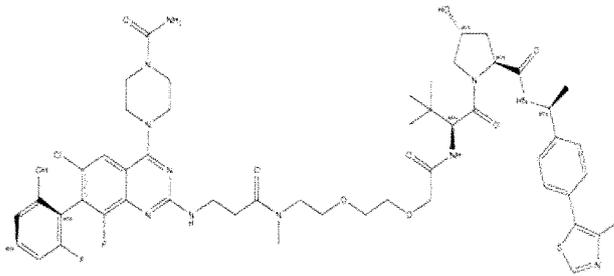
【 3 0 8 3 】

【表 8 - 2 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 224 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-24-(((R)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>      | 3 | 10 |
| 225 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(3-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 3 | 20 |

【 3 0 8 4】

【表 8 - 2 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 226 |  | <p>4-((R)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(3-((2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 3 | 30 |
| 227 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-14-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,15,15-トリメチル-3,12-ジオキソ-7,10-ジオキサ-4,13-ジアザヘキサデシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p>                    | 3 | 40 |

【 3 0 8 5】

【表 8 - 2 5】

|     |  |                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 228 |  | 4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,18,18-トリメチル-3,15-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザノナデシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3 |
| 229 |  | 4-((R)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-17-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,18,18-トリメチル-3,15-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザノナデシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 8 6 】

【表 8 - 2 6】

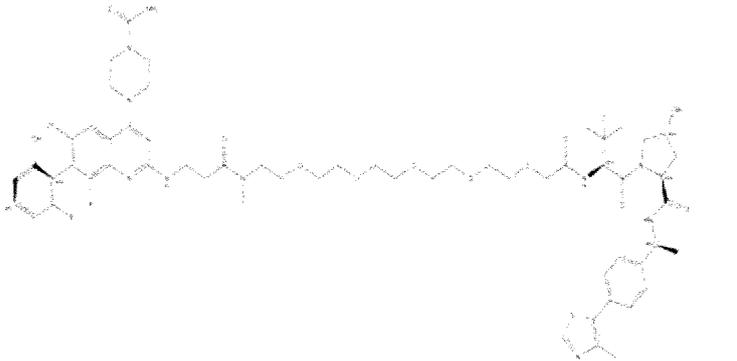
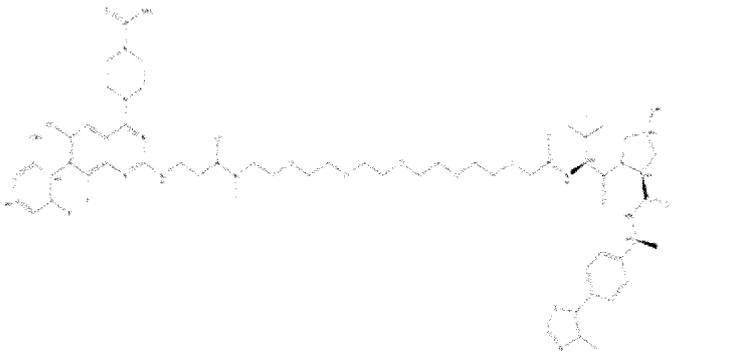
|     |  |                                                                                                                                                                                                                           |   |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 230 |  | 4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,21,21-トリメチル-3,18-ジオキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4,19-ジアザドコシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3 |
| 231 |  | 4-((R)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-20-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,21,21-トリメチル-3,18-ジオキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-4,19-ジアザドコシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 3 |

30

40

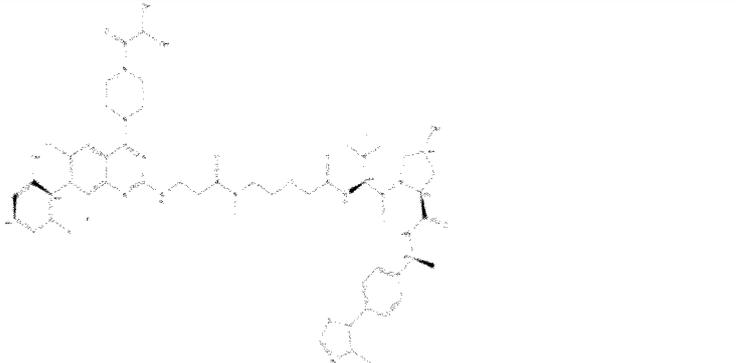
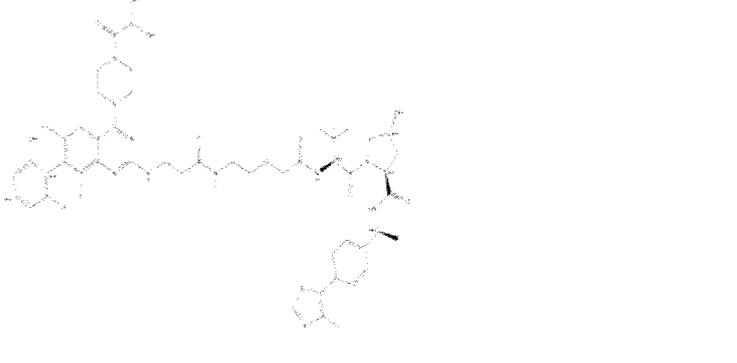
【 3 0 8 7 】

【表 8 - 27】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 232 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-23-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,24,24-トリメチル-3,21-ジオキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4,22-ジアザペンタコシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 3 | 10 |
| 233 |  | <p>4-((R)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-(((S)-23-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-4,24,24-トリメチル-3,21-ジオキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-4,22-ジアザペンタコシル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 3 | 20 |

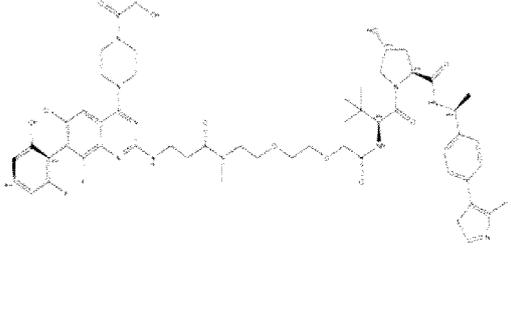
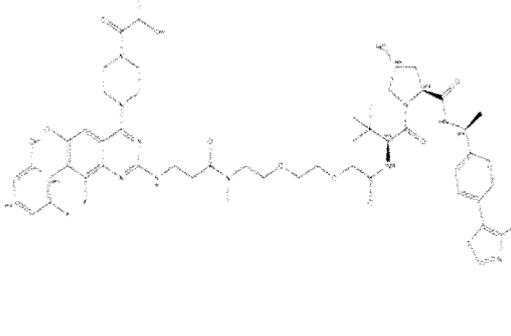
【 3 0 8 8 】

【表 8 - 28】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                   |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 234 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 | 30 |
| 235 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(3-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 | 40 |

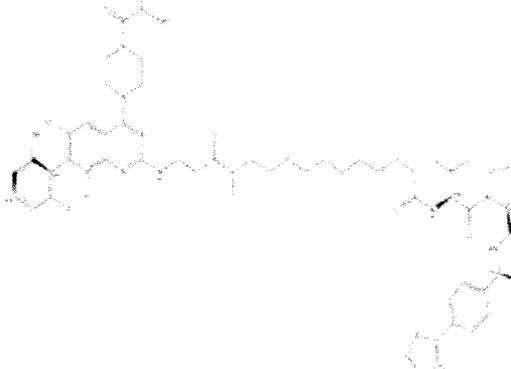
【 3 0 8 9 】

【表 8 - 29】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 236 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-15-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 10 |
| 237 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-15-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 20 |

【 3 0 9 0 】

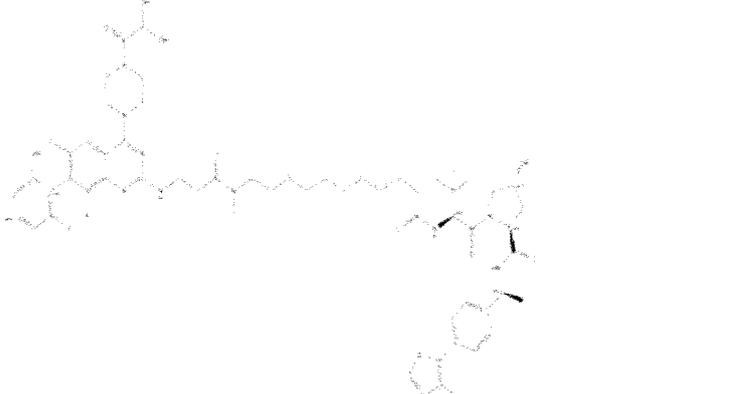
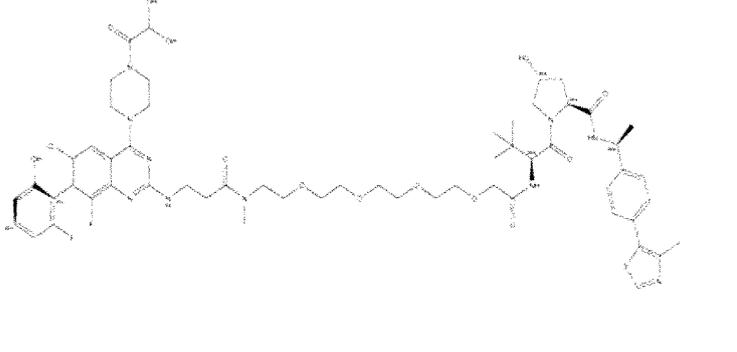
【表 8 - 30】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 238 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-18-(((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 | 30 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|

【 3 0 9 1 】

40

【表 8 - 3 1】

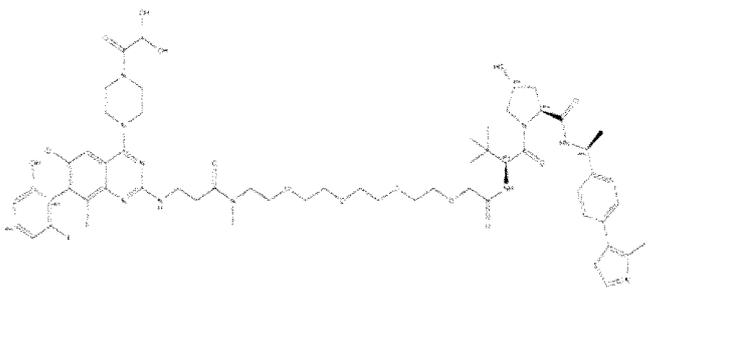
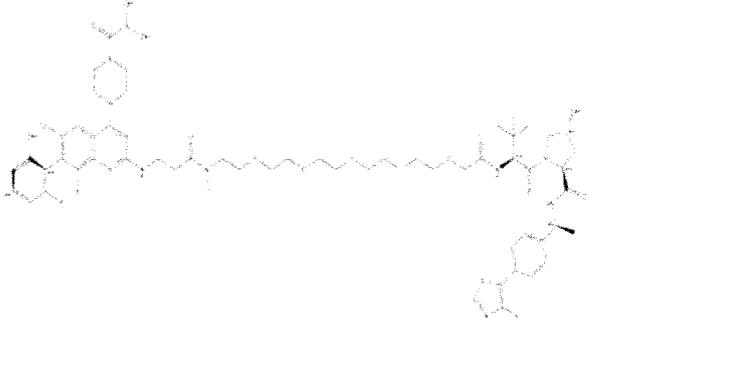
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 239 |   | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-18-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド      | 3 |
| 240 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-21-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

10

20

【 3 0 9 2 】

【表 8 - 3 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 241 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-21-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド    | 3 |
| 242 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-24-(((S)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |

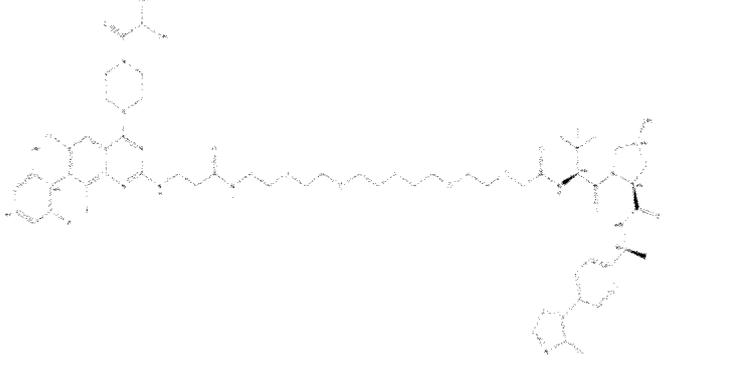
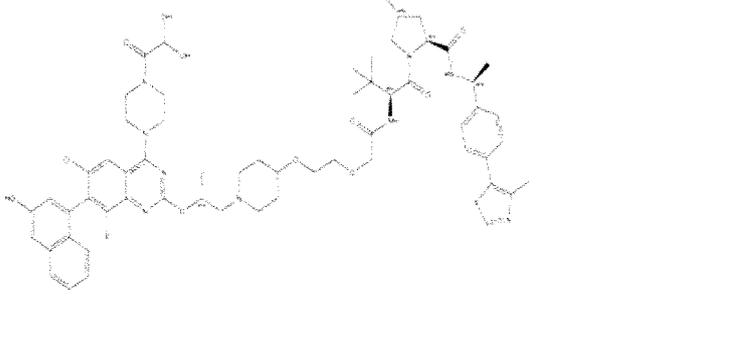
30

40

【 3 0 9 3 】

50

【表 8 - 3 3】

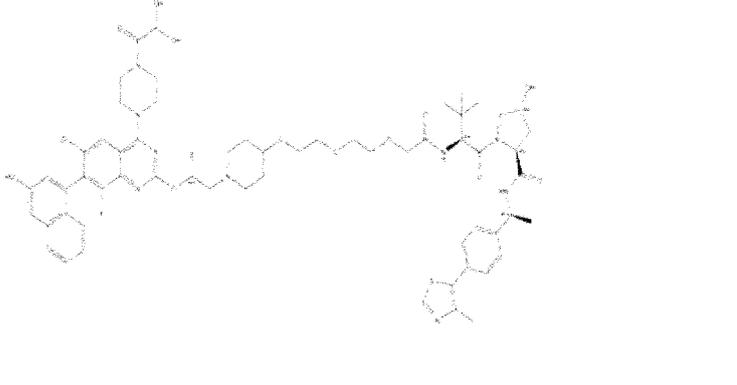
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 243 |   | (2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-24-(((R)-6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-4,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |
| 244 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 3 |

10

20

【 3 0 9 4 】

【表 8 - 3 4】

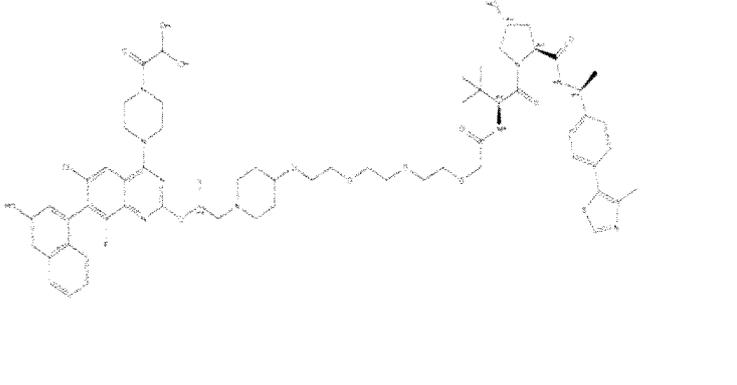
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 245 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 3 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

30

40

【 3 0 9 5 】

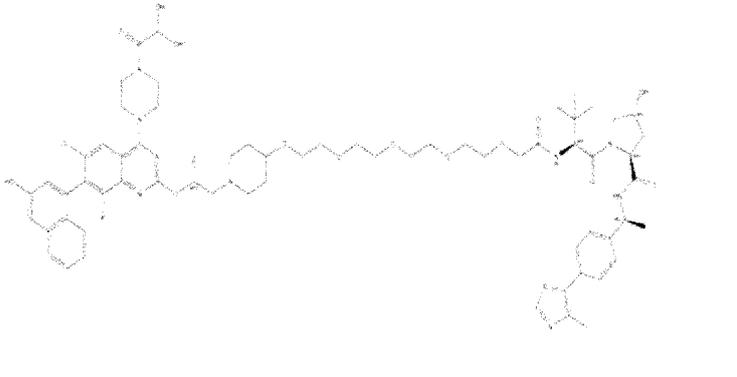
【表 8 - 3 5】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 246 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-14-(((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-4-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 0 9 6 】

【表 8 - 3 6】

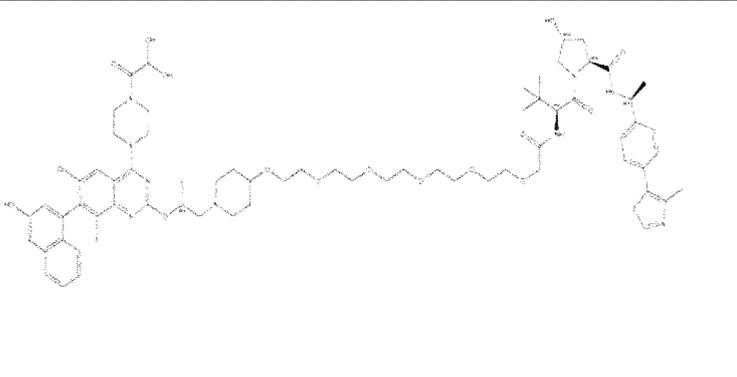
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 247 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-17-(((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 0 9 7 】

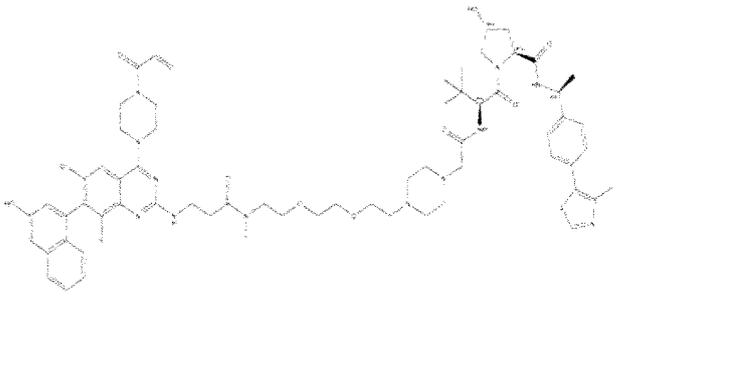
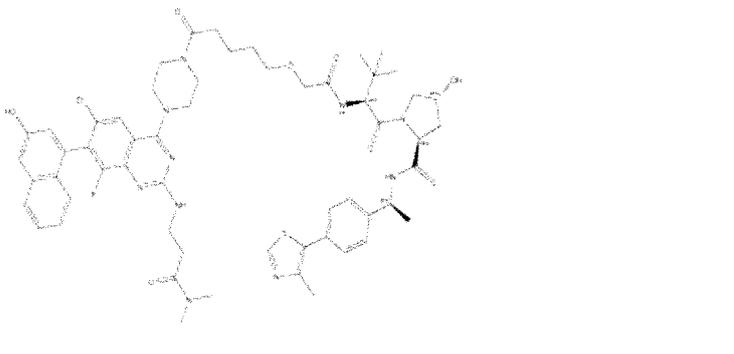
【表 8 - 3 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 248 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-20-(((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-4-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 0 9 8 】

【表 8 - 3 8】

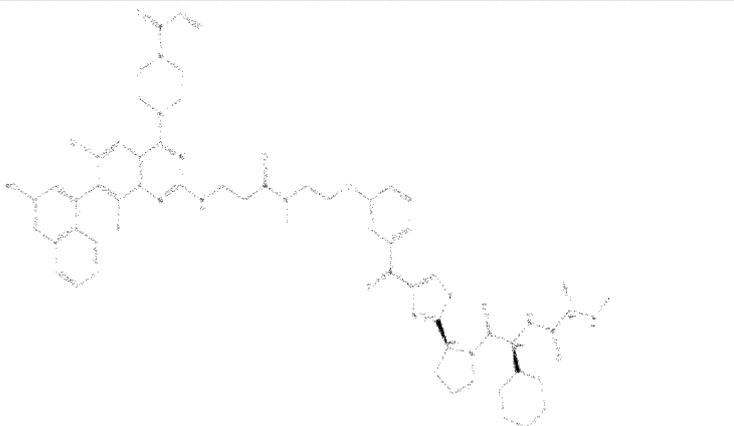
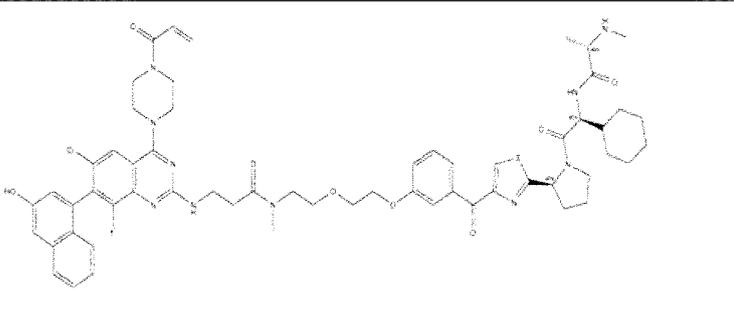
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 249 |   | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 3 |
| 254 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-クロロ-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>                 | 4 |

10

20

【 3 0 9 9】

【表 8 - 3 9】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 255 |  | <p>3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p>         | 5 |
| 256 |  | <p>3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p> | 5 |

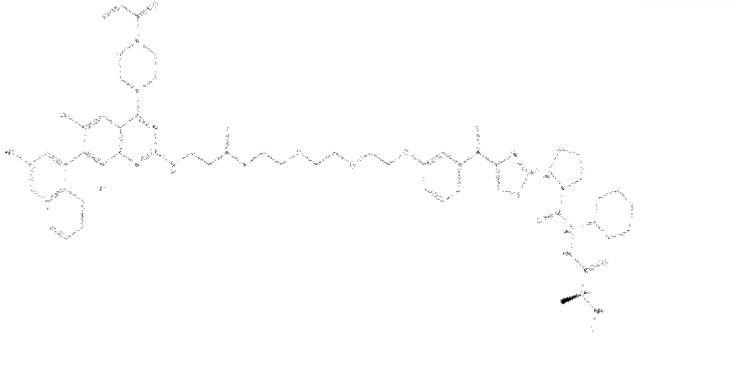
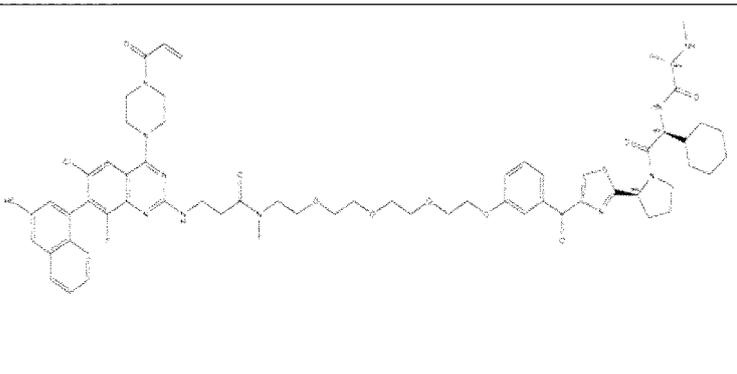
30

40

【 3 1 0 0】

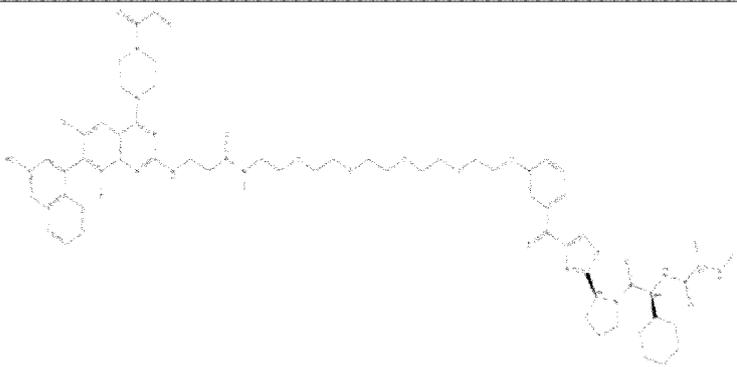
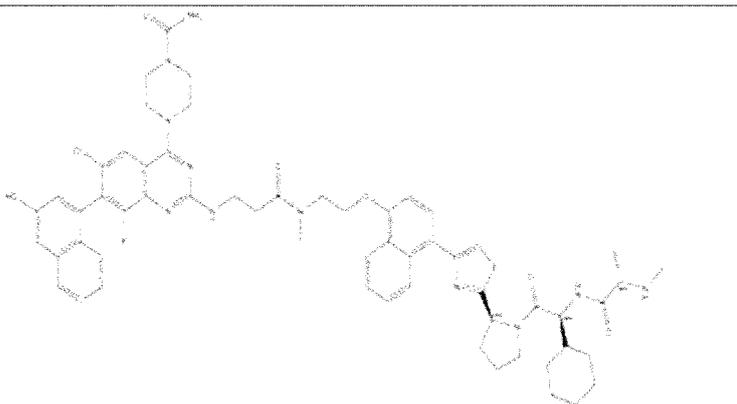
50

【表 8 - 4 0】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                 |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 257 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド    | 5 | 10 |
| 258 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-(3-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 20 |

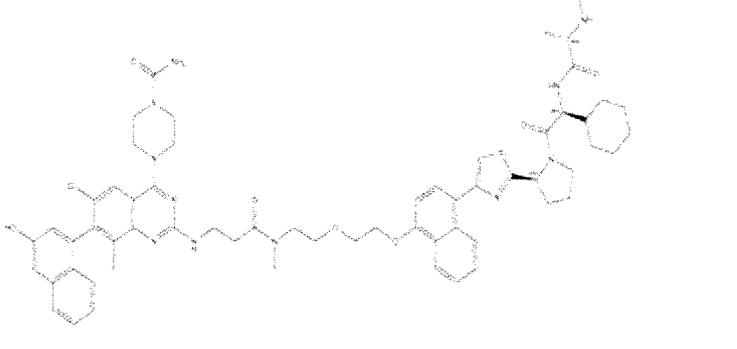
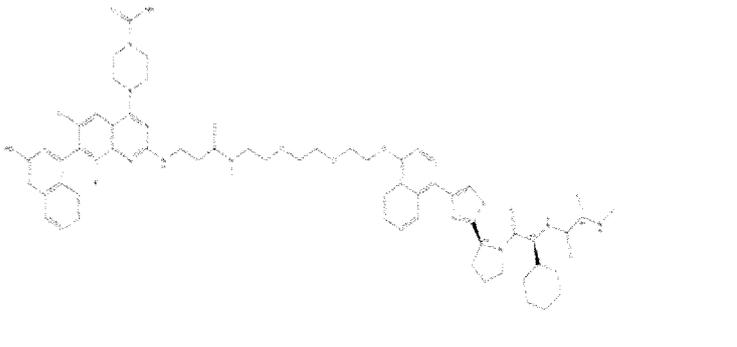
【 3 1 0 1】

【表 8 - 4 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                  |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 259 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-(3-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-カルボニル)フェノキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 30 |
| 260 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド           | 5 | 40 |

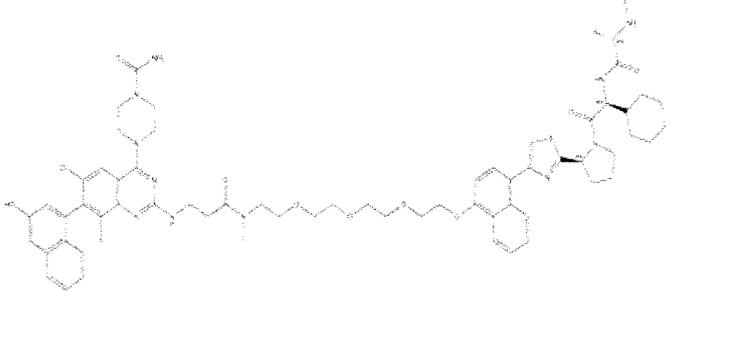
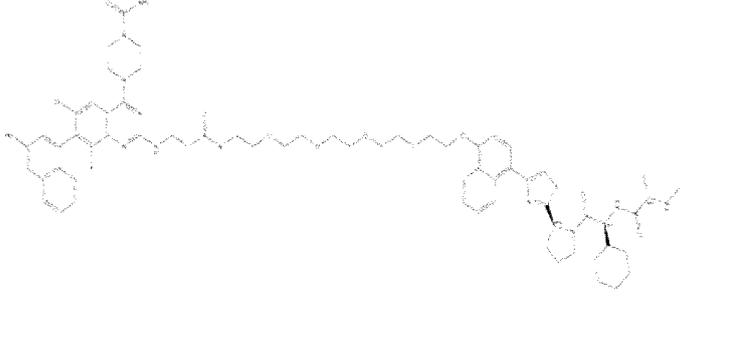
【 3 1 0 2】

【表 8 - 4 2】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 261 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 5 | 10 |
| 262 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 5 | 20 |

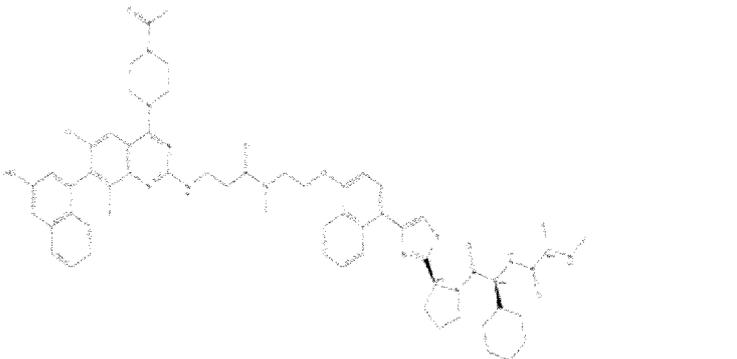
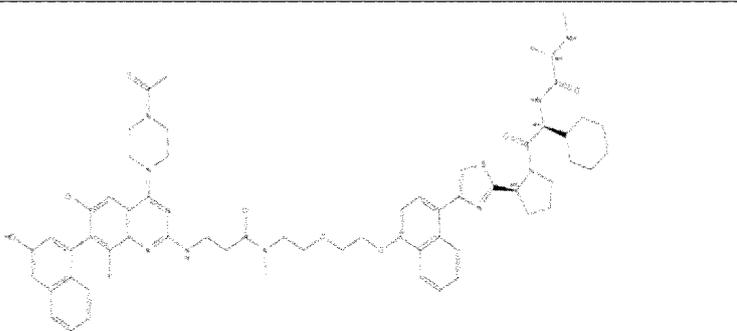
【 3 1 0 3 】

【表 8 - 4 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 263 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド     | 5 | 30 |
| 264 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 5 | 40 |

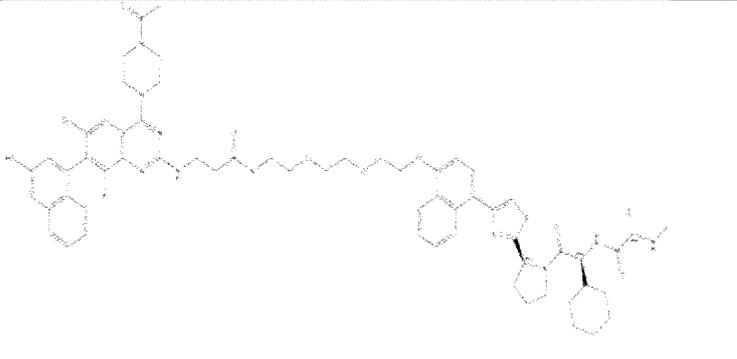
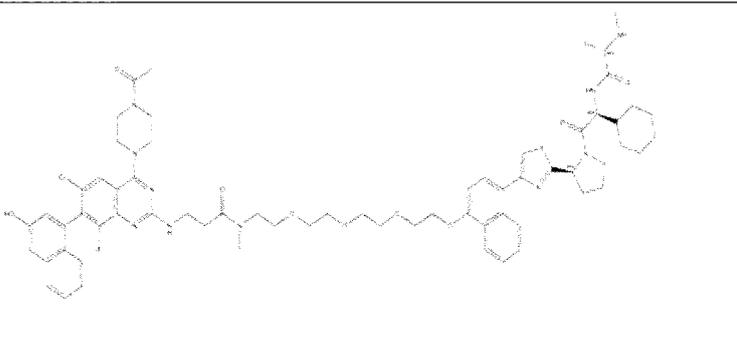
【 3 1 0 4 】

【表 8 - 4 4】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 265 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド      | 5 | 10 |
| 266 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 20 |

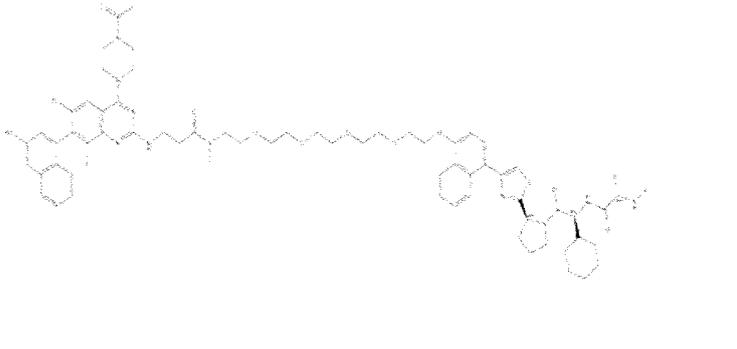
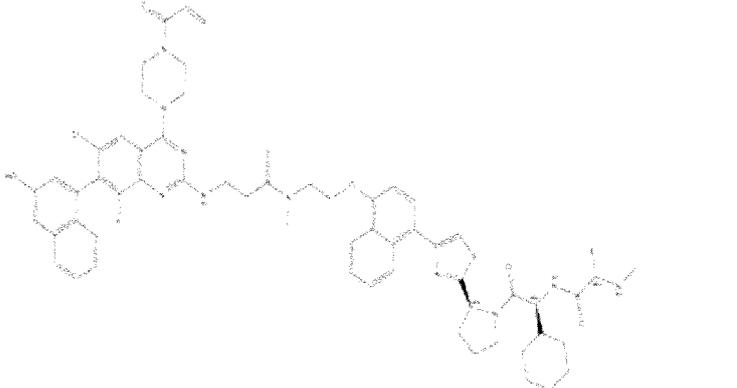
【 3 1 0 5 】

【表 8 - 4 5】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 267 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド    | 5 | 30 |
| 268 |  | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 40 |

【 3 1 0 6 】

【表 8 - 4 6】

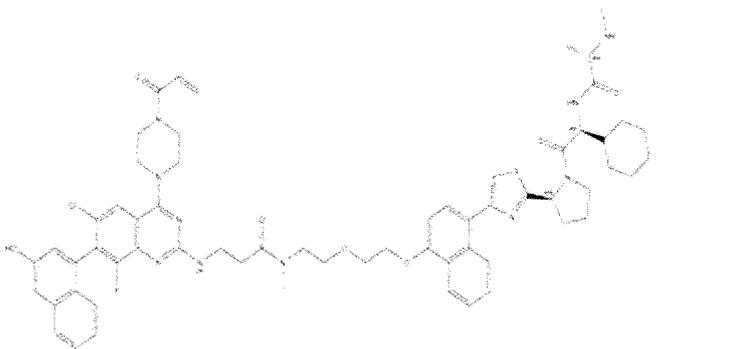
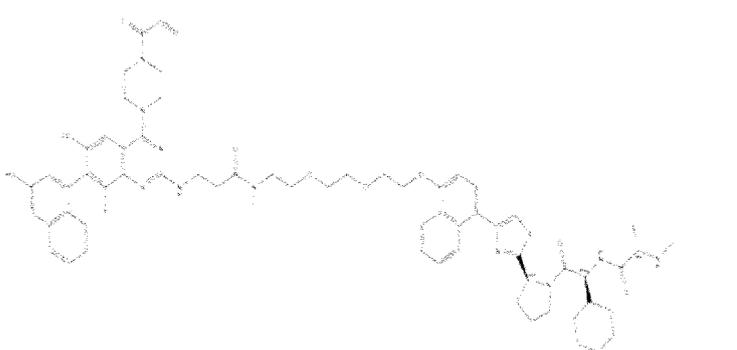
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 269 |   | 3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 5 |
| 270 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                   | 5 |

10

20

【 3 1 0 7 】

【表 8 - 4 7】

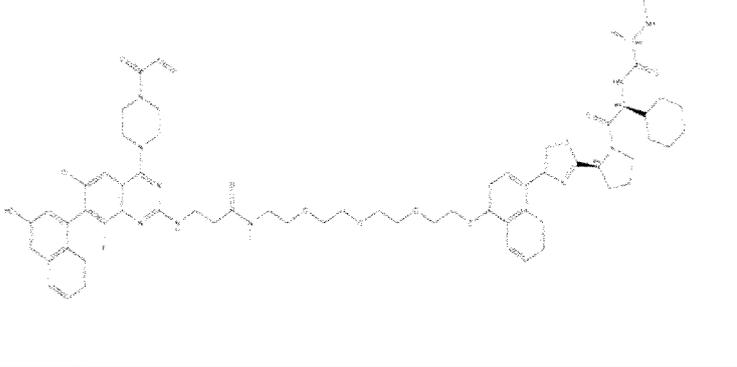
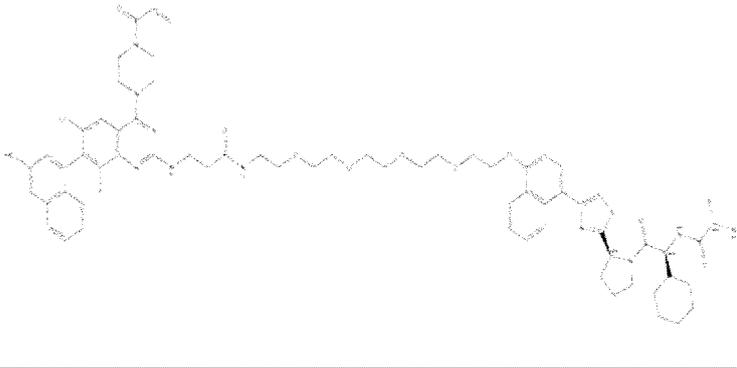
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 271 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 5 |
| 272 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 |

30

40

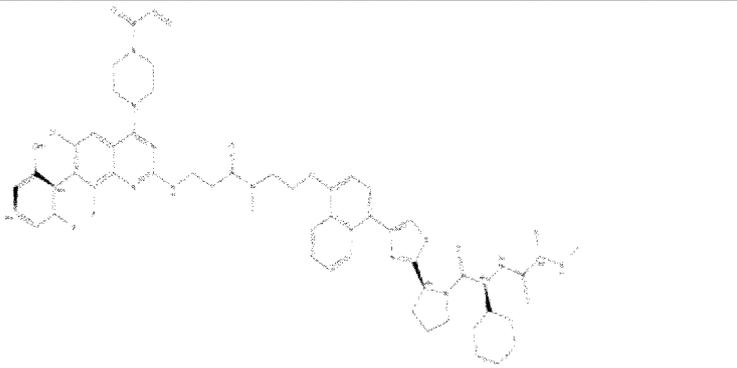
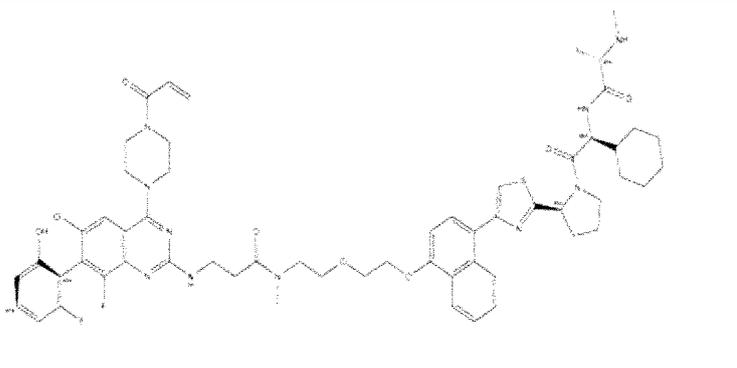
【 3 1 0 8 】

【表 8 - 4 8】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                         |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 273 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド     | 5 | 10 |
| 274 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 20 |

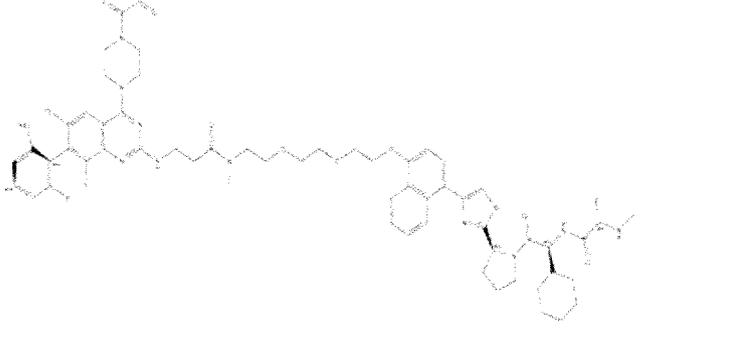
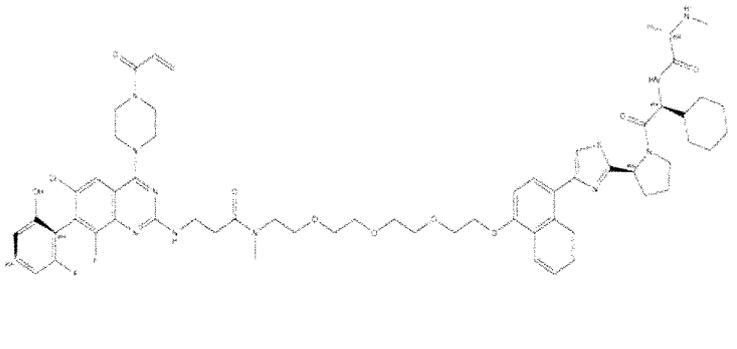
【 3 1 0 9 】

【表 8 - 4 9】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 275 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド      | 5 | 30 |
| 276 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 | 40 |

【 3 1 1 0 】

【表 8 - 5 0】

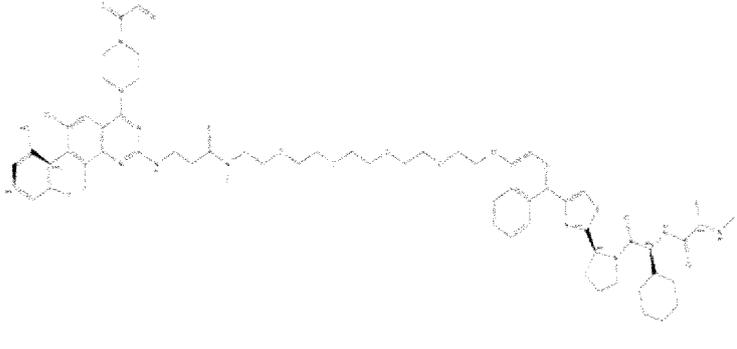
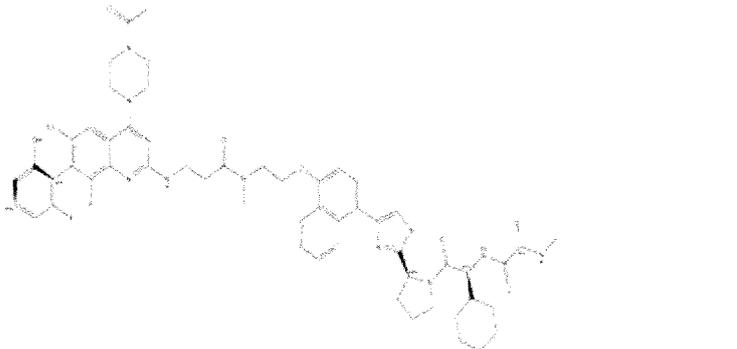
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 277 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド         | 5 |
| 278 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | 5 |

10

20

【 3 1 1 1】

【表 8 - 5 1】

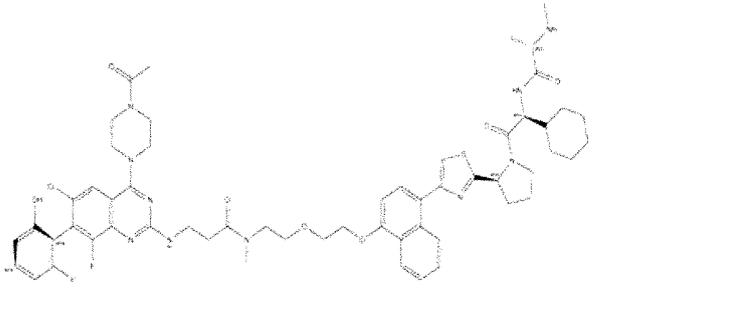
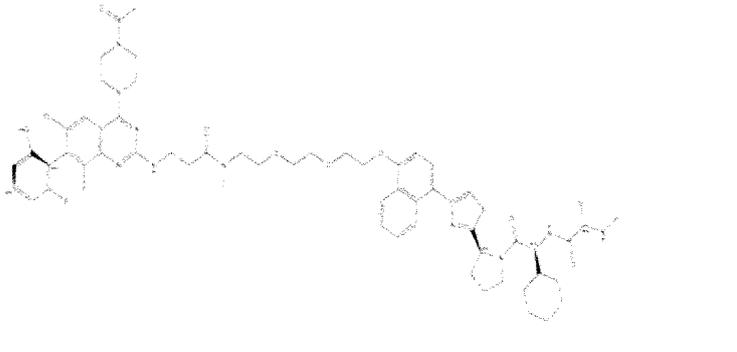
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 279 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド | 5 |
| 280 |  | 3-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                       | 5 |

30

40

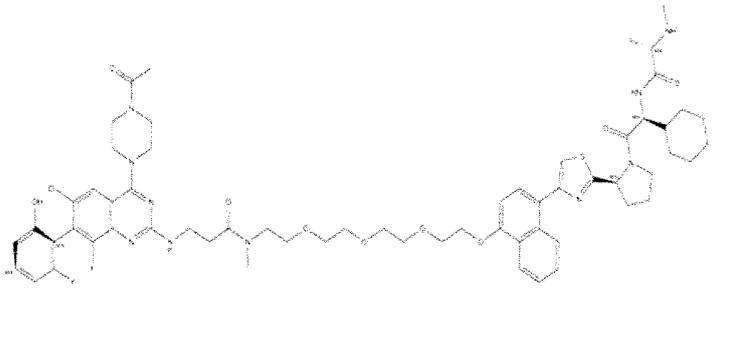
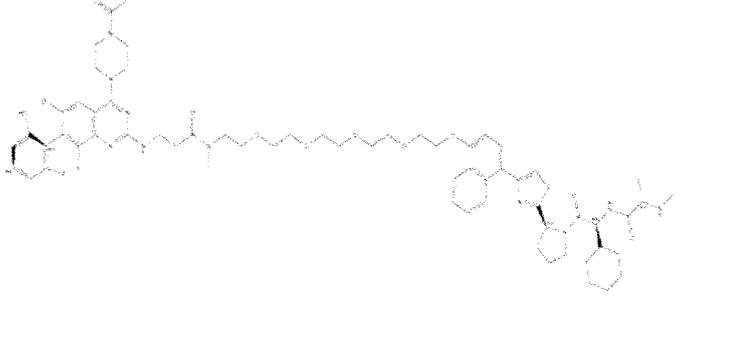
【 3 1 1 2】

【表 8 - 5 2】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                            |   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 281 |  | <p>3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p>      | 5 | 10 |
| 282 |  | <p>3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p> | 5 | 20 |

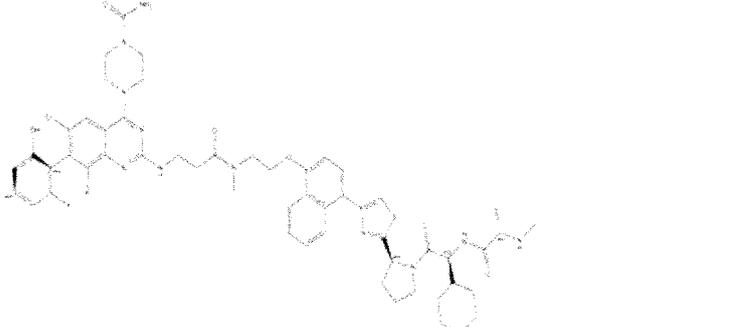
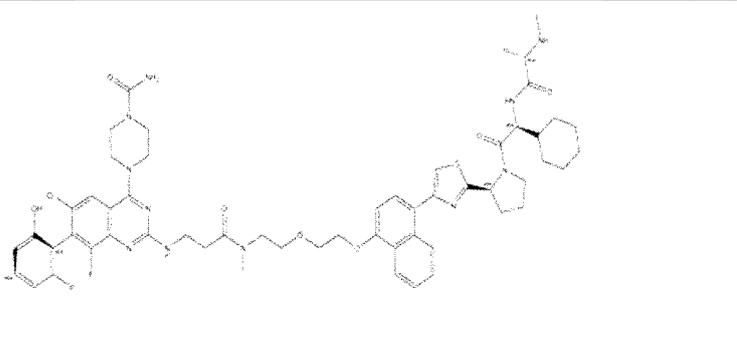
【 3 1 1 3 】

【表 8 - 5 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                   |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 283 |  | <p>3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-(2-(2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド</p>     | 5 | 30 |
| 284 |  | <p>3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(14-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-N-メチルプロパンアミド</p> | 5 | 40 |

【 3 1 1 4 】

【表 8 - 5 4】

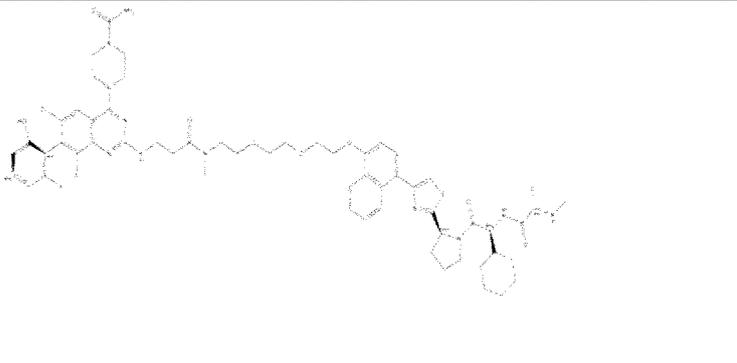
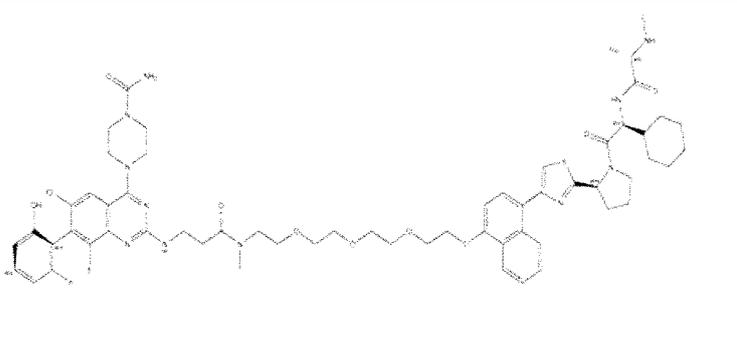
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 285 |  | 4-((S)-6-クロロ-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 5 |
| 286 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 5 |

10

20

【 3 1 1 5】

【表 8 - 5 5】

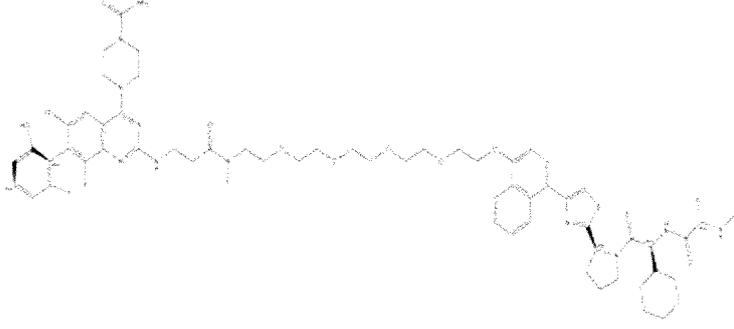
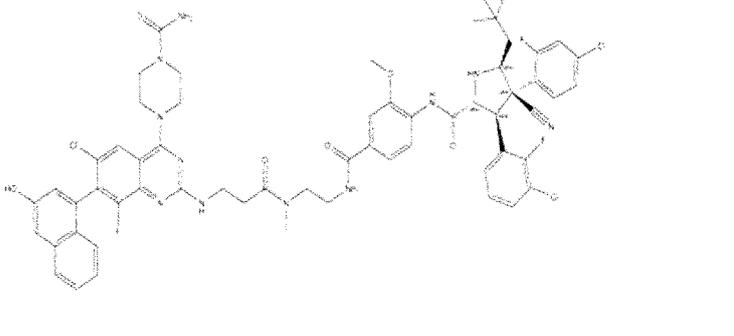
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 287 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-((2-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド    | 5 |
| 288 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-((4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 5 |

30

40

【 3 1 1 6】

【表 8 - 5 6】

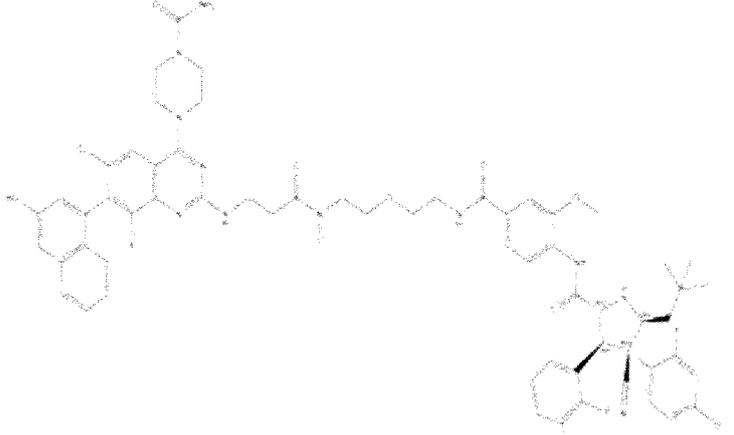
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 289 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((1-(4-(2-((S)-1-((S)-2-シクロヘキシル-2-((S)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド)アセチル)ピロリジン-2-イル)チアゾール-4-イル)ナフタレン-1-イル)オキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 5 |
| 290 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンズアミド)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p>                  | 6 |

10

20

【 3 1 1 7 】

【表 8 - 5 7】

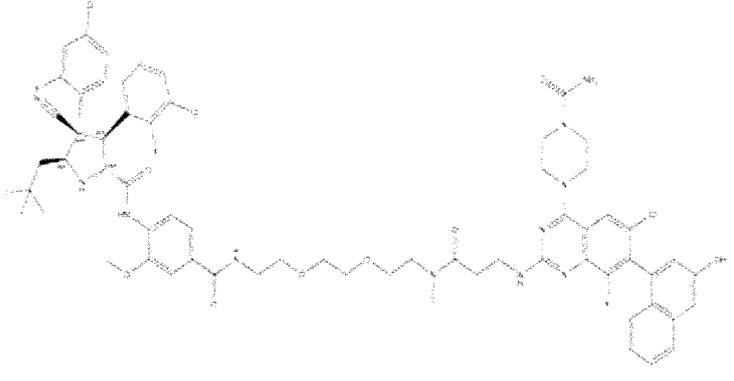
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 291 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンズアミド)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

30

40

【 3 1 1 8 】

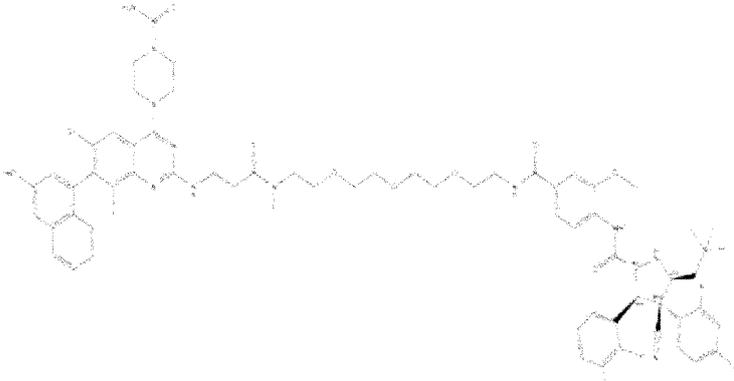
## 【表 8 - 5 8】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 292 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-11-メチル-1,12-ジオキソ-5,8-ジオキサ-2,11-ジアザテトラデカン-14-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

## 【 3 1 1 9 】

## 【表 8 - 5 9】

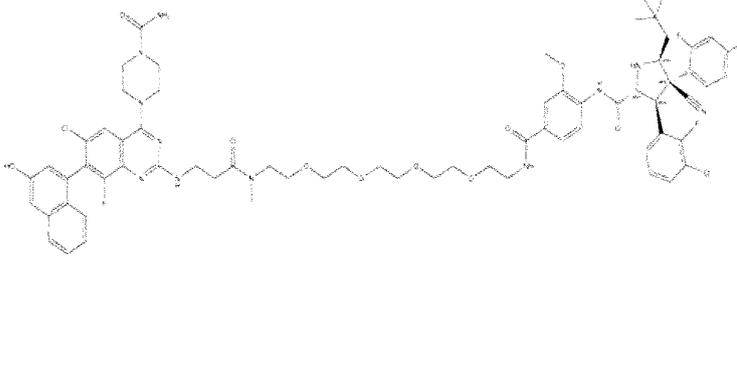
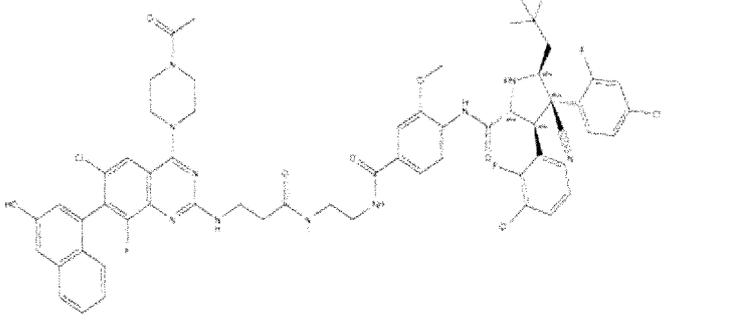
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 293 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-14-メチル-1,15-ジオキソ-5,8,11-トリオキサ-2,14-ジアザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

## 【 3 1 2 0 】

【表 8 - 6 0】

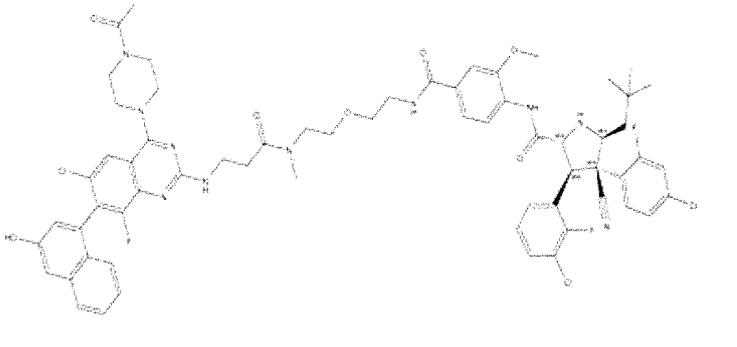
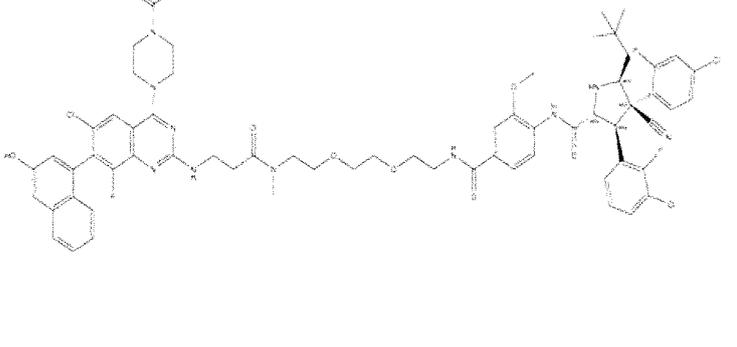
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 294 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-17-メチル-1,18-ジオキソ-5,8,11,14-テトラオキサ-2,17-ジアザイコサン-20-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 6 |
| 295 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド                        | 6 |

10

20

【 3 1 2 1】

【表 8 - 6 1】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 296 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド         | 6 |
| 297 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |

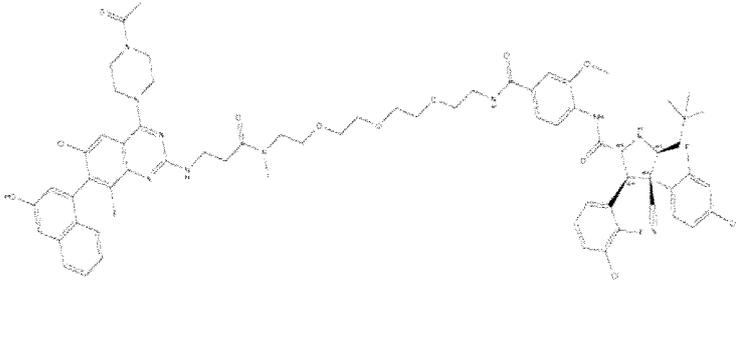
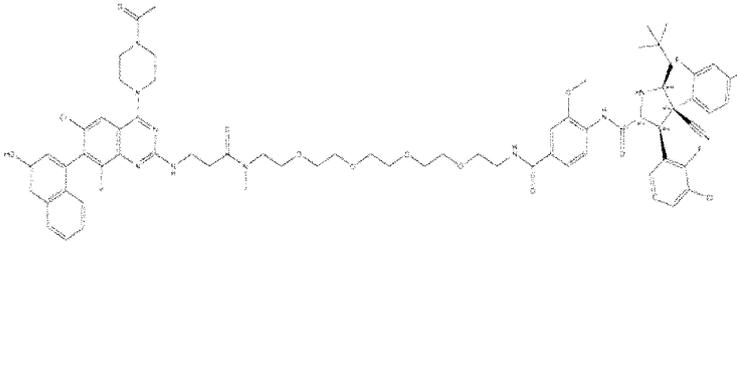
30

40

【 3 1 2 2】

50

【表 8 - 6 2】

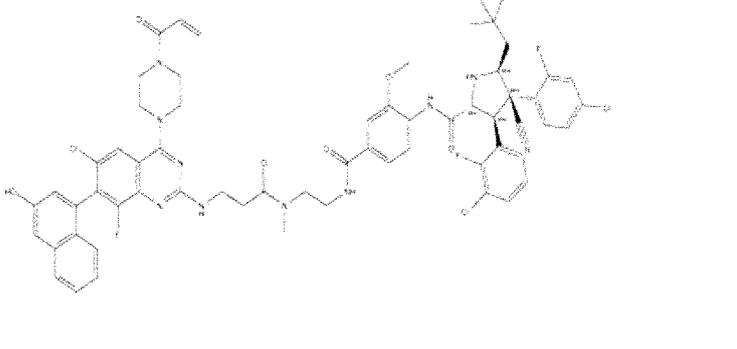
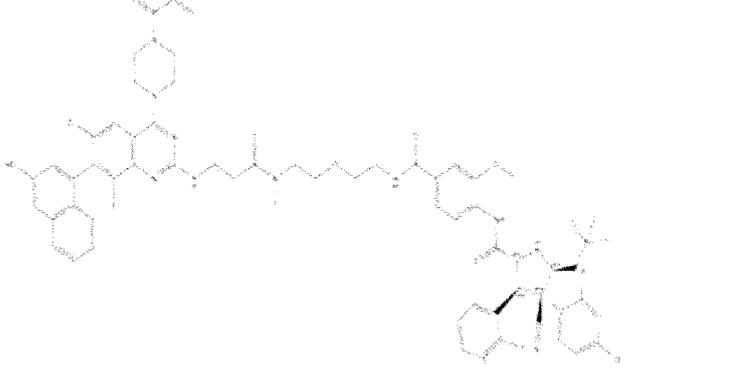
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 298 |   | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド     | 6 |
| 299 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |

10

20

【 3 1 2 3 】

【表 8 - 6 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                           |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 300 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド         | 6 |
| 301 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |

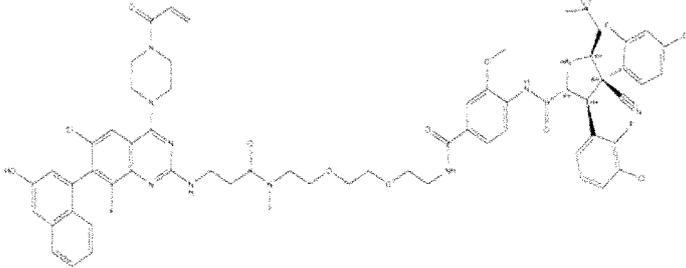
30

40

【 3 1 2 4 】

50

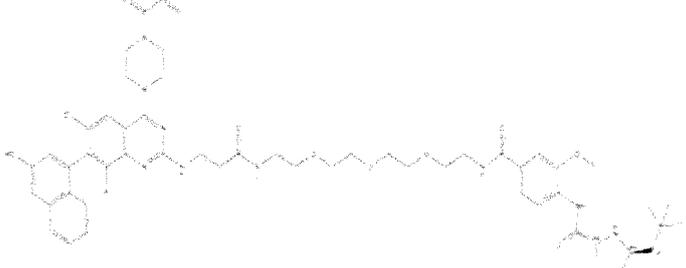
【表 8 - 6 4】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 302 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 2 5】

【表 8 - 6 5】

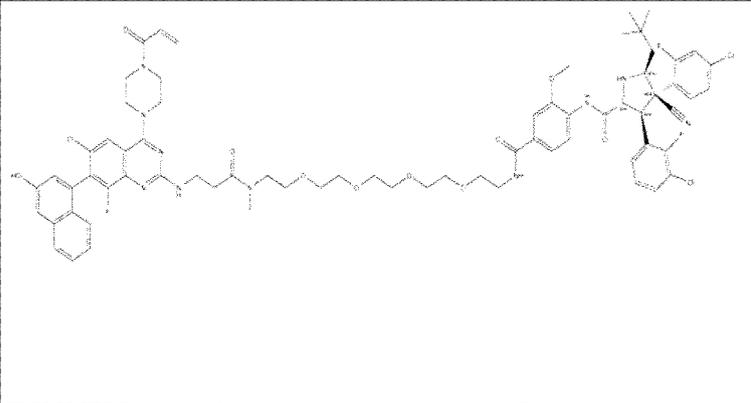
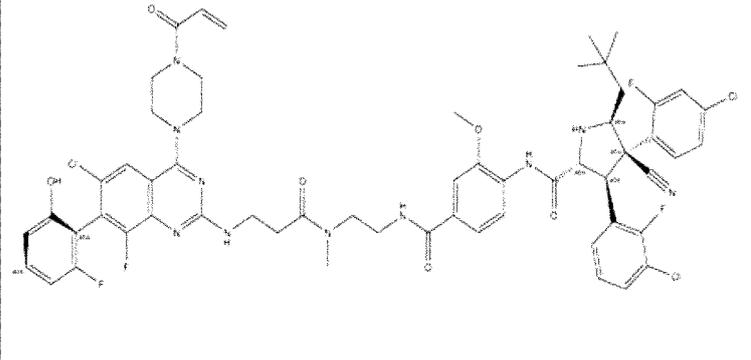
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 303 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 1 2 6】

【表 8 - 6 6】

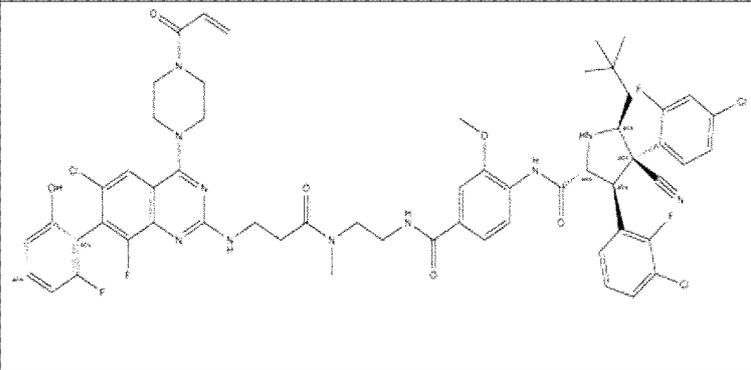
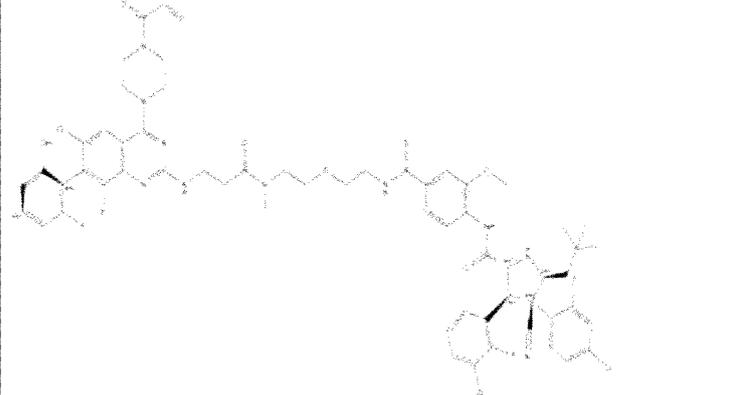
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 304 |   | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
| 305 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド                    | 6 |

10

20

【 3 1 2 7 】

【表 8 - 6 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 306 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド         | 6 |
| 307 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |

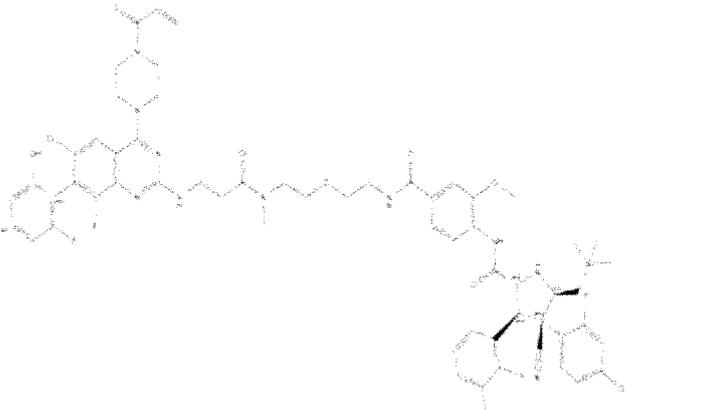
30

40

【 3 1 2 8 】

50

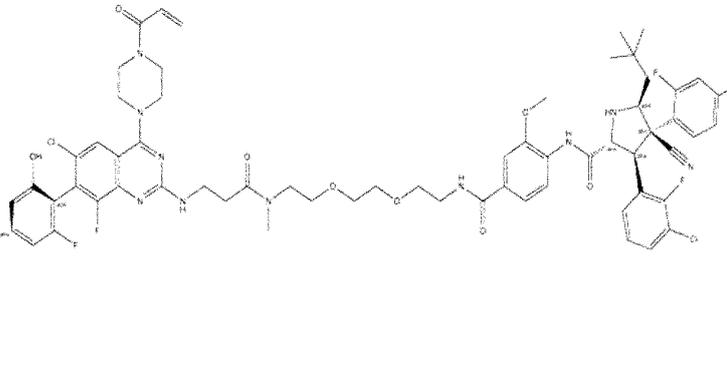
【表 8 - 6 8】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 308 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 2 9】

【表 8 - 6 9】

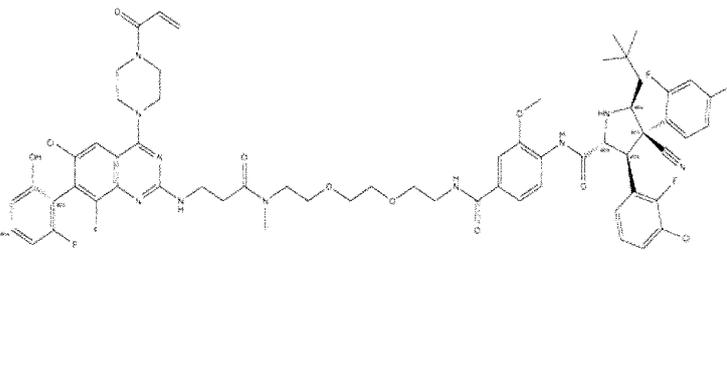
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 309 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 1 3 0】

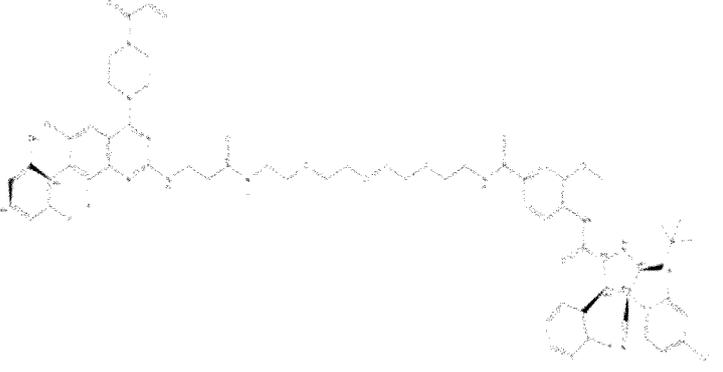
【表 8 - 7 0】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 310 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 1 3 1】

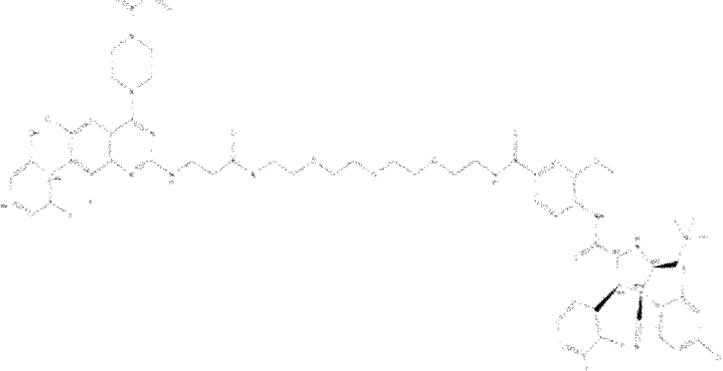
【表 8 - 7 1】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 311 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノズリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 3 2】

【表 8 - 7 2】

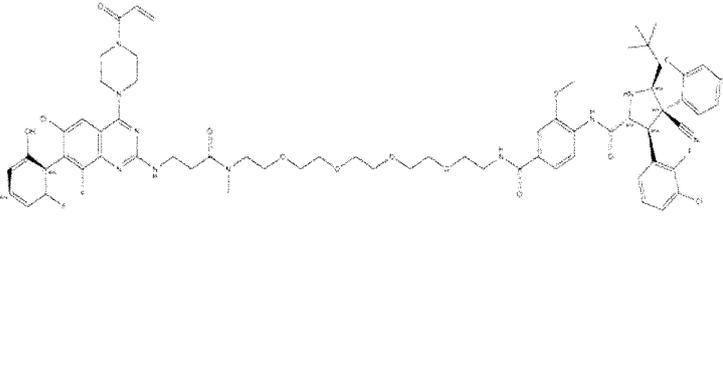
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 312 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノズリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 1 3 3】

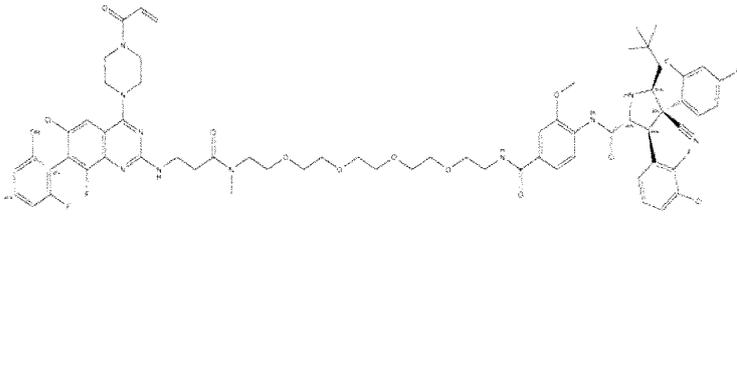
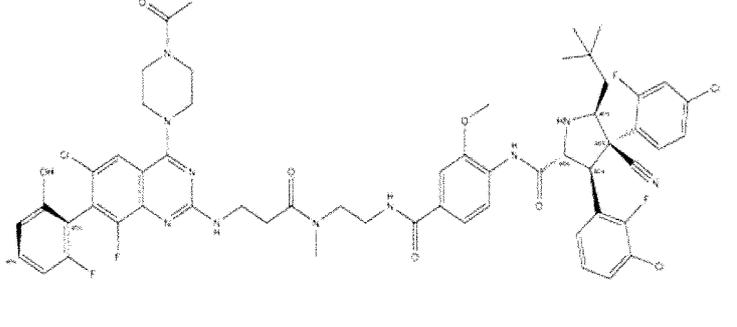
【表 8 - 7 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 313 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キノズリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 1 3 4】

【表 8 - 7 4】

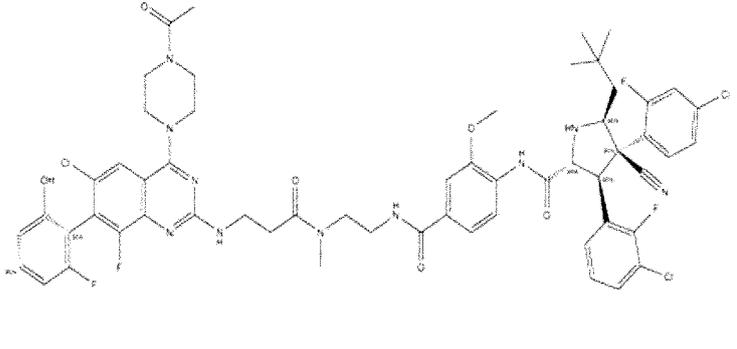
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 314 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
| 315 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド                          | 6 |

10

20

【 3 1 3 5 】

【表 8 - 7 5】

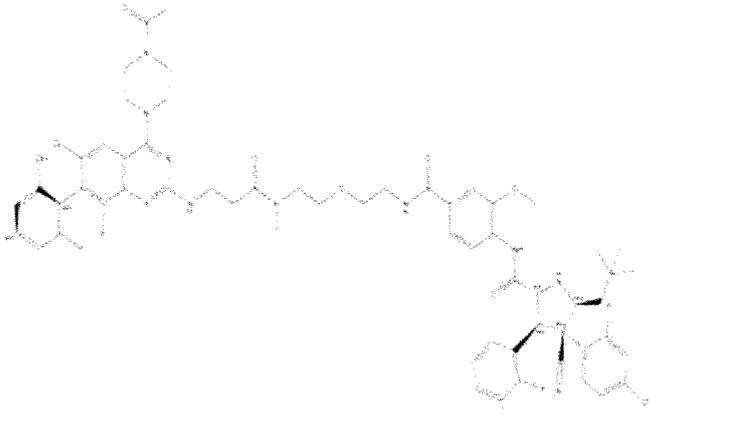
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 316 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

30

【 3 1 3 6 】

40

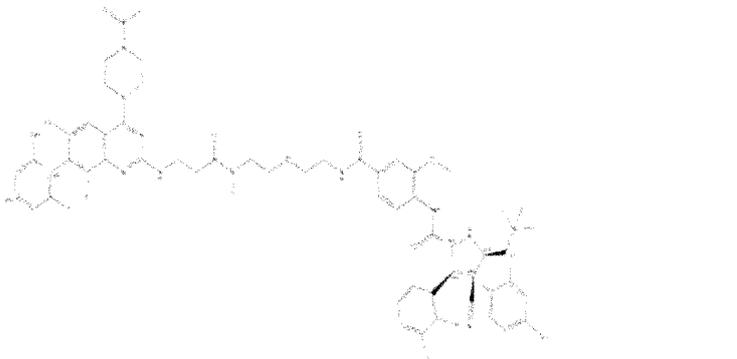
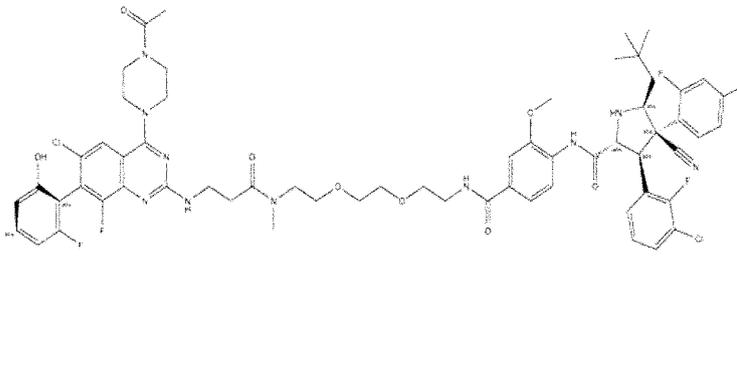
【表 8 - 7 6】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 317 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 3 7】

【表 8 - 7 7】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 318 |   | <p>((2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p>        | 6 |
| 319 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 6 |

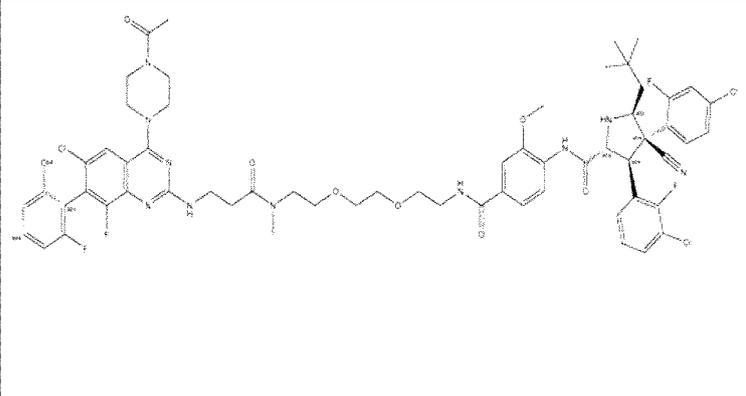
20

30

40

【 3 1 3 8】

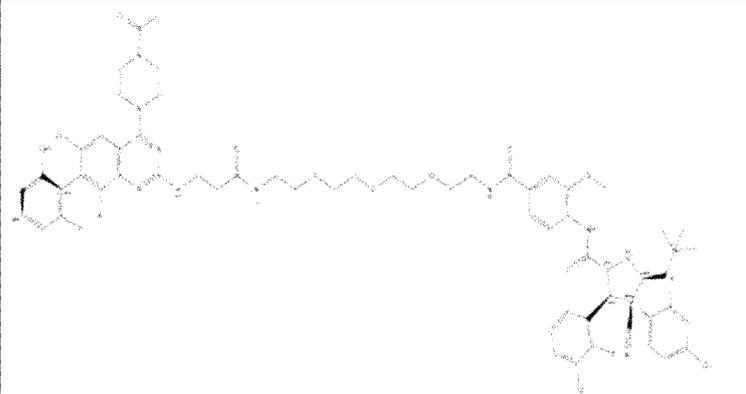
【表 8 - 7 8】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 320 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 3 9】

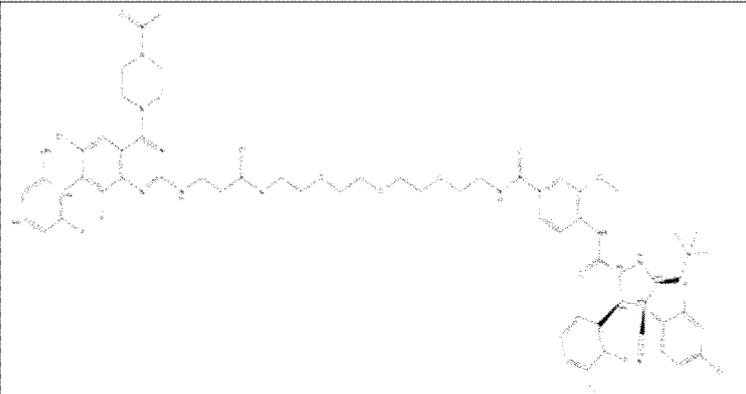
【表 8 - 7 9】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 321 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

【 3 1 4 0】

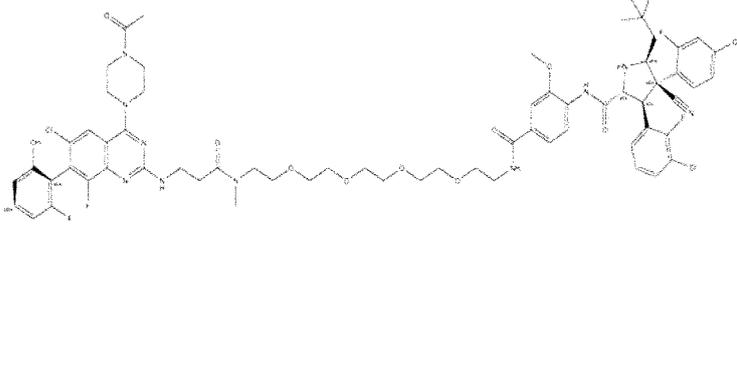
【表 8 - 8 0】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 322 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 1 4 1】

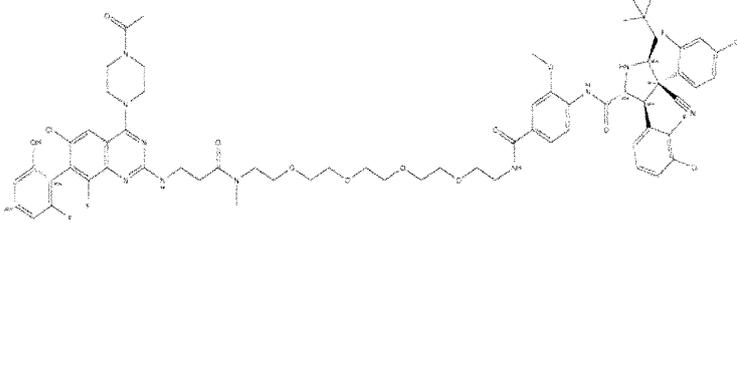
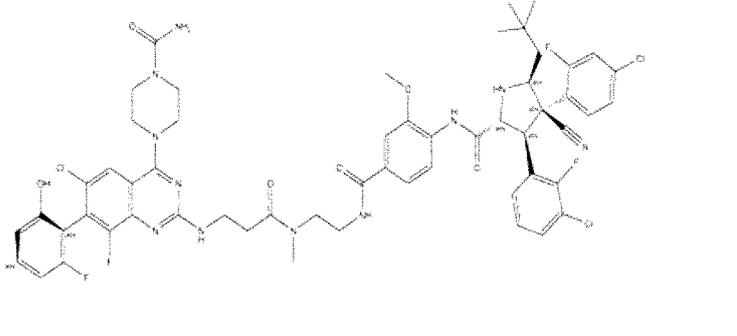
【表 8 - 8 1】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 323 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 4 2】

【表 8 - 8 2】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 324 |   | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-((R)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 6 |
| 325 |  | 4-(6-クロロ-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンズアミド)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                         | 6 |

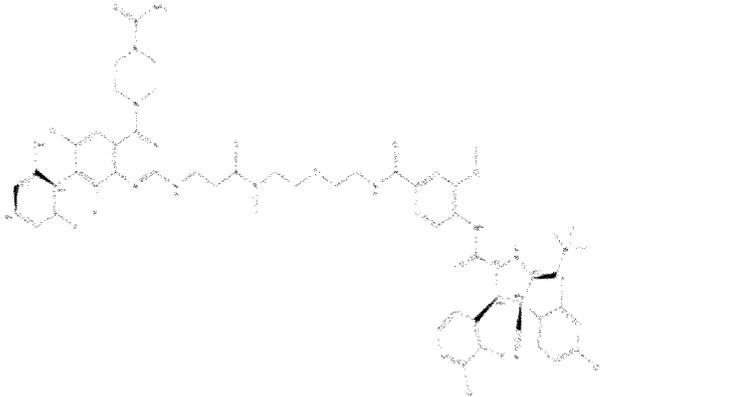
20

30

【 3 1 4 3】

40

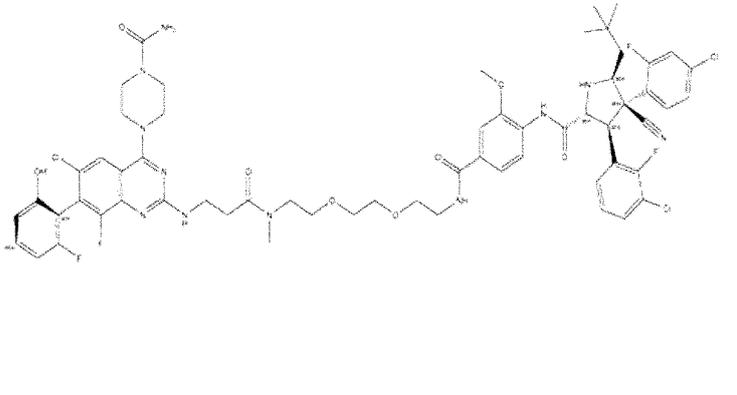
【表 8 - 8 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 326 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((3-((2-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシベンズアミド)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 4 4 】

【表 8 - 8 4】

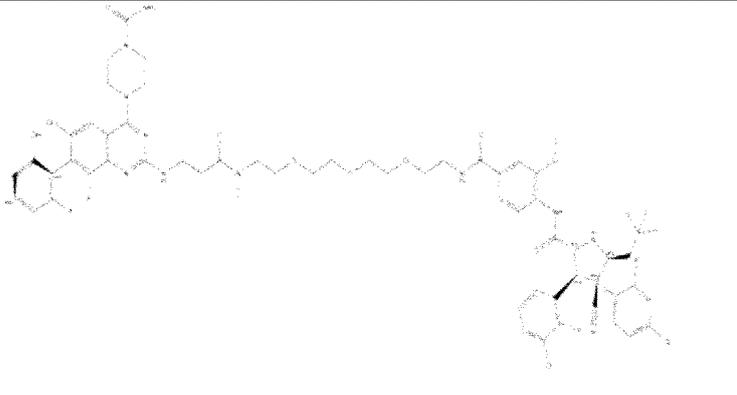
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 327 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-11-メチル-1,12-ジオキソ-5,8-ジオキサ-2,11-ジアザテトラデカン-14-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 1 4 5 】

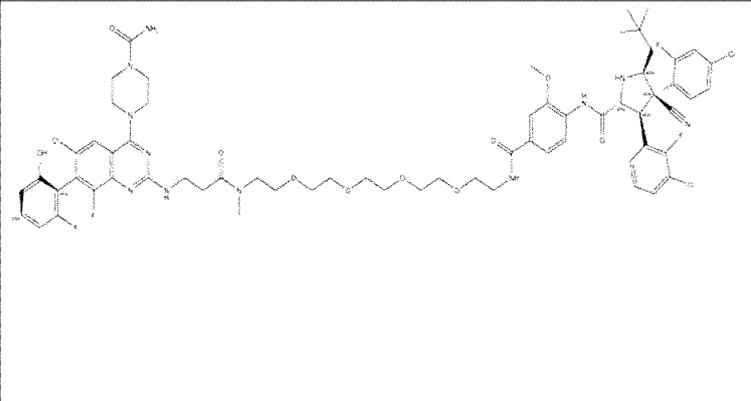
【表 8 - 8 5】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 328 |  | <p>4-(6-クロロ-2-((1-(4-((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-メトキシフェニル)-14-メチル-1,15-ジオキソ-5,8,11-トリオキサ-2,14-ジアザヘプタデカン-17-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 6 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 1 4 6 】

## 【表 8 - 8 6】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 329 |  | 4-(6-クロロ-2-((1-(4-<br>((2R,3S,4R,5S)-3-(3-クロロ-2-フル<br>オロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フル<br>オロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペ<br>ンチルピロリジン-2-カルボキサ<br>ミド)-3-メトキシフェニル)-17-メ<br>チル-1,18-ジオキソ-5,8,11,14-テト<br>ラオキサ-2,17-ジアザイコサン-<br>20-イル)アミノ)-8-フルオロ-7-<br>((S)-2-フルオロ-6-ヒドロキシフェ<br>ニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジ<br>ン-1-カルボキサミド | 6 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

## 【 3 1 4 7】

## 【表 9 - 1】

表9. 表8の化合物のデータ

| 実施<br>例番<br>号 | MH+(1)  | MH+(2)  | NMR 転写産物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 合成スキ<br>ーム | Mol 重量  |
|---------------|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|---------|
| 181           | 1080.8  | 1082.8  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ0.89(s, 9H), 1.33~1.40(m, 6H), 1.77(s, 1H), 1.96~2.07(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.68(m, 2H), 2.85(s, 1H), 3.06(s, 1H), 3.42(s, 1H), 3.49~3.65(m, 12H), 3.73(s, 1H), 3.88~3.99(m, 2H), 4.27(s, 1H), 4.52(m, 2H), 4.87(t, J=7.0Hz, 1H), 5.12(d, J=3.2Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 7.01~7.36(m, 8H), 7.37~7.46(m, 3H), 7.79(d, J=8.4Hz, 2H), 8.41(s, 1H), 8.98(s, 1H), 9.97(s, 1H)。 | 3          | 1080.68 |
| 182           | 1124.84 | 1126.84 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ0.84~0.91(m, 9H), 1.24(s, 3H), 1.35(d, J=6.8Hz, 4H), 1.74~1.80(m, 1H), 2.01~2.06(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.61~2.69(m, 2H), 2.84(s, 1H), 3.03(s, 1H), 3.40~3.78(m, 19H), 3.86~3.94(m, 2H), 4.21~4.28(m, 1H), 4.42~4.54(m, 2H), 4.88~4.91(m, 1H), 5.13(s, 1H), 6.09(s, 1H), 7.04(s, 1H), 7.22~7.42(m, 9H), 7.78~7.80(m, 2H), 8.41~8.43(m, 1H), 8.98(s, 1H), 9.97(s, 1H)。  | 3          | 1124.73 |
| 183           | 1168.88 | 1170.88 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ0.92(s, 9H), 1.17~1.26(m, 3H), 1.31~1.39(m, 3H), 1.74~1.81(m, 1H), 1.99~2.07(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.57~2.70(m, 2H), 2.74~2.92(m, 2H), 3.01(s, 1H), 3.39~3.62(m, 20H), 3.86~3.98(m, 2H), 4.22~4.34(m, 1H), 4.42~4.58(m, 2H), 4.84~4.94(m, 2H), 5.12(s, 1H), 6.08(s, 2H), 7.04~7.43(m, 11H), 7.73~7.86(m, 2H), 8.42(d, J=7.6Hz, 1H), 8.97(s, 1H), 9.97(s, 1H)。         | 3          | 1168.78 |

20

30

## 【 3 1 4 8】

40

【表 9 - 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 184 | 1212.91 | 1214.91 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 0.924(s, 9H), 1.32~1.48(m, 3H), 1.72~1.82(m, 1H), 1.98~2.10(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.58~2.71(m, 2H), 2.75~2.84(m, 2H), 3.00(s, 2H), 3.38~3.70(m, 27H), 3.88~3.98(m, 2H), 4.24~4.30(m, 1H), 4.44(t, J=8.2Hz, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.82~4.94(m, 1H), 5.12(brs, 1H), 6.09(s, 2H), 7.00~7.16(m, 2H), 7.20~7.30(m, 3H), 7.32~7.38(m, 3H), 7.40~7.46(m, 3H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H), 8.43(d, J=7.6Hz, 1H), 8.98(s, 1H), 9.99(s, 1H)。                    | 3 | 1212.83 |
| 185 | 1256.95 | 1258.95 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 0.93(s, 9H), 1.37(d, J=7.2Hz, 3H), 1.74~1.80(m, 1H), 2.02~2.07(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.62~2.67(m, 2H), 2.82(m, 1H), 3.01(s, 1H), 3.17(s, 1H), 3.36~3.66(m, 30H), 3.95(s, 2H), 4.28(s, 1H), 4.42~4.46(m, 1H), 4.53~4.55(m, 1H), 4.88~4.92(m, 1H), 5.12~5.13(m, 1H), 6.09(s, 2H), 7.03~7.05(m, 2H), 7.16(s, 1H), 7.22~7.23(m, 2H), 7.27~7.29(m, 2H), 7.35~7.37(m, 3H), 7.42~7.45(m, 3H), 7.78~7.80(m, 2H), 8.42~8.44(m, 1H), 8.98(s, 1H), 9.99(s, 1H)。 | 3 | 1256.89 |
| 186 | 1093.71 | 1095.71 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.83~8.34(m, 1H), 8.21(s, 1H), 7.84~7.73(m, 2H), 7.41(br d, J=8.2Hz, 3H), 7.37~7.19(m, 7H), 7.16~7.00(m, 2H), 5.12(br s, 1H), 4.95~4.84(m, 1H), 4.62~4.41(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 3.93(br s, 3H), 3.74~3.53(m, 10H), 3.07(s, 2H), 2.86(s, 2H), 2.79~2.64(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.38(br d, J=7.4Hz, 2H), 2.02(br d, J=9.5Hz, 1H), 1.77(br s, 1H), 1.34(br t, J=5.8Hz, 3H), 1.03(t, J=7.4Hz, 3H), 0.89(br s, 9H)。                         | 3 | 1093.71 |

10

20

【 3 1 4 9 】

【表 9 - 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 187 | 1137.74 | 1139.74 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.00(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.46(br s, 1H), 7.83~7.76(m, 2H), 7.46~7.32(m, 6H), 7.30~7.19(m, 3H), 7.12~7.01(m, 2H), 5.15(d, J=3.3Hz, 1H), 4.89(br t, J=7.0Hz, 1H), 4.54(br d, J=9.0Hz, 1H), 4.44(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.90(m, 2H), 3.69~3.47(m, 20H), 3.03~2.76(m, 3H), 2.74~2.58(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.41~2.33(m, 2H), 2.13~1.97(m, 1H), 1.83~1.70(m, 1H), 1.35(br d, J=6.9Hz, 3H), 1.05~0.95(m, 3H), 0.90(s, 9H)。                                       | 3 | 1137.77 |
| 188 | 1181.8  | 1183.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.99(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.42~8.46(m, 1H), 7.76~7.84(m, 2H), 7.41~7.46(m, 3H), 7.34~7.39(m, 3H), 7.26~7.28(m, 1H), 7.21~7.24(m, 2H), 7.03~7.16(m, 2H), 5.12~5.15(m, 1H), 4.86~4.94(m, 1H), 4.52~4.57(m, 1H), 4.41~4.48(m, 1H), 4.26~4.31(m, 1H), 3.91~3.96(m, 2H), 3.40~3.83(m, 25H), 2.76~3.06(m, 3H), 2.59~2.66(m, 1H), 2.45~3.47(m, 3H), 2.36~2.42(m, 2H), 2.00~2.10(m, 1H), 1.71~1.84(m, 1H), 1.34~1.48(m, 3H), 1.03(t, J=7.6Hz, 3H), 0.93(s, 9H)。                  | 3 | 1181.82 |
| 189 | 1225.81 | 1227.81 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.65~9.52(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.43(br d, J=7.8Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.86~7.71(m, 2H), 7.48~7.33(m, 6H), 7.29~7.00(m, 5H), 5.33~4.97(m, 1H), 4.89(br t, J=7.1Hz, 1H), 4.53(br d, J=9.7Hz, 1H), 4.44(t, J=8.1Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.00~3.86(m, 2H), 3.69(br s, 8H), 3.61~3.46(m, 18H), 3.02~2.77(m, 3H), 2.70~2.58(m, 2H), 2.43~2.43(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.42~2.14(m, 3H), 2.10~1.94(m, 1H), 1.84~1.71(m, 1H), 1.49~1.32(m, 3H), 1.02(t, J=7.3Hz, 3H), 0.92(s, 9H)。 | 3 | 1225.87 |

30

40

【 3 1 5 0 】

【表 9 - 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 190 | 1269.8  | 1271.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.00(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.44(d, J=7.6Hz, 1H), 7.88~7.70(m, 2H), 7.49~7.33(m, 6H), 7.25(dd, J=3.2, 19.6Hz, 3H), 7.17~6.99(m, 2H), 5.13(d, J=3.6Hz, 1H), 4.96~4.83(m, 1H), 4.55(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.33~4.21(m, 1H), 3.98~3.89(m, 2H), 3.70(br s, 6H), 3.63~3.39(m, 26H), 3.06~2.77(m, 3H), 2.71~2.57(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.42~2.31(m, 2H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.78(ddd, J=4.8, 8.8, 12.9Hz, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H), 1.03(t, J=7.2Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。                             | 3 | 1269.93 |
| 191 | 1091.69 | 1093.69 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.99(s, 1H), 8.86~8.40(m, 1H), 8.29(s, 1H), 7.79(br d, J=7.0Hz, 2H), 7.47~7.38(m, 3H), 7.34(br d, J=8.1Hz, 3H), 7.29~7.17(m, 4H), 7.15~7.01(m, 2H), 6.85(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.77~5.71(m, 1H), 4.95~4.85(m, 1H), 4.62~4.39(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 3.87~3.34(m, 18H), 3.13~2.83(m, 4H), 2.67(br dd, J=1.8, 3.7Hz, 2H), 2.47~2.44(m, 3H), 2.07~1.96(m, 1H), 1.77(br s, 1H), 1.37~1.30(m, 3H), 0.99~0.78(m, 9H)。                                                            | 3 | 1091.70 |
| 192 | 1135.71 | 1137.72 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.45(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.79(br d, J=6.2Hz, 2H), 7.46~7.31(m, 6H), 7.27(br d, J=2.2Hz, 1H), 7.22(br d, J=2.3Hz, 2H), 7.13(br s, 1H), 7.04(d, J=2.2Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.2, 16.8Hz, 1H), 5.77~5.71(m, 1H), 5.02~4.84(m, 1H), 4.54(br d, J=9.5Hz, 1H), 4.44(br t, J=8.1Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.03~3.71(m, 12H), 3.63~3.54(m, 9H), 3.02~2.84(m, 3H), 2.70~2.60(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.13~2.00(m, 1H), 1.78~1.75(m, 1H), 1.48~1.30(m, 3H), 0.95~0.87(m, 9H)。 | 3 | 1135.75 |

10

20

【 3 1 5 1】

【表 9 - 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 193 | 1179.75 | 1181.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.11(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.44(d, J=7.6Hz, 1H), 8.19~7.98(m, 2H), 7.84(d, J=8.8Hz, 1H), 7.50~7.30(m, 8H), 7.29~7.20(m, 2H), 7.09(d, J=2.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=10.8, 16.4Hz, 1H), 6.21(br d, J=18.4Hz, 1H), 5.78(br d, J=12.4Hz, 1H), 4.93~4.88(m, 1H), 4.56(br s, 1H), 4.47~4.42(m, 1H), 4.28(br s, 2H), 3.98~3.71(m, 10H), 3.62~3.49(m, 14H), 3.04~2.86(m, 3H), 2.75(br s, 1H), 2.68(br d, J=4.0Hz, 1H), 2.45(s, 3H), 2.14~1.98(m, 1H), 1.83~1.69(m, 1H), 1.49~1.28(m, 3H), 0.94(s, 9H)。                                                                               | 3 | 1179.80 |
| 194 | 1223.8  | 1225.8  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.02(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(br d, J=7.7Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 7.84~7.76(m, 2H), 7.49~7.33(m, 6H), 7.28~7.10(m, 4H), 7.03(d, J=2.2Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.26~6.11(m, 1H), 5.81~5.67(m, 1H), 5.14(br s, 1H), 4.89(br t, J=7.2Hz, 1H), 4.53(d, J=9.5Hz, 1H), 4.43(t, J=8.0Hz, 1H), 4.27(br s, 1H), 3.99~3.88(m, 2H), 3.86~3.65(m, 7H), 3.62~3.60(m, 1H), 3.61~3.40(m, 21H), 3.03~2.77(m, 1H), 3.03~2.77(m, 1H), 3.03~2.77(m, 1H), 2.61(br s, 1H), 2.44(s, 3H), 2.10~1.98(m, 1H), 1.81~1.70(m, 1H), 1.48~1.31(m, 3H), 0.96~0.88(m, 1H), 0.92(s, 8H)。 | 3 | 1223.86 |
| 195 | 1223.94 | 1225.94 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.44(d, J=7.6Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.79(br d, J=5.4Hz, 2H), 7.46~7.40(m, 3H), 7.36(br d, J=7.9Hz, 3H), 7.27(d, J=2.2Hz, 1H), 7.22(d, J=3.7Hz, 2H), 7.14(br s, 1H), 7.04(d, J=2.0Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.20(s, 1H), 5.78~5.71(m, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.90(br t, J=7.3Hz, 1H), 4.58~4.38(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.86~3.64(m, 8H), 3.63~3.47(m, 20H), 3.01(s, 2H), 2.82(br s, 1H), 2.70~2.58(m, 1H), 2.45(s, 5H), 2.09~1.99(m, 1H), 1.77(s, 1H), 1.36(br d, J=5.9Hz, 3H), 0.92(s, 10H)。                                       | 3 | 1223.86 |

30

40

【 3 1 5 2】

【表 9 - 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 196 | 1223.94 | 1225.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.43(d, J=7.8Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.80(br d, J=5.7Hz, 2H), 7.47~7.40(m, 3H), 7.36(d, J=8.4Hz, 3H), 7.27(d, J=2.1Hz, 1H), 7.22(d, J=3.7Hz, 2H), 7.14(br s, 1H), 7.04(d, J=2.2Hz, 1H), 6.85(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.4, 16.6Hz, 1H), 5.80~5.69(m, 1H), 5.14(br s, 1H), 4.90(br t, J=7.0Hz, 1H), 4.59~4.40(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 3.94(s, 2H), 3.91~3.65(m, 8H), 3.63~3.41(m, 20H), 3.02~2.82(m, 3H), 2.62(br s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.09~1.99(m, 1H), 1.77(s, 1H), 1.37(br d, J=5.6Hz, 3H), 0.93(s, 9H)。  | 3 | 1223.86 |
| 197 | 1267.8  | 1269.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.53~8.36(m, 2H), 7.84~7.75(m, 2H), 7.49~7.32(m, 7H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(d, J=3.6Hz, 2H), 7.05(d, J=2.0Hz, 2H), 6.85(dd, J=10.4, 16.4Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.77~5.72(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.91(br t, J=7.2Hz, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.86~3.67(m, 9H), 3.62~3.45(m, 24H), 3.03~2.78(m, 3H), 2.62(br s, 1H), 2.46(s, 3H), 2.14~1.96(m, 1H), 1.82~1.71(m, 1H), 1.37(d, J=6.4Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。                                                     | 3 | 1267.91 |
| 198 | 1488.15 | 1490.15 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.41(d, J=7.7Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 7.81~7.75(m, 2H), 7.45~7.39(m, 3H), 7.38~7.32(m, 3H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.21(d, J=3.8Hz, 2H), 7.16~7.00(m, 2H), 6.83(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.16(dd, J=2.3, 16.8Hz, 1H), 5.76~5.70(m, 1H), 4.94~4.85(m, 1H), 4.54(d, J=9.5Hz, 1H), 4.44(t, J=8.3Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.95(s, 2H), 3.86~3.69(m, 8H), 3.63~3.52(m, 14H), 3.50~3.44(m, 32H), 3.01~2.80(m, 3H), 2.62(br d, J=7.5Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.77(ddd, J=4.5, 8.7, 13.0Hz, 1H), 1.48~1.34(m, 3H), 0.93(s, 9H)。 | 3 | 1488.18 |

10

20

【 3 1 5 3 】

【表 9 - 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 199 | 1223.93 | 1225.93 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.01(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.39(br d, J=6.2Hz, 1H), 8.29(s, 1H), 7.79(br d, J=5.0Hz, 2H), 7.46~7.32(m, 6H), 7.28~7.07(m, 4H), 7.03(s, 1H), 6.84(dd, J=10.3, 16.7Hz, 1H), 6.17(br d, J=14.9Hz, 1H), 5.74(br d, J=13.1Hz, 1H), 5.32(br s, 1H), 4.91(br t, J=6.9Hz, 1H), 4.49(br d, J=9.3Hz, 1H), 4.37~4.30(m, 1H), 4.20(br s, 1H), 3.92(s, 2H), 3.88~3.64(m, 11H), 3.60~3.42(m, 21H), 3.00(s, 3H), 2.61(br s, 2H), 1.67~1.56(m, 1H), 1.36(br d, J=7.5Hz, 3H), 0.97~0.89(m, 9H)。 | 3 | 1223.86 |
| 200 | 1079.81 | 1081.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.41~8.32(m, 1H), 7.85~7.75(m, 2H), 7.50~7.04(m, 11H), 5.11(s, 1H), 4.97~4.81(m, 1H), 4.59~4.36(m, 2H), 4.34~3.90(m, 4H), 3.80~3.48(m, 11H), 3.10~3.01(m, 2H), 2.91~2.81(m, 2H), 2.76~2.63(m, 3H), 2.46~2.40(m, 3H), 2.37~2.28(m, 1H), 2.12~1.95(m, 4H), 1.84~1.71(m, 1H), 1.43~1.24(m, 3H), 1.03~0.78(m, 9H)。                                                                                                                                                      | 3 | 1079.69 |
| 201 | 1123.77 | 1125.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.77~8.36(m, 1H), 7.83~7.73(m, 2H), 7.48~6.96(m, 11H), 5.23~5.06(m, 1H), 4.95~4.81(m, 1H), 4.71~4.37(m, 2H), 4.32~4.17(m, 1H), 3.98~3.84(m, 2H), 3.78~3.48(m, 18H), 3.02(s, 2H), 2.83(s, 2H), 2.72~2.58(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.10~2.01(m, 4H), 1.84~1.68(m, 1H), 1.51~1.28(m, 3H), 0.90(s, 9H)。                                                                                                                                                                     | 3 | 1123.74 |
| 202 | 1167.88 | 1169.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.78~8.39(m, 1H), 7.84~7.74(m, 2H), 7.49~7.00(m, 11H), 4.89(t, J=6.4Hz, 1H), 4.71~4.49(m, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.34~4.19(m, 1H), 3.99~3.86(m, 2H), 3.76~3.44(m, 24H), 3.01(s, 1H), 2.82(s, 1H), 2.71~2.58(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.10~1.96(m, 4H), 1.82~1.69(m, 1H), 1.50~1.29(m, 3H), 0.91(s, 9H)。                                                                                                                                                             | 3 | 1167.79 |

30

40

【 3 1 5 4 】

【表 9 - 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 203 | 1211.9  | 1213.9  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.76~8.38(m, 1H), 7.86~7.75(m, 2H), 7.48~6.99(m, 11H), 5.13(d, J=3.2Hz, 1H), 5.02~4.84(m, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44(t, J=8.4Hz, 1H), 4.35~4.17(m, 1H), 3.99~3.89(m, 2H), 3.78~3.40(m, 27H), 3.04~2.96(m, 1H), 2.85~2.78(m, 1H), 2.71~2.56(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.10~1.99(m, 4H), 1.83~1.70(m, 1H), 1.51~1.32(m, 3H), 0.92(s, 9H).                                                                         | 3 | 1211.85 |
| 204 | 1255.95 | 1257.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.03(s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.77~8.31(m, 1H), 7.86~7.72(m, 2H), 7.49~6.97(m, 11H), 5.22~5.11(m, 1H), 4.89(t, J=7.2Hz, 1H), 4.60~4.38(m, 2H), 4.33~4.18(m, 1H), 3.98~3.87(m, 2H), 3.74~3.52(m, 29H), 3.48~3.48(m, 1H), 3.00(s, 1H), 2.80(s, 2H), 2.71~2.56(m, 3H), 2.44(s, 3H), 2.06(s, 4H), 1.84~1.69(m, 1H), 1.49~1.31(m, 3H), 0.92(s, 9H).                                                                                                | 3 | 1255.90 |
| 205 | 1059.8  | 1061.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ10.19(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(br s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.71(br s, 1H), 7.47~7.00(m, 7H), 6.87~6.74(m, 3H), 6.16(dd, J=2.3, 16.6Hz, 1H), 5.76~5.67(m, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.94~4.82(m, 1H), 4.57~4.36(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 4.02~3.87(m, 2H), 3.83~3.49(m, 18H), 3.08(br s, 1H), 2.87~2.84(m, 1H), 2.67(br d, J=1.7Hz, 1H), 2.45~2.43(m, 3H), 2.07~1.97(m, 1H), 1.76(br d, J=4.8Hz, 1H), 1.49~1.26(m, 3H), 0.91(br d, J=5.5Hz, 9H). | 3 | 1059.63 |

10

20

【 3 1 5 5 】

【表 9 - 9】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|--------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 206 | 1059.8 | 1061.8 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.44~9.98(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.73~8.43(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.71(br s, 1H), 7.08(br s, 7H), 6.89~6.73(m, 3H), 6.16(dd, J=2.4, 16.7Hz, 1H), 5.80~5.63(m, 1H), 5.24~5.08(m, 1H), 4.88(br d, J=3.4Hz, 1H), 4.63~4.40(m, 2H), 4.27(br s, 1H), 4.01~3.88(m, 2H), 3.84~3.53(m, 18H), 3.07(br s, 1H), 2.86(s, 1H), 2.74~2.69(m, 1H), 2.45~2.44(m, 3H), 2.07~1.98(m, 1H), 1.83~1.72(m, 1H), 1.45~1.30(m, 3H), 0.91(br d, J=3.4Hz, 9H). | 3 | 1059.63 |
| 207 | 1103.8 | 1105.8 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.86~8.84(m, 1H), 8.25(s, 1H), 7.75~7.71(m, 1H), 7.41~7.25(m, 5H), 6.82~6.74(m, 2H), 6.71~6.66(m, 1H), 6.25(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.79(d, J=11.6Hz, 1H), 4.99~4.94(m, 1H), 4.66(s, 1H), 4.42~4.33(m, 1H), 4.04~3.70(m, 15H), 3.64~3.59(m, 9H), 3.14(s, 1H), 2.94(s, 1H), 2.90~2.82(m, 1H), 2.78~2.75(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.21~2.16(m, 1H), 1.98~1.91(m, 1H), 1.54~1.47(m, 3H), 1.01~0.98(m, 9H).                                               | 3 | 1103.68 |
| 208 | 1103.8 | 1105.8 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.93~8.92(m, 1H), 8.07~8.01(m, 1H), 7.44~7.25(m, 5H), 6.82~6.73(m, 3H), 6.31(d, J=16.8Hz, 1H), 5.83(d, J=10.4Hz, 1H), 5.03~4.96(m, 1H), 4.68(s, 1H), 4.59~4.55(m, 1H), 4.41~4.22(m, 5H), 3.96~3.80(m, 9H), 3.73~3.48(m, 10H), 3.15(s, 1H), 2.98(s, 1H), 2.89(s, 1H), 2.79(s, 1H), 2.48~2.46(m, 3H), 2.23(s, 1H), 2.00~1.92(m, 1H), 1.57~1.48(m, 3H), 1.02(s, 9H).                                                                                 | 3 | 1103.68 |

30

40

【 3 1 5 6 】

【表 9 - 1 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 209 | 1147.86 | 1149.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.25(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.50~7.02(m, 7H), 6.94~6.60(m, 3H), 6.17(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.84~5.61(m, 1H), 5.14(br s, 1H), 4.98~4.82(m, 1H), 4.59~4.40(m, 2H), 4.35~4.21(m, 1H), 3.98~3.87(m, 2H), 3.79~3.46(m, 24H), 3.06~2.82(m, 3H), 2.72~2.57(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.77(ddd, J=4.4, 8.8, 12.8Hz, 1H), 1.48~1.33(m, 3H), 0.93(br d, J=2.4Hz, 9H)。                      | 3 | 1147.73 |
| 210 | 1147.86 | 1149.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.22(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.55~6.99(m, 7H), 6.92~6.68(m, 3H), 6.17(dd, J=2.4, 16.7Hz, 1H), 5.79~5.63(m, 1H), 5.14(br s, 1H), 4.89(br t, J=6.4Hz, 1H), 4.54(d, J=9.4Hz, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.99~3.90(m, 2H), 3.80~3.49(m, 24H), 3.06~2.82(m, 3H), 2.75~2.58(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.04(br d, J=8.0Hz, 1H), 1.81~1.72(m, 1H), 1.48~1.32(m, 3H), 0.93(br d, J=2.4Hz, 9H)。 | 3 | 1147.73 |
| 211 | 1191.89 | 1193.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.87(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.43~7.35(m, 4H), 7.32~7.27(m, 1H), 6.84~6.68(m, 3H), 6.29~6.24(m, 1H), 5.81~5.78(m, 1H), 5.01~4.98(m, 1H), 4.69~4.66(m, 1H), 4.60~4.55(m, 1H), 4.11~3.98(m, 2H), 3.90~3.82(m, 7H), 3.75~3.72(m, 4H), 3.66~3.51(m, 17H), 3.15(s, 1H), 2.96~2.94(m, 2H), 2.86~2.83(m, 1H), 2.78~2.74(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.23~2.17(m, 1H), 2.01~1.92(m, 1H), 1.56~1.48(m, 3H), 1.03~1.02(m, 9H)。                                 | 3 | 1191.79 |

10

20

【 3 1 5 7 】

【表 9 - 1 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 212 | 1191.89 | 1193.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.86(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.42~7.34(m, 4H), 7.31~7.25(m, 1H), 6.84~6.74(m, 2H), 6.71~6.67(m, 1H), 6.26(dd, J=1.6, 16.4Hz, 1H), 5.79(dd, J=1.6, 16.4Hz, 1H), 4.99~4.96(m, 1H), 4.68~4.66(m, 1H), 4.60~4.54(m, 1H), 4.42~4.36(m, 1H), 4.08~3.97(m, 2H), 3.91~3.82(m, 7H), 3.75~3.71(m, 4H), 3.65~3.50(m, 17H), 3.14(s, 1H), 2.94(s, 2H), 2.85~2.82(m, 1H), 2.77~2.73(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.22~2.17(m, 1H), 2.00~1.91(m, 1H), 1.56~1.47(m, 3H), 1.02~1.01(m, 9H)。                                 | 3 | 1191.79 |
| 213 | 1235.93 | 1237.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.25(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(d, J=7.6Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.49~7.41(m, 2H), 7.41~7.28(m, 4H), 7.16~6.99(m, 1H), 6.90~6.73(m, 3H), 6.17(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.79~5.69(m, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.96~4.86(m, 1H), 4.55(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.34~4.23(m, 1H), 4.00~3.89(m, 2H), 3.82~3.65(m, 8H), 3.63~3.44(m, 25H), 3.07~2.80(m, 3H), 2.66~2.58(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.11~1.98(m, 1H), 1.84~1.73(m, 1H), 1.50~1.34(m, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 3 | 1235.84 |
| 214 | 1235.93 | 1237.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.25(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.43(d, J=7.6Hz, 1H), 8.34(s, 1H), 7.72(s, 1H), 7.48~7.42(m, 2H), 7.41~7.27(m, 4H), 7.19~7.00(m, 1H), 6.94~6.70(m, 3H), 6.17(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.78~5.66(m, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.96~4.86(m, 1H), 4.55(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.32~4.22(m, 1H), 4.00~3.89(m, 2H), 3.83~3.64(m, 8H), 3.63~3.44(m, 25H), 3.08~2.77(m, 3H), 2.65~2.57(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.09~1.98(m, 1H), 1.82~1.74(m, 1H), 1.49~1.34(m, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 3 | 1235.84 |

30

40

【 3 1 5 8 】

【表 9 - 1 2】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |         |
|-----|--------|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 215 | 1047.8 | 1049.8 | <sup>1</sup> H NMR(メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.76(s, 1H), 7.64~7.38(m, 1H), 7.32~7.09(m, 5H), 6.71~6.64(m, 1H), 6.59(t, J=8.7Hz, 1H), 4.97~4.80(m, 2H), 4.68~4.52(m, 1H), 4.40~4.23(m, 1H), 4.00~3.91(m, 1H), 3.87(br d, J=7.9Hz, 1H), 3.80~3.39(m, 17H), 3.08(br s, 1H), 2.87(s, 2H), 2.73(br d, J=6.6Hz, 1H), 2.38~2.29(m, 3H), 2.11~1.84(m, 5H), 1.46~1.34(m, 3H), 1.02~0.87(m, 9H)。                                                                                       | 3 | 1047.62 |
| 216 | 1047.8 | 1049.8 | <sup>1</sup> H NMR(メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.86(s, 1H), 7.80~7.50(m, 1H), 7.45~7.11(m, 5H), 6.81~6.62(m, 2H), 5.05~4.89(m, 2H), 4.77~4.62(m, 1H), 4.46(br s, 1H), 4.03(br d, J=8.6Hz, 1H), 3.98~3.90(m, 1H), 3.90~3.50(m, 17H), 3.24~3.09(m, 1H), 3.05~2.93(m, 2H), 2.83(br d, J=4.2Hz, 1H), 2.50~2.38(m, 3H), 2.26~1.92(m, 5H), 1.62~1.37(m, 3H), 0.99(s, 9H)。                                                                                                             | 3 | 1047.62 |
| 217 | 1091.8 | 1093.8 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.87~8.85(m, 1H), 7.70~7.67(m, 1H), 7.39~7.27(m, 5H), 6.78~6.75(m, 1H), 6.72~6.67(m, 1H), 5.01~4.95(m, 1H), 4.68(s, 1H), 4.60(s, 1H), 4.44~4.35(m, 1H), 3.97~3.96(m, 1H), 3.85~3.75(m, 12H), 3.65~3.60(m, 10H), 3.17(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.79~2.76(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.20~2.15(m, 4H), 2.02~1.94(m, 1H), 1.54~1.47(m, 3H), 1.03~1.00(m, 9H)。                                                                                          | 3 | 1091.67 |
| 218 | 1091.8 | 1093.8 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.19(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.44(d, J=6.4Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.43~7.40(m, 2H), 7.37~7.27(m, 4H), 7.17~7.05(m, 1H), 6.83(d, J=8.4Hz, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 1H), 5.14(s, 1H), 4.91~4.86(m, 1H), 4.53(t, J=9.6Hz, 1H), 4.45~4.41(m, 1H), 4.27(s, 1H), 3.94~3.89(m, 2H), 3.75~3.50(m, 21H), 3.02(s, 1H), 2.94(s, 1H), 2.66~2.61(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.06~2.01(m, 4H), 1.79~1.72(m, 1H), 1.45~1.33(m, 3H), 0.91~0.90(m, 9H)。 | 3 | 1091.67 |

10

20

【 3 1 5 9】

【表 9 - 1 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 219 | 1135.86 | 1137.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.28(br s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.47~7.26(m, 6H), 7.22~6.98(m, 1H), 6.87~6.70(m, 2H), 5.14(br s, 1H), 4.90(br t, J=6.4Hz, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44(t, J=8.4Hz, 1H), 4.31~4.21(m, 1H), 3.99~3.87(m, 2H), 3.64~3.43(m, 24H), 3.08~2.81(m, 3H), 2.72~2.58(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.09~2.01(m, 4H), 1.82~1.70(m, 1H), 1.48~1.34(m, 3H), 0.93(br d, J=2.4Hz, 9H)。 | 3 | 1135.72 |
| 220 | 1135.86 | 1137.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.23(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.51~7.24(m, 6H), 7.20~6.98(m, 1H), 6.89~6.69(m, 2H), 5.14(br s, 1H), 4.90(br t, J=6.4Hz, 1H), 4.54(d, J=9.4Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.33~4.20(m, 1H), 3.99~3.86(m, 2H), 3.69~3.47(m, 24H), 3.05~2.81(m, 3H), 2.71~2.58(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.12~1.95(m, 4H), 1.82~1.70(m, 1H), 1.48~1.32(m, 3H), 0.93(br d, J=2.4Hz, 9H)。 | 3 | 1135.72 |
| 221 | 1179.89 | 1181.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.88~8.87(m, 1H), 8.38(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.43~7.37(m, 4H), 7.32~7.27(m, 1H), 6.79(d, J=8.4, 1H), 6.71(t, J=8.8, 1H), 5.00~4.97(m, 1H), 4.67(s, 1H), 4.61~4.57(m, 1H), 4.43~4.37(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.83~3.72(m, 10H), 3.66~3.52(m, 18H), 3.15(s, 1H), 2.95~2.94(m, 2H), 2.86~2.83(m, 1H), 2.78~2.75(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.23~2.13(m, 4H), 2.02~1.92(m, 1H), 1.55~1.49(m, 3H), 1.04~1.02(m, 9H)。              | 3 | 1179.78 |

30

40

【 3 1 6 0】

【表 9 - 1 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 222 | 1179.89 | 1181.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD)δ8.88~8.87(m, 1H), 7.75(s, 1H), 7.43~7.37(m, 4H), 7.32~7.27(m, 1H), 6.77(d, J=8.0, 1H), 6.73~6.68(m, 1H), 5.00~4.97(m, 1H), 4.69~4.67(m, 1H), 4.61~4.57(m, 1H), 4.43~4.37(m, 1H), 4.11~3.98(m, 2H), 3.83~3.72(m, 10H), 3.66~3.52(m, 18H), 3.15(s, 1H), 2.95~2.94(m, 2H), 2.86~2.83(m, 1H), 2.78~2.74(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.23~2.16(m, 4H), 1.99~1.92(m, 1H), 1.55~1.48(m, 3H), 1.04~1.02(m, 9H)。                                        | 3 | 1179.78 |
| 223 | 1223.93 | 1225.93 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.25(br s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.45(d, J=8.0Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.41~7.35(m, 3H), 7.34~7.26(m, 1H), 7.18~6.99(m, 1H), 6.88~6.69(m, 2H), 5.14(br s, 1H), 4.96~4.85(m, 1H), 4.54(d, J=9.2Hz, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.34~4.24(m, 1H), 4.00~3.90(m, 2H), 3.69~3.43(m, 32H), 3.08~2.79(m, 4H), 2.64~2.56(m, 1H), 2.46(s, 3H), 2.09~2.01(m, 4H), 1.81~1.72(m, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 3 | 1223.83 |
| 224 | 1223.93 | 1225.93 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.40~7.34(m, 3H), 7.25(br s, 1H), 7.19~6.97(m, 1H), 6.93~6.56(m, 2H), 5.36~5.00(m, 1H), 4.94~4.86(m, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.30~4.21(m, 1H), 3.95(s, 2H), 3.66~3.42(m, 32H), 3.07~2.80(m, 4H), 2.64~2.57(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.08~2.00(m, 4H), 1.83~1.69(m, 1H), 1.37(d, J=7.2Hz, 3H), 0.93(s, 9H)。         | 3 | 1223.83 |

10

20

【 3 1 6 1】

【表 9 - 1 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 225 | 1048.77 | 1050.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.41(br s, 1H), 8.28(s, 1H), 7.71~7.66(m, 1H), 7.48~7.21(m, 7H), 7.07(br s, 1H), 6.84(d, J=8.0Hz, 1H), 6.76(t, J=8.8Hz, 1H), 6.06(s, 2H), 4.94~4.84(m, 1H), 4.57~4.41(m, 2H), 4.31~4.23(m, 1H), 4.01~3.86(m, 2H), 3.57~3.27(m, 16H), 3.07(br s, 2H), 2.86(s, 2H), 2.66(d, J=6.4Hz, 2H), 2.46~2.42(m, 3H), 2.11~1.97(m, 1H), 1.83~1.72(m, 1H), 1.48~1.32(m, 3H), 0.91(d, J=5.6Hz, 9H)。                                                                | 3 | 1048.61 |
| 226 | 1048.77 | 1050.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.22(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.83~8.36(m, 1H), 8.19(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.45~7.24(m, 6H), 7.17~6.90(m, 1H), 6.83(d, J=8.0Hz, 1H), 6.77(t, J=8.8Hz, 1H), 6.09(s, 2H), 5.14(br s, 1H), 4.93~4.82(m, 1H), 4.59~4.38(m, 2H), 4.28(br s, 1H), 4.03~3.87(m, 2H), 3.61~3.48(m, 15H), 3.08(br s, 2H), 2.86(s, 2H), 2.76~2.60(m, 2H), 2.46~2.41(m, 3H), 2.11~1.96(m, 1H), 1.84~1.71(m, 1H), 1.49~1.29(m, 3H), 0.90(s, 9H)。                                               | 3 | 1048.61 |
| 227 | 1092.81 | 1094.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.21(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.43(br d, J=7.6Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.45~7.29(m, 6H), 7.22~6.99(m, 1H), 6.89~6.73(m, 2H), 6.07(s, 2H), 5.13(s, 1H), 4.90(t, J=7.2Hz, 1H), 4.59~4.41(m, 2H), 4.29(s, 1H), 4.02~3.85(m, 3H), 3.85~3.64(m, 4H), 3.63~3.45(m, 11H), 3.04(br s, 2H), 2.93~2.59(m, 1H), 2.93~2.59(m, 4H), 2.45(s, 3H), 2.45~2.39(m, 1H), 2.35~2.32(m, 1H), 2.14~2.00(m, 1H), 1.83~1.71(m, 1H), 1.36(d, J=7.2Hz, 3H), 0.92(br d, J=5.2Hz, 9H)。 | 3 | 1092.66 |

30

40

【 3 1 6 2】

【表 9 - 1 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 228 | 1136.84 | 1138.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H), 8.45(d, J=7.2Hz, 1H), 8.06(s, 2H), 7.50~7.37(m, 7H), 6.89~6.80(m, 2H), 6.12(brs, 1H), 4.90~4.85(m, 1H), 4.56~4.13(m, 4H), 3.72~3.50(m, 25H), 2.99, 2.88(s, 3H), 2.70(d, J=24.8Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.12~2.00(m, 1H), 1.85~1.70(m, 1H), 1.45~1.36(m, 3H), 0.93(s, 9H)。                                                                                                                            | 3 | 1136.71 |
| 229 | 1136.84 | 1138.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 8.11~8.05(m, 2H), 7.45~7.35(m, 7H), 6.90~6.80(m, 2H), 6.11(brs, 1H), 4.95~4.85(m, 1H), 4.68~3.95(m, 4H), 3.73~3.45(m, 25H), 2.99, 2.88(s, 3H), 2.70(d, J=25.6Hz, 2H), 2.45(s, 3H), 2.09~2.03(m, 1H), 1.81~1.70(m, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。                                                                                                                   | 3 | 1136.71 |
| 230 | 1180.88 | 1182.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.50(brs, 1H), 8.99(s, 1H), 8.44(d, J=7.6Hz, 1H), 8.11~7.93(m, 2H), 7.48~7.28(m, 6H), 6.93~6.77(m, 2H), 6.13(brs, 2H), 4.90(t, J=7.6Hz, 1H), 4.54(d, J=9.2Hz, 1H), 4.43(t, J=8.0Hz, 1H), 4.31~4.21(m, 1H), 4.20~4.01(m, 4H), 4.00~3.87(m, 2H), 3.78~3.65(m, 2H), 3.64~3.36(m, 23H), 3.01~2.84(m, 3H), 2.77~2.62(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.10~1.99(m, 1H), 1.83~1.70(m, 1H), 1.51~1.32(m, 3H), 0.93(s, 9H)。       | 3 | 1180.76 |
| 231 | 1180.88 | 1182.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.49(brs, 1H), 8.98(s, 1H), 8.44(d, J=7.6Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.95(brs, 1H), 7.48~7.30(m, 6H), 6.91~6.77(m, 2H), 6.13(brs, 2H), 4.96~4.85(m, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.43(t, J=8.4Hz, 1H), 4.29~4.27(m, 1H), 4.14~4.10(m, 4H), 3.99~3.86(m, 2H), 3.74~3.65(m, 2H), 3.63~3.42(m, 23H), 3.02~2.86(m, 3H), 2.77~2.61(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.12~1.97(m, 1H), 1.84~1.68(m, 1H), 1.49~1.32(m, 3H), 0.93(s, 9H)。 | 3 | 1180.76 |

10

20

【 3 1 6 3】

【表 9 - 1 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 232 | 1224.91 | 1226.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.94~8.86(m, 1H), 8.68~8.26(m, 1H), 7.83~7.60(m, 1H), 7.54~7.27(m, 5H), 6.78(d, J=8.2Hz, 1H), 6.72(t, J=8.7Hz, 1H), 5.02(br d, J=7.0Hz, 1H), 4.83~4.77(m, 1H), 4.73~4.66(m, 1H), 4.65~4.54(m, 1H), 4.45(br s, 1H), 4.15~3.49(m, 33H), 3.26~2.92(m, 3H), 2.92~2.68(m, 2H), 2.57~2.44(m, 3H), 2.41~1.93(m, 2H), 1.61~1.48(m, 3H), 1.14~0.96(m, 9H)。                                                                                                                                                           | 3 | 1224.82 |
| 233 | 1224.91 | 1226.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.94~8.85(m, 1H), 8.63~8.25(m, 1H), 7.77(br s, 1H), 7.48~7.25(m, 5H), 6.78(d, J=8.2Hz, 1H), 6.72(t, J=8.7Hz, 1H), 5.13~4.98(m, 1H), 4.82~4.76(m, 1H), 4.69(s, 1H), 4.65~4.56(m, 1H), 4.48~4.36(m, 1H), 4.13~3.46(m, 33H), 3.28~2.92(m, 3H), 2.90~2.73(m, 2H), 2.54~2.43(m, 3H), 2.27~1.93(m, 2H), 1.62~1.47(m, 3H), 1.12~1.01(m, 9H)。                                                                                                                                                                       | 3 | 1224.82 |
| 234 | 1079.79 | 1081.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.34~10.06(m, 1H), 8.97(s, 1H), 8.42(br s, 1H), 7.72(br s, 1H), 7.41(br d, J=7.6Hz, 2H), 7.33(br t, J=8.5Hz, 4H), 7.08(br s, 1H), 6.86~6.71(m, 2H), 6.33(d, J=7.5Hz, 1H), 5.35(t, J=7.3Hz, 1H), 5.12(br s, 1H), 5.00~4.78(m, 1H), 4.52(br d, J=9.9Hz, 1H), 4.47~4.38(m, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.01~3.88(m, 2H), 3.79(br s, 2H), 3.67(br s, 6H), 3.57(br s, 10H), 3.13~2.80(m, 3H), 2.66~2.56(m, 1H), 2.46~2.44(m, 3H), 2.10~1.95(m, 1H), 1.76(br d, J=6.1Hz, 1H), 1.41~1.29(m, 3H), 0.91(br d, J=5.3Hz, 9H)。 | 3 | 1079.62 |

30

40

【 3 1 6 4】

【表 9 - 1 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |         |    |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|----|
| 235 | 1079.78 | 1081.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.16(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.79~8.25(m, 1H), 7.73(br s, 1H), 7.42(br d, J=8.1Hz, 2H), 7.34(br t, J=7.8Hz, 4H), 7.10(br s, 1H), 6.89~6.72(m, 2H), 6.34(d, J=7.5Hz, 1H), 5.36(t, J=7.3Hz, 1H), 5.13(br s, 1H), 5.02~4.85(m, 1H), 4.55(br s, 1H), 4.46(br d, J=8.7Hz, 1H), 4.29(br s, 1H), 4.08~3.90(m, 2H), 3.80(br s, 2H), 3.68(br s, 6H), 3.64~3.41(m, 10H), 3.12~2.84(m, 3H), 2.75~2.69(m, 1H), 2.47~2.45(m, 3H), 2.10~1.97(m, 1H), 1.77(br s, 1H), 1.40~1.30(m, 3H), 0.91(br s, 9H)。 | 3 | 1079.62 |    |
| 236 | 1123.82 | 1125.82 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.11(s, 1H), 8.98~8.96(m, 1H), 8.49~8.36(m, 1H), 7.71(s, 1H), 7.45~7.40(m, 2H), 7.38~7.28(m, 4H), 7.21~7.08(m, 1H), 6.83~6.74(m, 2H), 6.35(d, J=7.6Hz, 1H), 5.39~5.32(m, 1H), 5.14(d, J=3.6Hz, 1H), 4.90~4.86(m, 1H), 4.54~4.53(m, 1H), 4.45~4.41(m, 1H), 4.27~4.22(m, 1H), 3.94~3.90(m, 2H), 3.84~3.77(m, 2H), 3.71~3.64(m, 6H), 3.60~3.49(m, 12H), 3.03~2.82(m, 4H), 2.63~2.60(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.06~2.01(m, 1H), 1.79~1.72(m, 1H), 1.45~1.33(m, 3H), 0.91~0.90(m, 9H)。            | 3 | 1123.67 | 10 |
| 237 | 1123.82 | 1125.82 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.11(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.45~8.37(m, 1H), 7.72(s, 1H), 7.44~7.41(m, 2H), 7.36~7.29(m, 4H), 7.21~7.08(m, 1H), 6.84~6.75(m, 2H), 6.35(d, J=7.2Hz, 1H), 5.37~5.33(m, 1H), 5.14(s, 1H), 4.91~4.87(m, 1H), 4.54~4.52(m, 1H), 4.46~4.42(m, 1H), 4.28~4.21(m, 1H), 3.95~3.91(m, 2H), 3.85~3.77(m, 2H), 3.76~3.63(m, 6H), 3.62~3.50(m, 12H), 3.03~2.83(m, 4H), 2.62(s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.07~2.02(m, 1H), 1.80~1.74(m, 1H), 1.36~1.34(m, 3H), 0.92~0.91(m, 9H)。                               | 3 | 1123.67 | 20 |

【 3 1 6 5】

【表 9 - 1 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |    |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|----|
| 238 | 1167.86 | 1169.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.36~10.02(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.43(d, J=7.9Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46~7.42(m, 2H), 7.39~7.28(m, 4H), 7.10(br s, 1H), 6.85~6.73(m, 2H), 6.34(d, J=7.1Hz, 1H), 5.35(t, J=7.6Hz, 1H), 5.13(d, J=3.3Hz, 1H), 5.01~4.81(m, 1H), 4.54(d, J=9.3Hz, 1H), 4.44(br t, J=8.3Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.00~3.87(m, 2H), 3.80(br s, 2H), 3.68(br s, 6H), 3.60~3.43(m, 18H), 3.05~2.81(m, 3H), 2.65~2.57(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.11~1.86(m, 1H), 1.76(br d, J=4.9Hz, 1H), 1.36(br d, J=5.3Hz, 3H), 0.93(br d, J=2.2Hz, 9H)。 | 3 | 1167.72 | 30 |
| 239 | 1167.86 | 1169.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.15(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.42(d, J=7.8Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.39~7.28(m, 4H), 7.07(s, 1H), 6.85~6.75(m, 2H), 6.33(d, J=7.5Hz, 1H), 5.35(t, J=7.2Hz, 1H), 5.12(d, J=3.5Hz, 1H), 5.00~4.84(m, 1H), 4.53(d, J=9.5Hz, 1H), 4.44(br t, J=7.9Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.96~3.88(m, 2H), 3.79(br s, 2H), 3.76~3.63(m, 6H), 3.62~3.42(m, 18H), 3.07~2.77(m, 3H), 2.65~2.58(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.10~1.98(m, 1H), 1.83~1.71(m, 1H), 1.36(br d, J=5.0Hz, 3H), 0.92(br d, J=2.3Hz, 9H)。            | 3 | 1167.72 |    |
| 240 | 1211.89 | 1213.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.87(s, 1H), 7.73(s, 1H), 7.45~7.35(m, 5H), 7.29(q, J=7.9Hz, 1H), 6.77(d, J=8.3Hz, 1H), 6.70(t, J=8.8Hz, 1H), 5.19(s, 1H), 5.03~4.97(m, 1H), 4.67(s, 1H), 4.58(s, 10H), 4.44(s, 1H), 4.02(d, J=2.0Hz, 2H), 3.82~3.58(m, 20H), 3.16(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.87~2.80(m, 1H), 2.76(s, 1H), 2.49~2.47(m, 3H), 2.19(d, J=7.9Hz, 1H), 2.01~1.93(m, 1H), 1.54~1.48(m, 3H), 1.06~1.02(m, 9H)。                                                                                                                           | 3 | 1211.77 | 40 |

【 3 1 6 6】

【表 9 - 20】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 241 | 1211.89 | 1213.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.19(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.43(d, J=7.7Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.44~7.40(m, 2H), 7.38~7.28(m, 4H), 7.17~7.05(m, 1H), 6.85~6.75(m, 2H), 6.35(d, J=6.5Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 5.13(s, 1H), 4.89(t, J=7.2Hz, 1H), 4.53(d, J=9.5Hz, 1H), 4.44(t, J=8.2Hz, 1H), 4.27(s, 1H), 3.97~3.88(m, 2H), 3.79(s, 4H), 3.70~3.61(m, 5H), 3.56(dd, J=5.3, 9.7Hz, 7H), 3.52(s, 5H), 3.49~3.43(m, 10H), 3.02(s, 1H), 2.83(s, 1H), 2.62(s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.08~2.00(m, 1H), 1.77(ddd, J=4.5, 8.7, 13.1Hz, 1H), 1.46~1.34(m, 3H), 0.92(s, 9H)。                                       | 3 | 1211.77 |
| 242 | 1255.91 | 1257.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.17(br s, 1H), 9.45~8.97(m, 1H), 8.44(d, J=7.8Hz, 1H), 7.73(s, 1H), 7.48~7.41(m, 2H), 7.41~7.28(m, 4H), 7.26~7.03(m, 1H), 6.88~6.74(m, 2H), 6.35(d, J=7.3Hz, 1H), 5.36(t, J=7.4Hz, 1H), 5.13(d, J=3.5Hz, 1H), 5.02~4.85(m, 1H), 4.54(d, J=9.4Hz, 1H), 4.45(t, J=8.2Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.80(br s, 2H), 3.76~3.63(m, 6H), 3.61~3.55(m, 6H), 3.52(br d, J=2.7Hz, 6H), 3.50~3.46(m, 8H), 3.44(br s, 4H), 3.39(br s, 2H), 3.08~2.81(m, 3H), 2.63(br s, 1H), 2.46(s, 3H), 2.23~1.99(m, 1H), 1.92~1.71(m, 1H), 1.37(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 3 | 1255.83 |

10

【 3 1 6 7 】

【表 9 - 21】

20

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 243 | 1255.91 | 1257.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.17(br s, 1H), 9.51~8.95(m, 1H), 8.82~8.40(m, 1H), 7.73(s, 1H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.41~7.29(m, 4H), 7.27~7.00(m, 1H), 6.91~6.71(m, 2H), 6.35(d, J=7.5Hz, 1H), 5.36(t, J=7.4Hz, 1H), 5.13(d, J=3.2Hz, 1H), 5.02~4.84(m, 1H), 4.72~4.50(m, 1H), 4.45(t, J=8.2Hz, 1H), 4.29(br s, 1H), 4.01~3.87(m, 2H), 3.80(br s, 2H), 3.77~3.64(m, 6H), 3.61~3.55(m, 6H), 3.53(br s, 6H), 3.50~3.46(m, 8H), 3.44(br s, 4H), 3.39(br s, 2H), 3.07~2.80(m, 3H), 2.62(br s, 1H), 2.46(s, 3H), 2.22~1.99(m, 1H), 1.78(ddd, J=4.2, 8.7, 12.9Hz, 1H), 1.49~1.36(m, 3H), 0.97~0.92(m, 9H)。 | 3 | 1255.83 |
| 244 | 1168.8  | 1170.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.03(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.42(br d, J=7.6Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.81(br d, J=8.0Hz, 1H), 7.43(br d, J=6.4Hz, 3H), 7.38~7.27(m, 4H), 7.22(br s, 2H), 7.11~7.03(m, 1H), 6.39(d, J=7.6Hz, 1H), 5.37(br t, J=7.6Hz, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.90(s, 1H), 4.53(br d, J=9.4Hz, 1H), 4.43(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.00~3.83(m, 10H), 3.72(br s, 4H), 3.55(br d, J=13.2Hz, 4H), 2.45(br s, 4H), 2.17~2.02(m, 5H), 1.78(br s, 3H), 1.39~1.28(m, 8H), 0.91(br s, 9H)。                                                                                    | 3 | 1168.78 |
| 245 | 1212.82 | 1214.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.96(s, 1H), 8.54~8.35(m, 1H), 8.27(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80~7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.54~7.30(m, 7H), 7.30~7.16(m, 3H), 7.05(s, 1H), 6.51~6.29(m, 1H), 5.46~5.28(m, 2H), 4.93~4.84(m, 1H), 4.53~4.51(d, J=8.0Hz, 1H), 4.47~4.37(m, 1H), 4.27(s, 1H), 3.95~3.81(m, 8H), 3.71(s, 2H), 3.59~3.53(m, 8H), 3.25~3.20(m, 3H), 2.81~2.72(m, 2H), 2.44(s, 4H), 2.07(s, 5H), 1.78~1.67(m, 3H), 1.38~1.24(m, 8H), 0.91(s, 9H)。                                                                                                                                                  | 3 | 1212.83 |

30

40

【 3 1 6 8 】

【表 9 - 2 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 246 | 1256.87 | 1258.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.04(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.43~8.41(d, J=8.0Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81~7.79(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58~7.26(m, 7H), 7.24~7.14(m, 2H), 7.09~7.01(m, 1H), 6.43~6.30(m, 1H), 5.52~5.03(m, 2H), 4.95~4.80(m, 1H), 4.71~4.34(m, 2H), 4.27(s, 1H), 4.00~3.78(m, 8H), 3.75~3.66(m, 2H), 3.63~3.49(m, 12H), 3.23~3.18(m, 3H), 2.90~2.74(m, 2H), 2.44(s, 4H), 2.18~1.98(m, 5H), 1.81~1.66(m, 3H), 1.40~1.18(m, 8H), 0.92(s, 9H)。                                                      | 3 | 1256.88 |
| 247 | 1300.89 | 1302.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.05(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.44~8.35(m, 2H), 8.03~7.98(m, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.42(d, J=8.4Hz, 4H), 7.36(d, J=8.8Hz, 3H), 7.28(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25~7.14(m, 2H), 7.06(dd, J=2.4, 4.8Hz, 1H), 6.38(s, 1H), 5.43~5.33(m, 2H), 5.12(s, 1H), 4.90(t, J=7.2Hz, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.46~4.41(m, 1H), 4.37~4.15(m, 3H), 3.96~3.80(m, 10H), 3.78~3.68(m, 4H), 3.62~3.41(m, 10H), 2.80(s, 1H), 2.45(s, 4H), 2.17~1.96(m, 6H), 1.81~1.68(m, 3H), 1.39~1.23(m, 9H), 0.93(s, 9H)。 | 3 | 1300.94 |
| 248 | 1344.94 | 1346.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.42(br d, J=7.6Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(br d, J=8.0Hz, 1H), 7.43~7.35(m, 6H), 7.29(br s, 1H), 7.19(m, 2H), 7.07(m, 1H), 6.39(d, J=7.6Hz, 1H), 5.41~5.37(m, 2H), 4.90(s, 1H), 4.53(br d, J=9.4Hz, 1H), 4.43(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.95~3.85(m, 10H), 3.71(br s, 4H), 3.58(m, 15H), 2.73(br s, 4H), 2.61(m, 2H), 2.45~2.36(m, 4H), 1.99(m, 5H), 1.74(br s, 3H), 1.38~1.6(m, 8H), 0.93(br s, 9H)。                                             | 3 | 1344.99 |

10

20

【 3 1 6 9】

【表 9 - 2 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |           |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|-----------|
| 249 | 1247.97 | 1249.98 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.04~8.93(m, 1H), 8.39(d, J=7.6Hz, 1H), 8.26(brs, 1H), 8.16~7.96(m, 2H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56~7.29(m, 7H), 7.28~7.19(m, 2H), 7.08(d, J=2.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=10.4, 16.4Hz, 1H), 6.20(d, J=16.4Hz, 1H), 5.77(d, J=10.4Hz, 1H), 4.96~4.85(m, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 2H), 4.29(brs, 1H), 4.25~4.22(m, 3H), 3.93~3.90(m, 3H), 3.83~3.80(m, 2H), 3.76~3.71(m, 4H), 3.65~3.43(m, 15H), 3.32~3.23(m, 4H), 3.04~2.94(m, 4H), 2.90~2.79(m, 2H), 2.76~2.66(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.11~1.96(m, 1H), 1.89~1.72(m, 1H), 1.49~1.34(m, 3H), 0.97~0.91(m, 9H)。 | 3 | 3+A83:L83 |
| 254 | 1107.86 | 1109.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.78~9.66(s, 1H), 9.09~8.87(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.80(br d, J=6.0Hz, 2H), 7.43(br d, J=8.0Hz, 3H), 7.38~7.31(m, 3H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.25~7.10(m, 3H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 5.15(br s, 1H), 4.89(br t, J=7.2Hz, 1H), 4.55(d, J=9.4Hz, 1H), 4.46(t, J=8.0Hz, 1H), 4.29(br s, 1H), 3.97~3.89(m, 2H), 3.71(br s, 5H), 3.59(br s, 3H), 3.52(br s, 5H), 2.98(s, 3H), 2.80(br s, 3H), 2.61(br t, J=6.8Hz, 2H), 2.47~2.40(m, 6H), 2.12~2.01(m, 1H), 1.81~1.72(m, 1H), 1.62(br s, 4H), 1.49~1.35(m, 3H), 0.94(s, 9H)。                               | 4 | 1107.74   |
| 255 | 1087.82 | 1089.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.93~1.10(m, 5H), 1.17~1.23(m, 3H), 1.47~1.70(m, 6H), 1.94~2.09(m, 2H), 2.15~2.24(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.62~2.68(m, 1H), 2.73~2.81(m, 1H), 2.89(s, 1H), 3.10(s, 2H), 3.51~3.77(m, 15H), 4.07~4.19(m, 2H), 4.42~4.52(m, 1H), 5.30~5.44(m, 1H), 5.61~5.76(m, 1H), 5.82~5.93(m, 0.5H), 6.06~6.19(m, 1H), 6.21~6.30(m, 0.5H), 6.76~6.91(m, 1H), 7.00~7.06(m, 1H), 7.12~7.32(m, 5H), 7.36~7.49(m, 2H), 7.55~7.67(m, 2H), 7.75~7.82(m, 2H), 8.20~8.33(m, 1H), 88.44~.51(m, 1H), 9.90~10.07(m, 1H)。                                                                              | 5 | 1087.71   |

30

40

【 3 1 7 0】

【表 9 - 2 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |    |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|----|
| 256 | 1131.86 | 1133.86 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86(s, 1H), 1.04(d, J=11.4Hz, 6H), 1.14~1.28(m, 5H) 1.62(d, J=0.6Hz, 6H), 2.01(s, 2H), 2.16(s, 1H), 2.26(s, 3H), 2.57~2.71(m, 2H), 2.82(s, 1H), 3.01(s, 1H), 3.55(dd, J=10.0, 9.2Hz, 8H), 3.64~3.93(m, 11H), 4.13(d, J=0.6Hz, 2H), 4.48(s, 1H), 5.31~5.44(m, 1H), 5.67~5.80(m, 1H), 6.84(dd, J=16.0, 10.4Hz, 1H), 7.15~7.31(m, 4H), 7.35~7.47(m, 2H), 7.63(dd, J=11.3, 4.0Hz, 2H), 7.78(dd, J=9.2, 3.7Hz, 2H), 8.15(d, J=8.0Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 9.93~10.12(m, 1H)。 | 5 | 1131.76 |    |
| 257 | 1175.9  | 1177.91 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 0.86(s, 1H), 1.06(s, 6H), 1.16~1.28(m, 5H), 1.62(d, J=1.2Hz, 6H), 2.01(s, 2H), 2.19(s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.63(d, J=25.4Hz, 2H), 2.80(s, 1H), 2.99(s, 1H), 3.38~3.60(m, 11H), 3.61~3.91(m, 12H), 4.12(dd, J=1.4, 0.8Hz, 2H), 4.47(s, 1H), 5.32~5.43(m, 1H), 5.73(d, J=10.4Hz, 1H), 6.16(d, J=16.8Hz, 1H), 6.76~6.89(m, 1H), 7.05(d, J=1.9Hz, 1H), 7.18~7.29(m, 4H), 7.42(s, 2H), 7.58~7.66(m, 2H), 7.78(s, 2H), 8.38~8.26(m, 1H), 8.47(s, 1H), 10.01(s, 1H)。           | 5 | 1175.82 | 10 |
| 258 | 1219.93 | 1221.93 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ1.02~1.17(m, 8H), 1.30~1.35(m, 3H), 1.53~1.68(m, 6H), 1.98~2.06(m, 2H), 2.20~2.24(m, 2H), 2.33~2.44(m, 4H), 2.59~2.68(m, 2H), 2.80(s, 1H), 3.00(s, 1H), 3.44~3.55(m, 13H), 3.72~3.81(m, 11H), 4.12(s, 2H), 4.45~4.49(m, 1H), 5.37~5.40(m, 1H), 5.71~5.75(m, 1H), 5.86~6.28(m, 2H), 6.80~6.87(m, 1H), 7.05~7.27(m, 6H), 7.40~7.45(m, 2H), 7.61~7.68(m, 2H), 7.78~7.80(m, 2H), 8.48~8.49(m, 1H), 8.60~8.62(m, 1H), 10.00(m, 1H)。                                       | 5 | 1219.87 | 20 |

【 3 1 7 1】

【表 9 - 2 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |         |    |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|----|
| 259 | 1263.97 | 1265.97 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CD <sub>3</sub> OD) δ0.93~1.10(m, 4H), 1.49(d, J=6.4Hz, 3H) 1.56~1.72(m, 6H), 2.00~2.12(m, 3H), 2.22~2.24(m, 1H), 2.29~2.35(m, 2H), 2.49(s, 1H), 2.60(d, J=6.0Hz, 3H), 2.64~2.67(m, 1H), 2.74~2.77(m, 2H), 2.92~2.93(m, 2H), 3.03(s, 1H), 3.49~3.64(m, 15H), 3.69~3.74(m, 3H), 3.79~3.88(m, 12H), 4.12~4.15(m, 2H), 4.60(s, 1H), 5.55~5.59(m, 1H), 5.75~5.78(m, 1H), 6.33~6.38(m, 1H), 6.56~6.63(m, 3H), 7.12~7.18(m, 3H), 7.30~7.37(m, 4H), 7.63~7.71(m, 4H), 8.04(s, 1H)。                         | 5 | 1263.92 | 30 |
| 260 | 1098.84 | 1100.84 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) δ0.79~1.07(m, 5H), 1.11~1.13(m, 3H), 1.23(m, 2H), 1.54~1.71(m, 7H), 2.01~2.07(m, 2H), 2.20~2.22(m, 3H), 2.25~2.33(m, 1H), 2.67~2.69(m, 1H), 2.84~2.87(m, 1H), 2.97~3.02(m, 2H), 3.19(s, 1H), 3.51~3.55(m, 4H), 3.57~3.70(m, 6H), 3.80~3.83(m, 3H), 3.90~3.99(m, 1H), 4.29(s, 2H), 4.50~4.54(m, 1H), 5.42~5.45(m, 1H), 6.07(m, 2H), 7.00~7.04(m, 2H), 7.13~7.30(m, 4H), 7.39~7.59(m, 4H), 7.66~7.68(m, 1H), 7.76~7.81(m, 2H), 7.92~7.94(m, 1H), 8.08~8.25(m, 2H), 9.96(s, 1H)。 | 5 | 1098.74 |    |
| 261 | 1142.88 | 1144.88 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) 1.40~1.06(m, 12H), 1.83~1.50(m, 6H), 2.35~1.90(m, 6H) 3.04~2.63(m, 5H), 3.94~3.58(m, 14H), 4.09(d, J=43.3Hz, 3H), 4.42~4.26(m, 2H), 4.50(s, 1H), 5.44(s, 1H), 6.26(d, J=70.9Hz, 2H), 7.34~6.99(m, 4H), 7.58~7.44(m, 3H), 7.70(s, 6H), 8.95~8.71(m, 2H), 9.32(s, 1H), 10.20(s, 1H), 12.13~12.78(m, 2H)。                                                                                                                                                                        | 5 | 1142.79 | 40 |

【 3 1 7 2】

【表 9 - 2 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 262 | 1186.92 | 1188.92 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.11(d, J=7.2Hz, 3H) 1.23(s, 4H), 1.53~1.70(m, 8H), 2.01~2.07(m, 3H), 2.19(s, 3H), 2.66(d, J=32Hz, 2H), 2.79(s, 2H), 2.98(s, 2H), 3.70~3.42(m, 19H), 3.92~3.76(m, 4H), 4.25(d, J=23.2Hz, 2H), 4.52(d, J=0.6Hz, 1H), 5.46~5.40(m, 1H), 6.07(s, 2H), 7.04~7.24(m, 7H), 7.40(s, 1H), 7.58~7.49(m, 3H), 7.67(d, J=0.8Hz, 1H), 7.76(t, J=7.4Hz, 2H), 7.91(d, J=8.7Hz, 1H), 8.23(d, J=6.4Hz, 2H)。                                            | 5 | 1186.84 |
| 263 | 1230.95 | 1232.95 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ1.10(s, 6H), 1.31(d, J=6.8Hz, 3H), 1.54~1.78(m, 6H), 1.99~2.12(m, 2H), 2.19~2.28(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.55~2.67(m, 2H), 2.78(s, 1H), 2.98(s, 1H), 3.36~3.92(m, 29H), 4.28(s, 2H), 4.48~4.54(m, 1H), 5.40~5.48(m, 1H), 6.08(s, 2H), 6.96~7.02(m, 1H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 7.22(s, 2H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.39~7.45(m, 1H), 7.49~7.58(m, 3H), 7.69~7.71(m, 1H), 7.75~7.81(m, 2H), 8.21~8.26(m, 2H), 8.54~8.61(m, 1H), 9.99(s, 1H)。 | 5 | 1230.90 |
| 264 | 1274.99 | 1276.99 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ0.97~1.10(m, 4H), 1.17~1.19(m, 2H), 1.34~1.36(m, 3H), 1.51~1.72(m, 6H), 2.50(s, 3H), 2.55~2.60(m, 1H), 2.66~2.69(m, 1H), 2.77(s, 1H), 2.94(s, 1H), 3.25(s, 1H), 3.34~3.67(m, 30H), 3.83~3.87(m, 3H), 4.18~4.20(m, 2H), 4.48~4.50(m, 2H), 5.39~5.42(m, 1H), 6.77~6.80(m, 1H), 6.92~6.93(m, 1H), 7.05~7.09(m, 1H), 7.14~7.15(m, 2H), 7.27~7.39(m, 5H), 7.62~7.64(m, 2H), 7.97~8.00(m, 1H), 8.19~8.22(m, 1H)。                             | 5 | 1274.95 |

10

20

【 3 1 7 3 】

【表 9 - 2 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 265 | 1097.84 | 1099.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD)δ8.69~8.52(m, 1H), 7.78(t, J=8.4Hz, 3H), 7.68~7.40(m, 4H), 7.38~7.15(m, 4H), 7.14~6.95(m, 2H), 5.61~5.49(m, 1H), 4.61(br d, J=6.0Hz, 1H), 4.52~4.34(m, 2H), 4.31~4.06(m, 4H), 4.05~3.63(m, 9H), 3.14(s, 1H), 2.87(br s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.48~2.05(m, 6H), 1.93~1.60(m, 6H), 1.51(br d, J=6.7Hz, 3H), 1.39~1.04(m, 6H)。                                                                                                                                                                                                     | 5 | 1097.75 |
| 266 | 1141.88 | 1143.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.39~8.20(m, 1H), 8.06~7.91(m, 1H), 7.89~7.73(m, 2H), 7.65(br d, J=7.9Hz, 1H), 7.60~7.37(m, 4H), 7.35~7.29(m, 1H), 7.23(br s, 2H), 7.09~6.92(m, 2H), 5.57(br d, J=7.5Hz, 1H), 4.71~4.51(m, 1H), 4.43~4.18(m, 3H), 4.15~3.91(m, 8H), 3.88~3.57(m, 8H), 3.14(br s, 1H), 3.07~2.85(m, 3H), 2.67(d, J=2.2Hz, 3H), 2.58~2.35(m, 1H), 2.34~2.05(m, 6H), 1.94~1.58(m, 6H), 1.56~1.43(m, 3H), 1.33~1.05(m, 5H)。                                                                                                       | 5 | 1141.80 |
| 267 | 1185.91 | 1187.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.31(br d, J=7.9Hz, 1H), 8.08~7.84(m, 2H), 7.81~7.71(m, 1H), 7.67(d, J=3.3Hz, 1H), 7.61~7.40(m, 4H), 7.31(s, 1H), 7.23(br d, J=5.1Hz, 2H), 7.06(br s, 1H), 7.01~6.91(m, 1H), 5.57(br s, 1H), 4.61(br d, J=6.7Hz, 1H), 4.34(br s, 2H), 4.27~4.06(m, 4H), 4.05~3.90(m, 5H), 3.89~3.51(m, 14H), 3.09(br s, 1H), 2.99~2.85(m, 3H), 2.75(br s, 1H), 2.68(s, 3H), 2.58~2.37(m, 1H), 2.25(br s, 2H), 2.20~2.11(m, 4H), 1.93~1.62(m, 6H), 1.50(d, J=6.8Hz, 3H), 1.38~1.34(m, 1H), 1.34~1.08(m, 5H), 0.00~0.00(m, 1H)。 | 5 | 1185.86 |

30

40

【 3 1 7 4 】

【表 9 - 28】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 268 | 1229.95 | 1231.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.37~8.21(m, 1H), 8.11~7.93(m, 1H), 7.88~7.75(m, 2H), 7.68~7.59(m, 1H), 7.68~7.53(m, 1H), 7.52~7.40(m, 3H), 7.34~7.29(m, 1H), 7.24(br s, 2H), 7.08(br s, 1H), 7.01~6.88(m, 1H), 5.55(br s, 1H), 4.62(br d, J=6.7Hz, 1H), 4.34(br s, 2H), 4.25~3.89(m, 9H), 3.82(br d, J=2.9Hz, 7H), 3.71(br d, J=3.8Hz, 2H), 3.67~3.47(m, 8H), 3.08(br s, 1H), 3.00~2.84(m, 3H), 2.69(s, 3H), 2.43(br s, 1H), 2.33~2.21(m, 2H), 2.19~2.12(m, 4H), 1.96~1.59(m, 6H), 1.51(dd, J=1.6, 6.8Hz, 3H), 1.43~1.03(m, 6H)。 | 5 | 1229.91 |
| 269 | 1273.98 | 1275.99 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.40~8.20(m, 1H), 8.08~7.95(m, 1H), 7.88(br d, J=7.1Hz, 1H), 7.82~7.69(m, 2H), 7.67~7.41(m, 4H), 7.32(d, J=2.2Hz, 1H), 7.23(br d, J=4.3Hz, 2H), 7.08(br s, 1H), 7.03~6.87(m, 1H), 5.59(br s, 1H), 4.63(br d, J=6.6Hz, 1H), 4.34(br s, 2H), 4.29~4.09(m, 3H), 4.08~3.92(m, 5H), 3.90~3.68(m, 9H), 3.67~3.42(m, 11H), 3.10(s, 1H), 3.00~2.85(m, 3H), 2.78(br s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.59~2.41(m, 1H), 2.27(br s, 2H), 2.22~2.10(m, 4H), 1.96~1.62(m, 6H), 1.51(d, J=6.8Hz, 3H), 1.41~1.06(m, 5H)。     | 5 | 1273.96 |
| 270 | 1109.84 | 1111.84 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.15(m, 2H), 7.85(m, 1H), 7.70(t, J=8.0Hz, 1H), 7.43(m, 4H), 7.29(m, 4H), 7.06(m, 2H), 6.71(m, 1H), 6.29(d, J=16.4Hz, 1H), 5.80(d, J=10.8Hz, 1H), 5.5(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.45(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.10(m, 2H), 3.96~3.75(m, 12H), 3.62~3.55(m, 4H), 3.3(m, 2H), 3.10(m, 2H), 2.75(m, 1H), 2.67(s, 3H), 2.30~2.05(m, 5H), 1.85~1.75(m, 3H), 1.75~1.55(m, 4H), 1.49(m, 3H), 1.33(m, 3H), 1.25~1.16(m, 5H)。                                                                                                     | 5 | 1109.76 |

10

20

【 3 1 7 5 】

【表 9 - 29】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 271 | 1153.87 | 1155.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.48(s, 1H), 8.33~8.15(m, 1H), 8.06(br s, 1H), 7.74(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.50~7.34(m, 5H), 7.25(br s, 2H), 7.19~7.12(m, 1H), 7.03(br d, J=8.7Hz, 1H), 6.90(d, J=8.3Hz, 1H), 6.81~6.68(m, 1H), 6.25(br d, J=16.5Hz, 1H), 5.78(br d, J=10.4Hz, 1H), 5.54~5.48(m, 1H), 4.35~4.14(m, 2H), 4.03~3.51(m, 18H), 3.10(s, 1H), 2.96(br s, 1H), 2.87(br t, J=6.9Hz, 1H), 2.66~2.53(m, 4H), 2.30~2.27(m, 1H), 2.42~2.01(m, 4H), 1.82(br s, 3H), 1.68~1.52(m, 3H), 1.44(d, J=6.8Hz, 3H), 1.29~0.97(m, 6H)。              | 5 | 1153.81 |
| 272 | 1197.91 | 1199.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.29(br s, 1H), 8.11(t, J=7.5Hz, 1H), 7.87(br d, J=15.9Hz, 1H), 7.79(br d, J=8.2Hz, 1H), 7.55~7.40(m, 5H), 7.32(s, 1H), 7.28~7.20(m, 2H), 7.07(br s, 1H), 6.95~6.86(m, 1H), 6.84~6.70(m, 1H), 6.32(br d, J=16.5Hz, 1H), 5.84(br d, J=10.9Hz, 1H), 5.53(br s, 1H), 4.62(br d, J=6.2Hz, 1H), 4.32(br s, 2H), 4.24~3.56(m, 25H), 3.11(s, 1H), 2.97(s, 2H), 2.89(br s, 1H), 2.69(s, 3H), 2.47~2.07(m, 4H), 1.89~1.61(m, 6H), 1.51(dd, J=1.8, 7.0Hz, 3H), 1.39~1.03(m, 6H)。                                     | 5 | 1197.87 |
| 273 | 1241.95 | 1243.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.51(br d, J=10.4Hz, 1H), 8.30(br s, 1H), 8.15~8.02(m, 1H), 8.15~8.02(m, 1H), 7.74(br d, J=8.2Hz, 2H), 7.55~7.34(m, 5H), 7.31~7.13(m, 3H), 7.04(s, 1H), 6.91~6.67(m, 2H), 6.24(br d, J=17.0Hz, 1H), 5.78(br dd, J=4.9, 11.5Hz, 1H), 5.51(br d, J=8.7Hz, 1H), 4.26(br s, 2H), 4.06~3.41(m, 28H), 3.03(s, 1H), 2.93~2.72(m, 3H), 2.63(br t, J=6.6Hz, 1H), 2.56~2.48(m, 3H), 2.38(s, 1H), 2.27(br d, J=11.4Hz, 2H), 2.11(br s, 1H), 1.82(br s, 3H), 1.71~1.55(m, 3H), 1.39(d, J=6.8Hz, 3H), 1.28~0.97(m, 6H)。 | 5 | 1241.92 |

30

40

【 3 1 7 6 】

【表 9 - 3 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 274 | 1285.98 | 1287.98 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.36~8.27(m, 1H)、8.13~8.05(m, 1H)、7.82~7.71(m, 2H)、7.51~7.44(m, 4H)、7.42~7.37(m, 1H)、7.42~7.37(m, 1H)、7.40(t, J=7.3Hz, 1H)、7.26(br d, J=2.3Hz, 2H)、7.21~7.16(m, 1H)、7.04(s, 1H)、6.94~6.86(m, 1H)、6.77(ddd, J=6.6、10.5、17.0Hz, 1H)、6.26(br d, J=16.8Hz, 1H)、5.79(br d, J=10.5Hz, 1H)、5.54~5.46(m, 1H)、4.30(br s, 2H)、4.04~3.42(m, 31H)、4.04~3.42(m, 1H)、3.05(s, 1H)、2.88(s, 2H)、2.79(br t, J=6.8Hz, 1H)、2.72~2.61(m, 4H)、2.43~2.03(m, 5H)、1.90~1.57(m, 7H)、1.49(d, J=7.0Hz, 3H)、1.35~1.03(m, 7H)、1.35~1.03(m, 1H)。 | 5 | 1285.97 |
| 275 | 1077.81 | 1079.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.30~8.01(m, 2H)、7.94(br d, J=8.0Hz, 1H)、7.86~7.58(m, 1H)、7.54~7.33(m, 4H)、7.24~6.91(m, 2H)、6.84~6.66(m, 3H)、6.29(br d, J=16.8Hz, 1H)、5.81(br d, J=10.8Hz, 1H)、5.54(br d, J=8.4Hz, 1H)、4.62(br d, J=6.7Hz, 1H)、4.48(br s, 1H)、4.38(br s, 1H)、4.19(br s, 1H)、4.10~3.69(m, 15H)、3.14(s, 2H)、2.95(br s, 1H)、2.84(br s, 1H)、2.68(s, 3H)、2.58~2.01(m, 5H)、1.91~1.59(m, 7H)、1.51(d, J=7.2Hz, 3H)、1.37~1.10(m, 6H)。                                                                                                   | 5 | 1077.69 |
| 276 | 1121.84 | 1123.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.21(br s, 1H)、8.15~7.89(m, 1H)、7.83~7.59(m, 1H)、7.49~7.26(m, 5H)、6.89~6.71(m, 4H)、6.31(br d, J=14.4Hz, 1H)、5.82(br s, 1H)、5.51(br s, 1H)、4.61(br s, 1H)、4.28(br s, 2H)、4.07~3.55(m, 21H)、3.09~2.81(m, 4H)、2.68(br s, 3H)、2.59~2.02(m, 5H)、1.92~1.58(m, 7H)、1.50(br s, 3H)、1.38~1.08(m, 6H)。                                                                                                                                                                                                                   | 5 | 1121.74 |

10

20

【 3 1 7 7 】

【表 9 - 3 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 277 | 1165.88 | 1167.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.25(br d, J=7.3Hz, 1H)、8.14~8.01(m, 1H)、7.85~7.63(m, 1H)、7.52~7.32(m, 5H)、6.91~6.66(m, 4H)、6.30(br d, J=16.4Hz, 1H)、5.83(br d, J=10.3Hz, 1H)、5.51(br d, J=7.2Hz, 1H)、4.67~4.58(m, 1H)、4.28(br s, 2H)、4.16~3.51(m, 26H)、3.16~3.03(m, 1H)、2.97(s, 2H)、2.86(br s, 1H)、2.75~2.65(m, 3H)、2.46~2.07(m, 4H)、1.95~1.61(m, 6H)、1.51(d, J=7.0Hz, 3H)、1.31~1.06(m, 5H)。             | 5 | 1165.80 |
| 278 | 1209.92 | 1211.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.28~8.15(m, 1H)、8.08(br s, 1H)、7.78~7.56(m, 1H)、7.53~7.32(m, 5H)、6.93~6.65(m, 1H)、6.30(br d, J=16.5Hz, 1H)、5.82(br d, J=11.9Hz, 1H)、5.50(br d, J=4.3Hz, 1H)、4.69~4.58(m, 1H)、4.43~4.15(m, 2H)、4.12~3.52(m, 27H)、3.06(s, 1H)、3.00~2.80(m, 3H)、2.73~2.66(m, 3H)、2.49~2.02(m, 4H)、1.97~1.61(m, 6H)、1.51(d, J=7.0Hz, 3H)、1.31~1.08(m, 3H)、1.38~1.07(m, 1H)、1.07~1.04(m, 1H)。 | 5 | 1209.85 |
| 279 | 1253.95 | 1255.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.23(br s, 1H)、8.13(br d, J=8.2Hz, 1H)、7.83~7.59(m, 1H)、7.53~7.29(m, 5H)、6.90~6.66(m, 1H)、6.29(br d, J=16.6Hz, 1H)、5.82(br d, J=10.1Hz, 1H)、5.51(br s, 1H)、4.62(br d, J=7.1Hz, 1H)、4.40~4.19(m, 2H)、4.14~3.70(m, 19H)、3.68~3.35(m, 12H)、3.08(s, 1H)、2.98~2.83(m, 3H)、2.68(s, 3H)、2.45~2.05(m, 4H)、1.92~1.60(m, 6H)、1.55~1.47(m, 3H)、1.39~1.03(m, 5H)。                     | 5 | 1253.90 |

30

40

【 3 1 7 8 】

【表 9 - 3 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 280 | 1065.8  | 1067.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.30~7.82(m, 3H)、7.62~7.35(m, 4H)、7.25~7.13(m, 1H)、7.10~6.90(m, 1H)、6.85~6.72(m, 2H)、5.67~5.48(m, 1H)、4.62(br d, J=6.8Hz, 1H)、4.47(br d, J=4.4Hz, 1H)、4.38(br s, 1H)、4.17(br s, 1H)、4.07~3.85(m, 9H)、3.82~3.69(m, 4H)、3.63(br d, J=4.8Hz, 2H)、3.14(s, 2H)、2.95(br s, 1H)、2.85(br d, J=7.5Hz, 1H)、2.68(s, 3H)、2.45~2.34(m, 1H)、2.33~2.04(m, 7H)、1.90~1.61(m, 7H)、1.50(d, J=6.8Hz, 3H)、1.36~1.11(m, 6H)。 | 5 | 1065.68 |
| 281 | 1109.84 | 1111.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.34~8.18(m, 1H)、8.16~7.91(m, 1H)、7.82~7.61(m, 1H)、7.50~7.27(m, 5H)、6.86~6.74(m, 3H)、5.59~5.47(m, 1H)、4.66~4.59(m, 1H)、4.28(br s, 2H)、4.08~3.58(m, 21H)、3.06(s, 2H)、3.01~2.91(m, 1H)、2.87(br s, 1H)、2.68(s, 3H)、2.50~2.06(m, 8H)、1.92~1.61(m, 7H)、1.50(d, J=6.8Hz, 3H)、1.34~1.10(m, 6H)。                                                                                                               | 5 | 1109.73 |
| 282 | 1153.88 | 1155.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.11~8.04(m, 1H)、7.82~7.65(m, 1H)、7.56~7.53(m, 1H)、7.52~7.31(m, 6H)、6.93~6.70(m, 1H)、5.52(br d, J=8.1Hz, 1H)、4.63(d, J=6.7Hz, 1H)、4.29(br s, 2H)、4.15~3.51(m, 26H)、3.14~3.06(m, 1H)、2.96(s, 2H)、2.86(br s, 1H)、2.74~2.64(m, 4H)、2.48~2.03(m, 8H)、1.37~1.06(m, 6H)。                                                                                                                                        | 5 | 1153.79 |
| 283 | 1197.91 | 1198.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.32~8.15(m, 1H)、8.07(br s, 1H)、7.78~7.56(m, 1H)、7.52~7.28(m, 6H)、6.91~6.67(m, 3H)、5.51(br d, J=8.6Hz, 1H)、4.68~4.55(m, 1H)、4.38~4.16(m, 2H)、4.12~3.52(m, 27H)、3.05(s, 1H)、3.00~2.82(m, 3H)、2.67(s, 3H)、2.46~2.05(m, 7H)、1.94~1.59(m, 6H)、1.50(d, J=7.0Hz, 3H)、1.35~1.08(m, 5H)。                                                                                                                          | 5 | 1197.84 |

10

20

【 3 1 7 9】

【表 9 - 3 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 284 | 1241.95 | 1243.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.10~8.03(m, 1H)、7.80~7.64(m, 1H)、7.55~7.52(m, 1H)、7.50~7.29(m, 6H)、6.93~6.70(m, 1H)、5.51(br d, J=8.1Hz, 1H)、4.62(d, J=6.7Hz, 1H)、4.28(br s, 2H)、4.15~3.48(m, 26H)、3.13~3.06(m, 1H)、2.96(s, 2H)、2.88(br s, 1H)、2.74~2.63(m, 4H)、2.47~2.03(m, 8H)、1.35~1.04(m, 6H)。                                                                    | 5 | 1241.89 |
| 285 | 1066.8  | 1068.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.32~8.05(m, 1H)、8.06~7.81(m, 2H)、7.63~7.50(m, 1H)、7.49~7.34(m, 3H)、7.26~7.12(m, 1H)、7.10~6.90(m, 1H)、6.86~6.71(m, 2H)、5.60~5.49(m, 1H)、4.63(m, 1H)、4.48(br s, 1H)、4.38(br s, 1H)、4.22~3.45(m, 17H)、3.14(s, 2H)、2.94(m, 1H)、2.84(br s, 1H)、2.68(s, 3H)、2.47~2.09(m, 4H)、1.93~1.59(m, 7H)、1.50(d, J=7.2Hz, 3H)、1.38~1.12(m, 6H)。    | 5 | 1066.67 |
| 286 | 1110.84 | 1112.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.34~8.19(m, 1H)、8.17~7.89(m, 1H)、7.80~7.60(m, 1H)、7.50~7.27(m, 5H)、6.88~6.72(m, 3H)、5.59~5.50(m, 1H)、4.62(br d, J=6.8Hz, 1H)、4.28(br s, 2H)、4.10~3.55(m, 21H)、3.06(s, 2H)、3.02~2.92(m, 1H)、2.91~2.78(m, 1H)、2.68(s, 3H)、2.51~2.37(m, 1H)、2.35~2.21(m, 2H)、2.15(br s, 1H)、1.95~1.62(m, 7H)、1.51(d, J=6.8Hz, 3H)、1.39~1.05(m, 6H)。  | 5 | 1110.72 |
| 287 | 1154.87 | 1156.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.27(br d, J=8.0Hz, 1H)、8.09(d, J=8.4Hz, 1H)、7.81~7.67(m, 1H)、7.50~7.37(m, 5H)、6.88~6.76(m, 3H)、5.55(br d, J=8.0Hz, 1H)、4.65(d, J=6.8Hz, 1H)、4.31(br s, 2H)、4.06~3.58(m, 25H)、2.99(s, 2H)、2.89(br s, 1H)、2.70(s, 3H)、2.47(br s, 1H)、2.29(br d, J=6.4Hz, 2H)、2.17(br s, 1H)、1.96~1.62(m, 7H)、1.53(d, J=6.8Hz, 3H)、1.37~1.10(m, 6H)。 | 5 | 1154.77 |

30

40

【 3 1 8 0】

【表 9 - 3 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 288 | 1198.91 | 1200.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.29~8.05(m, 2H)、7.78~7.55(m, 1H)、7.49~7.36(m, 5H)、6.91~6.67(m, 3H)、5.54(br d, J=6.4Hz, 1H)、4.63(d, J=6.8Hz, 1H)、4.43~4.18(m, 1H)、4.08~3.54(m, 28H)、3.06(s, 1H)、2.97(s, 2H)、2.90~2.82(m, 1H)、2.68(s, 3H)、2.48~2.11(m, 4H)、1.93~1.65(m, 6H)、1.51(d, J=7.2Hz, 3H)、1.33~1.04(m, 6H)。                                     | 5 | 1198.83 |
| 289 | 1242.95 | 1244.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.28~8.07(m, 2H)、7.83~7.57(m, 1H)、7.49~7.33(m, 5H)、6.88~6.67(m, 3H)、5.54(br d, J=7.8Hz, 1H)、4.69~4.59(m, 1H)、4.27(br d, J=17.4Hz, 2H)、4.05~3.40(m, 32H)、3.16~3.03(m, 1H)、3.00~2.82(m, 4H)、2.68(s, 3H)、2.47~2.12(m, 4H)、1.88~1.60(m, 6H)、1.55~1.47(m, 3H)、1.39~1.05(m, 6H)。                                            | 5 | 1242.88 |
| 290 | 1192.77 | 1194.77 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.96(s, 9H)、1.28(s, 1H)、1.62(m, 1H)、2.64(m, 2H)、2.85(s, 1H)、2H)、3.03(s, 2H)、3.74~3.37(m, 14H)、3.96~3.84(m, 4H)、4.35(s, 1H)、4.59(s, 2H)、6.07(s, 2H)、7.03(m, 1H)、7.59~7.22(m, 11H)、7.77(m, 3H)、8.29(d, J=7.6Hz, 1H)、8.51(m, 2H)、9.97(s, 1H)、10.38(s, 1H)。                                                                | 6 | 1193.55 |
| 291 | 1236.8  | 1238.8  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9.96(s, 9H)、1.24(s, 2H)、1.69~1.61(m, 1H)、2.61~2.67 m, 2H)、2.81(s, 2H)、3.00(s, 2H)、3.70~3.40(m, 16H)、3.89 ~3.97 m, 4H)、4.36(s, 1H)、4.59(s, 2H)、6.09(s, 2H)、7.05(s, 1H)、7.22~7.59(m, 12H)、7.71~7.80(m, 3H)、8.29(d, J=8.4Hz, 2H)、8.46(s, 1H)、9.99(s, 1H)、10.39(s, 1H)。                                                      | 6 | 1237.60 |
| 292 | 1280.84 | 1282.84 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.96(s, 9H)、1.18~1.32(m, 4H)、1.58~1.68(m, 1H)、2.56~2.68(m, 2H)、2.78~2.83(m, 1H)、2.98(s, 1H)、3.38~3.66(m, 20H)、3.88~3.98(m, 4H)、4.32~4.43(m, 1H)、4.56~4.65(m, 2H)、6.08(s, 2H)、7.02~7.07(m, 1H)、7.20~7.28(m, 3H)、7.30~7.62(m, 9H)、7.70~7.83(m, 3H)、8.31(d, J=8.0Hz, 1H)、8.40~8.51(m, 1H)、9.95~10.05(m, 1H)、10.39(s, 1H)。 | 6 | 1281.65 |

10

20

【 3 1 8 1】

【表 9 - 3 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 293 | 1324.88 | 1326.88 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.97(s, 9H)、1.61~1.67(m, 1H)、2.62~2.68(m, 2H)、2.80~2.87(m, 2H)、2.99(s, 1H)、3.40~3.64(m, 27H)、3.91~3.98(m, 4H)、4.34~4.39(m, 1H)、4.55~4.59(m, 2H)、6.09(s, 2H)、7.05(d, J=1.6Hz, 1H)、7.21~7.59(m, 11H)、7.71~7.81(m, 3H)、8.31(d, J=8.4Hz, 1H)、8.44~8.48(m, 1H)、9.98(s, 1H)、10.40(s, 1H)。                                                                                  | 6 | 1325.71 |
| 294 | 1368.91 | 1370.91 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.97(s, 9H)、1.37~1.40(m, 1H)、1.62~1.68(m, 1H)、2.52~2.53(m, 1H)、2.60~2.68(m, 2H)、2.81(s, 1H)、3.00(s, 1H)、3.37~3.64(m, 30H)、3.92~3.98(m, 4H)、4.34~4.39(m, 1H)、4.57~4.60(m, 2H)、6.09(s, 2H)、7.05~7.05(m, 1H)、7.22~7.24(m, 2H)、7.27~7.28(m, 1H)、7.33~7.60(m, 9H)、7.72~7.81(m, 3H)、8.31~8.33(m, 1H)、8.46~8.49(m, 1H)、9.99(s, 1H)、10.41(s, 1H)。                            | 6 | 1369.76 |
| 295 | 1191.78 | 1193.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.45~10.30(m, 1H)、10.27~9.76(m, 1H)、8.64~8.39(m, 1H)、8.32~8.20(m, 1H)、7.84~7.66(m, 3H)、7.61~7.46(m, 3H)、7.45~7.16(m, 8H)、7.06~7.00(m, 1H)、4.66~4.51(m, 2H)、4.35(br s, 1H)、4.00~3.59(m, 12H)、3.58~3.41(m, 6H)、3.07~2.81(m, 3H)、2.65~2.55(m, 2H)、2.10~1.98(m, 3H)、1.72~1.57(m, 1H)、1.29~1.22(m, 1H)、0.96(d, J=2.4Hz, 9H)。                                             | 6 | 1192.56 |
| 296 | 1235.82 | 1237.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.39(br s, 1H)、10.02(br s, 1H)、8.50~8.35(m, 1H)、8.29(br d, J=8.6Hz, 1H)、7.81~7.70(m, 3H)、7.61~7.50(m, 3H)、7.50~7.32(m, 5H)、7.29~7.17(m, 3H)、7.04(s, 1H)、4.65~4.53(m, 2H)、4.37(br s, 1H)、3.99~3.88(m, 4H)、3.66(br s, 6H)、3.50(br s, 8H)、3.44~3.39(m, 5H)、3.01~2.79(m, 3H)、2.60(br s, 2H)、2.04(d, J=5.0Hz, 3H)、1.69~1.58(m, 1H)、1.26(br d, J=13.6Hz, 1H)、0.96(s, 9H)。 | 6 | 1236.61 |

30

40

【 3 1 8 2】

【表 9 - 3 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 297 | 1279.85 | 1281.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.37(s, 1H), 10.04(s, 1H), 8.45~8.42(m, 1H), 8.29(d, J=8.4Hz, 1H), 7.78~7.69(m, 3H), 7.57~7.50(m, 3H), 7.47~7.45(m, 1H), 7.41~7.39(m, 1H), 7.37~7.31(m, 3H), 7.25~7.24(m, 1H), 7.21~7.20(m, 2H), 7.02(d, J=2.4Hz, 1H), 4.57~4.54(m, 2H), 4.34(s, 1H), 3.96~3.88(m, 4H), 3.68~3.62(m, 6H), 3.51~3.41(m, 17H), 2.96~2.77(m, 3H), 2.58~2.57(m, 2H), 2.04(d, J=3.2Hz, 3H), 1.65~1.59(m, 1H), 1.26~1.23(m, 1H), 0.95(s, 9H)。 | 6 | 1280.67 |
| 298 | 1323.89 | 1325.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 9.99(br s, 1H), 8.46(br s, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.85~7.68(m, 3H), 7.61~7.31(m, 8H), 7.29~7.19(m, 3H), 7.14~7.01(m, 1H), 4.60(br s, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.03~3.88(m, 4H), 3.68(br s, 8H), 3.60~3.38(m, 20H), 3.03~2.74(m, 3H), 2.64~2.56(m, 1H), 2.06(s, 3H), 1.64(br dd, J=9.6, 13.6Hz, 1H), 1.27(br d, J=13.6Hz, 1H), 0.97(s, 9H)。                                                                 | 6 | 1324.72 |
| 299 | 1367.92 | 1369.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.29~9.94(m, 1H), 8.49(br s, 1H), 8.38(br s, 1H), 7.84~7.70(m, 3H), 7.63~7.46(m, 4H), 7.45~7.33(m, 4H), 7.30~7.18(m, 3H), 7.04(s, 1H), 4.68~4.53(m, 2H), 4.38(br s, 1H), 4.01~3.87(m, 4H), 3.68(br s, 6H), 3.55~3.39(m, 25H), 3.01~2.80(m, 3H), 2.61(br s, 2H), 2.06(s, 3H), 1.70~1.58(m, 1H), 1.27(br d, J=14.2Hz, 1H), 0.97(s, 9H)。                                                                     | 6 | 1368.77 |
| 300 | 1203.78 | 1205.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.45~10.30(m, 1H), 9.98(br s, 1H), 8.64~8.38(m, 1H), 8.33~8.18(m, 1H), 7.85~7.68(m, 3H), 7.60~7.45(m, 3H), 7.44~7.30(m, 5H), 7.28~7.19(m, 3H), 7.08~6.99(m, 1H), 6.91~6.73(m, 1H), 6.23~6.10(m, 1H), 5.77~5.67(m, 1H), 4.62~4.54(m, 2H), 4.43~4.30(m, 1H), 3.99~3.58(m, 13H), 3.57~3.41(m, 6H), 3.06~2.83(m, 3H), 2.65~2.56(m, 2H), 1.69~1.57(m, 1H), 1.26(br d, J=14.0Hz, 1H), 0.95(d, J=2.0Hz, 9H)。                   | 6 | 1204.57 |

10

20

【 3 1 8 3 】

【表 9 - 3 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 301 | 1247.82 | 1249.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.38(s, 1H), 8.53~8.24(m, 2H), 7.83~7.69(m, 3H), 7.60~7.31(m, 8H), 7.24(br d, J=17.6Hz, 3H), 7.04(s, 1H), 6.88~6.76(m, 1H), 6.16(br d, J=16.9Hz, 1H), 5.72(br d, J=10.0Hz, 1H), 4.64~4.54(m, 2H), 4.35(br s, 1H), 4.01~3.64(m, 12H), 3.50(br d, J=5.4Hz, 12H), 3.06~2.78(m, 3H), 2.60(br s, 2H), 1.64(br dd, J=10.0, 13.5Hz, 1H), 1.26(br d, J=14.2Hz, 1H), 0.96(s, 9H)。                                                                            | 6 | 1248.62 |
| 302 | 1291.85 | 1293.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.39(s, 1H), 9.99(s, 1H), 8.45~8.42(m, 1H), 8.30~8.29(m, 2H), 7.79~7.77(m, 2H), 7.74~7.71(m, 1H), 7.58~7.48(m, 5H), 7.41~7.34(m, 4H), 7.26(s, 1H), 7.25~7.21(m, 2H), 7.04(s, 1H), 6.86~6.80(m, 1H), 6.18~6.14(m, 1H), 5.73~5.71(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.27~4.41(m, 1H), 3.97~3.90(m, 4H), 3.80~3.71(m, 10H), 3.52~3.45(m, 12H), 2.98~2.79(m, 3H), 2.62~2.60(m, 1H), 1.66~1.60(m, 1H), 1.28~1.24(m, 1H), 0.96(s, 9H)。                                 | 6 | 1292.68 |
| 303 | 1335.89 | 1337.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 8.46(br s, 1H), 8.39~8.23(m, 2H), 7.85~7.77(m, 2H), 7.73(t, J=7.2Hz, 1H), 7.61~7.32(m, 8H), 7.29~7.18(m, 3H), 7.14~7.02(m, 1H), 6.89~6.78(m, 1H), 6.17(br d, J=17.6Hz, 1H), 5.74(br d, J=10.4Hz, 1H), 4.60(br s, 2H), 4.47~4.27(m, 1H), 3.97(br d, J=10.8Hz, 1H), 3.91(s, 3H), 3.86~3.67(m, 8H), 3.60~3.41(m, 20H), 3.01~2.78(m, 3H), 2.62(br d, J=8.4Hz, 1H), 1.64(br dd, J=10.0, 14.4Hz, 1H), 1.27(br d, J=13.2Hz, 1H), 0.97(s, 9H)。 | 6 | 1336.73 |

30

40

【 3 1 8 4 】

【表 9 - 3 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 304 | 1379.92 | 1381.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 10.05(br s, 1H), 8.51~8.43(m, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82~7.77(m, 2H), 7.73(br t, J=6.7Hz, 1H), 7.62~7.54(m, 2H), 7.53~7.46(m, 1H), 7.45~7.31(m, 4H), 7.28~7.17(m, 3H), 7.13~7.01(m, 1H), 6.83(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.17(dd, J=2.2, 16.8Hz, 1H), 5.78~5.69(m, 1H), 4.65~4.53(m, 2H), 4.35(br s, 1H), 4.02~3.87(m, 4H), 3.85~3.67(m, 8H), 3.56~3.38(m, 24H), 3.03~2.77(m, 3H), 2.62(br d, J=7.8Hz, 2H), 1.64(br dd, J=10.0, 14.5Hz, 1H), 1.33~1.19(m, 1H), 0.97(s, 9H)。 | 6 | 1380.78 |
| 305 | 1171.74 | 1173.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.48~10.34(m, 1H), 10.16(br s, 1H), 8.63~8.43(m, 1H), 8.34~8.24(m, 1H), 8.20(s, 1H), 7.79~7.69(m, 2H), 7.61~7.26(m, 8H), 6.93~6.68(m, 3H), 6.22~6.09(m, 1H), 5.77~5.65(m, 1H), 4.64~4.53(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.00~3.49(m, 18H), 3.07~2.84(m, 3H), 2.69~2.56(m, 2H), 1.69~1.57(m, 1H), 1.29~1.23(m, 1H), 0.96(d, J=4.4Hz, 9H)。                                                                                                                                                           | 6 | 1172.50 |
| 306 | 1171.74 | 1173.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.44~10.35(m, 1H), 10.20(br s, 1H), 8.62~8.41(m, 1H), 8.33~8.25(m, 1H), 8.23(s, 1H), 7.77~7.69(m, 2H), 7.62~7.26(m, 8H), 6.88~6.71(m, 3H), 6.23~6.10(m, 1H), 5.76~5.66(m, 1H), 4.63~4.54(m, 2H), 4.43~4.30(m, 1H), 3.99~3.58(m, 14H), 3.58~3.48(m, 4H), 3.09~2.82(m, 3H), 2.67~2.56(m, 2H), 1.70~1.58(m, 1H), 1.31~1.23(m, 1H), 0.96(d, J=2.4Hz, 9H)。                                                                                                                                       | 6 | 1172.50 |

10

20

【 3 1 8 5】

【表 9 - 3 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 307 | 1215.78 | 1217.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 10.37~10.22(m, 1H), 8.49~8.35(m, 1H), 8.30(dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.78~7.67(m, 2H), 7.61~7.51(m, 3H), 7.50~7.43(m, 1H), 7.42~7.27(m, 4H), 7.06(br s, 1H), 6.88~6.72(m, 3H), 6.15(br d, J=16.9Hz, 1H), 5.76~5.67(m, 1H), 4.63~4.52(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.01~3.86(m, 4H), 3.85~3.62(m, 9H), 3.59~3.48(m, 8H), 3.04~2.81(m, 3H), 2.71~2.55(m, 2H), 1.64(br dd, J=10.0, 13.9Hz, 1H), 1.26(br d, J=13.6Hz, 1H), 0.96(s, 9H)。 | 6 | 1216.55 |
| 308 | 1215.78 | 1217.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 10.37~10.16(m, 1H), 8.51~8.39(m, 1H), 8.37~8.27(m, 1H), 7.77~7.69(m, 2H), 7.61~7.44(m, 4H), 7.43~7.28(m, 4H), 7.26~6.98(m, 1H), 6.87~6.74(m, 3H), 6.16(br d, J=16.8Hz, 1H), 5.72(dd, J=2.8, 13.0Hz, 1H), 4.66~4.54(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.01~3.88(m, 4H), 3.86~3.61(m, 9H), 3.59~3.48(m, 8H), 3.03~2.80(m, 3H), 2.70~2.58(m, 2H), 1.65(br dd, J=9.9, 14.1Hz, 1H), 1.31~1.21(m, 1H), 0.97(s, 9H)。                         | 6 | 1216.55 |
| 309 | 1259.81 | 1261.81 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.50~10.39(m, 2H), 8.48~8.44(m, 1H), 8.32~8.29(m, 1H), 8.15~8.02(m, 2H), 7.74~7.71(m, 1H), 7.58~7.45(m, 4H), 7.39~7.33(m, 4H), 6.88~6.73(m, 3H), 6.20~6.15(m, 1H), 5.75~5.72(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.18(s, 2H), 3.96~3.87(m, 18H), 3.49~3.37(m, 6H), 2.96~2.84(m, 3H), 2.72~2.65(m, 2H), 1.67~1.61(m, 1H), 1.28~1.22(m, 1H), 0.96(s, 9H)。                                                                                                 | 6 | 1260.61 |
| 310 | 1259.81 | 1261.81 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.51~10.40(m, 2H), 8.47~8.45(m, 1H), 8.32~8.29(m, 1H), 8.12~8.03(m, 2H), 7.75~7.71(m, 1H), 7.59~7.53(m, 4H), 7.41~7.33(m, 4H), 6.88~6.68(m, 3H), 6.20~6.16(m, 1H), 5.75~5.72(m, 1H), 4.59(s, 2H), 4.17(s, 3H), 3.93~3.73(m, 18H), 3.45~3.37(m, 6H), 2.96~2.85(m, 3H), 2.72~2.64(m, 2H), 1.67~1.61(m, 1H), 1.28~1.25(m, 1H), 0.97(s, 9H)。                                                                                                 | 6 | 1260.61 |

30

40

【 3 1 8 6】

【表 9 - 4 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 311 | 1303.85 | 1305.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.26(br s, 1H), 8.48(br d, J=3.2Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.78~7.69(m, 2H), 7.64~7.45(m, 4H), 7.44~7.25(m, 4H), 7.07(br s, 1H), 6.92~6.70(m, 3H), 6.16(br d, J=16.4Hz, 1H), 5.73(br d, J=10.4Hz, 1H), 4.70~4.52(m, 2H), 4.37(br s, 1H), 4.03~3.87(m, 4H), 3.84~3.66(m, 8H), 3.54~3.43(m, 17H), 3.03~2.78(m, 3H), 2.72~2.57(m, 2H), 1.76~1.55(m, 1H), 1.27(br d, J=13.6Hz, 1H), 0.98(s, 9H)。             | 6 | 1304.66 |
| 312 | 1303.85 | 1305.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.35(br s, 1H), 8.47(br d, J=2.8Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77~7.71(m, 2H), 7.61~7.46(m, 4H), 7.43~7.28(m, 4H), 7.03(s, 1H), 6.88~6.73(m, 3H), 6.17(br d, J=16.4Hz, 1H), 5.73(br d, J=10.4Hz, 1H), 4.63~4.56(m, 2H), 4.37(br s, 1H), 4.01~3.89(m, 4H), 3.84~3.63(m, 8H), 3.54~3.41(m, 17H), 3.05~2.75(m, 3H), 2.72~2.57(m, 2H), 1.65(br dd, J=10.4, 13.6Hz, 1H), 1.27(br d, J=13.6Hz, 1H), 0.98(s, 9H)。 | 6 | 1304.66 |
| 313 | 1347.88 | 1349.88 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 8.54~8.43(m, 1H), 8.39~8.27(m, 2H), 7.81~7.68(m, 2H), 7.63~7.55(m, 2H), 7.54~7.45(m, 2H), 7.43~7.26(m, 4H), 6.90~6.72(m, 3H), 6.17(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.73(d, J=12.8Hz, 1H), 4.60(s, 2H), 4.36(s, 1H), 4.01~3.88(m, 4H), 3.85~3.62(m, 9H), 3.53~3.39(m, 23H), 3.02(s, 2H), 2.82(s, 2H), 1.70~1.59(m, 1H), 1.27(d, J=13.6Hz, 1H), 0.98(s, 9H)。                                                                    | 6 | 1348.71 |
| 314 | 1347.89 | 1349.89 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 8.47(s, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77~7.69(m, 2H), 7.61~7.54(m, 2H), 7.54~7.42(m, 3H), 7.40~7.27(m, 4H), 6.90~6.71(m, 3H), 6.21~6.11(m, 1H), 5.72(d, J=12.4Hz, 1H), 4.59(s, 2H), 4.36(s, 1H), 4.00~3.92(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.86~3.58(m, 16H), 3.57~3.39(m, 15H), 3.01(s, 2H), 2.81(s, 2H), 2.07(s, 1H), 1.69~1.58(m, 1H), 1.26(d, J=13.6Hz, 2H), 0.97(s, 9H)。                                                     | 6 | 1348.71 |

10

20

【 3 1 8 7 】

【表 9 - 4 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 315 | 1159.75 | 1161.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.48(br s, 1H), 10.39(br d, J=8.4Hz, 1H), 8.70~8.45(m, 1H), 8.36~8.24(m, 1H), 8.05~7.85(m, 2H), 7.74(br t, J=7.2Hz, 1H), 7.62~7.48(m, 3H), 7.47~7.30(m, 5H), 6.96~6.73(m, 2H), 4.65~4.52(m, 2H), 4.46~4.28(m, 1H), 4.23~3.80(m, 9H), 3.77~3.60(m, 9H), 3.09~2.84(m, 3H), 2.75~2.60(m, 2H), 2.10~1.98(m, 3H), 1.72~1.58(m, 1H), 1.33~1.21(m, 1H), 0.97(d, J=3.6Hz, 9H)。                      | 6 | 1160.49 |
| 316 | 1159.75 | 1161.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.49(br s, 1H), 10.43~10.35(m, 1H), 8.69~8.44(m, 1H), 8.36~8.23(m, 1H), 8.07~7.87(m, 2H), 7.78~7.68(m, 1H), 7.63~7.31(m, 8H), 6.96~6.74(m, 2H), 4.65~4.53(m, 2H), 4.44~4.32(m, 1H), 4.21~3.88(m, 5H), 3.83~3.71(m, 13H), 3.08~2.86(m, 3H), 2.80~2.60(m, 2H), 2.08~2.02(m, 3H), 1.71~1.59(m, 1H), 1.32~1.22(m, 1H), 1.07~0.87(m, 9H)。                                                        | 6 | 1160.49 |
| 317 | 1203.78 | 1205.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 10.29(br s, 1H), 8.51~8.38(m, 1H), 8.32(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.79~7.69(m, 2H), 7.62~7.44(m, 4H), 7.43~7.28(m, 4H), 7.05(br s, 1H), 6.88~6.72(m, 2H), 4.67~4.52(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.01~3.87(m, 4H), 3.58~3.46(m, 17H), 3.06~2.80(m, 3H), 2.72~2.57(m, 2H), 2.09~1.97(m, 3H), 1.65(br dd, J=10.2, 14.2Hz, 1H), 1.31~1.21(m, 1H), 0.97(s, 9H)。                               | 6 | 1204.54 |
| 318 | 1203.78 | 1205.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H), 10.28(br s, 1H), 8.53~8.36(m, 1H), 8.31(dd, J=2.0, 8.5Hz, 1H), 7.79~7.67(m, 2H), 7.61~7.43(m, 4H), 7.43~7.28(m, 4H), 7.06(br s, 1H), 6.87~6.74(m, 2H), 4.66~4.53(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.00~3.89(m, 4H), 3.65(br s, 8H), 3.56~3.40(m, 9H), 3.04~2.82(m, 3H), 2.71~2.55(m, 2H), 2.04(d, J=4.2Hz, 3H), 1.65(br dd, J=10.4, 14.2Hz, 1H), 1.27(br d, J=13.7Hz, 1H), 0.97(s, 9H)。 | 6 | 1204.54 |

30

40

【 3 1 8 8 】

50

【表 9 - 4 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 319 | 1247.81 | 1249.81 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.49~10.39(m, 2H)、8.48~8.44(m, 1H)、8.31(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)、8.02~8.01(m, 2H)、7.74~7.71(m, 1H)、7.58~7.45(m, 4H)、7.38~7.33(m, 4H)、6.88~6.79(m, 2H)、4.58(s, 2H)、4.16~4.12(m, 3H)、3.96~3.90(m, 7H)、3.55~3.37(m, 17H)、2.96~2.84(m, 3H)、2.71~2.65(m, 2H)、2.04~2.03(m, 3H)、1.67~1.61(m, 1H)、1.28~1.24(m, 1H)、0.96(s, 9H)。                                                      | 6 | 1248.60 |
| 320 | 1247.81 | 1249.81 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.50~10.39(m, 2H)、8.47~8.45(m, 1H)、8.31(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H)、8.02~8.00(m, 2H)、7.74~7.71(m, 1H)、7.58~7.46(m, 4H)、7.40~7.32(m, 4H)、6.88~6.79(m, 2H)、4.58(s, 2H)、4.16~4.12(m, 3H)、3.93~3.90(m, 7H)、3.54~3.37(m, 17H)、2.96~2.84(m, 3H)、2.71~2.65(m, 2H)、2.04~2.03(m, 3H)、1.67~1.61(m, 1H)、1.28~1.24(m, 1H)、0.96(s, 9H)。                                                      | 6 | 1248.60 |
| 321 | 1291.84 | 1293.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H)、10.27(br s, 1H)、8.47(br d, J=3.2Hz, 1H)、8.32(d, J=8.4Hz, 1H)、7.78~7.69(m, 2H)、7.61~7.46(m, 4H)、7.44~7.23(m, 4H)、7.05(br s, 1H)、6.87~6.71(m, 2H)、4.63~4.55(m, 2H)、4.37(br s, 1H)、4.00~3.89(m, 4H)、3.66(br s, 8H)、3.52~3.41(m, 17H)、3.03~2.80(m, 3H)、2.70~2.56(m, 2H)、2.05(d, J=1.2Hz, 3H)、1.65(br dd, J=9.6, 14.2Hz, 1H)、1.27(br d, J=13.6Hz, 1H)、0.98(s, 9H)。 | 6 | 1292.65 |
| 322 | 1291.85 | 1293.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H)、10.26(br s, 1H)、8.47(br d, J=3.2Hz, 1H)、8.32(d, J=8.4Hz, 1H)、7.81~7.67(m, 2H)、7.63~7.46(m, 4H)、7.44~7.27(m, 4H)、7.05(br s, 1H)、6.87~6.74(m, 2H)、4.60(br s, 2H)、4.37(br s, 1H)、4.03~3.89(m, 4H)、3.66(br s, 8H)、3.52~3.38(m, 17H)、3.05~2.79(m, 3H)、2.70~2.56(m, 2H)、2.05(d, J=1.2Hz, 3H)、1.65(br dd, J=9.6, 14.2Hz, 1H)、1.27(br d, J=13.6Hz, 1H)、0.98(s, 9H)。   | 6 | 1292.65 |

10

20

【 3 1 8 9 】

【表 9 - 4 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 323 | 1335.89 | 1337.89 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H)、8.49(t, J=5.6Hz, 1H)、8.39~8.24(m, 2H)、7.79~7.66(m, 2H)、7.62~7.45(m, 4H)、7.42~7.25(m, 4H)、7.06(s, 1H)、6.88~6.70(m, 2H)、4.64~4.53(m, 2H)、4.37(s, 1H)、4.03~3.84(m, 4H)、3.65(s, 5H)、3.57~3.42(m, 27H)、3.01(s, 1H)、2.81(s, 1H)、2.67~2.57(m, 1H)、2.14~1.97(m, 3H)、1.64(dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H)、1.26(d, J=14.0Hz, 1H)、0.97(s, 9H)。                                       | 6 | 1336.70 |
| 324 | 1335.89 | 1337.89 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H)、8.47(t, J=5.6Hz, 1H)、8.38(s, 1H)、8.31(d, J=8.4Hz, 1H)、7.82~7.66(m, 2H)、7.64~7.52(m, 3H)、7.44~7.26(m, 4H)、7.25~7.18(m, 1H)、7.04(s, 1H)、6.92~6.66(m, 2H)、4.74~4.50(m, 2H)、4.36(s, 1H)、4.04~3.85(m, 4H)、3.65(s, 8H)、3.53~3.41(m, 24H)、3.01(s, 1H)、2.81(s, 1H)、2.69~2.59(m, 1H)、2.06(d, J=11.6Hz, 3H)、1.64(dd, J=9.6, 14.0Hz, 1H)、1.32~1.19(m, 1H)、1.10~0.86(m, 9H)。 | 6 | 1336.70 |
| 325 | 1160.74 | 1162.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.50~10.31(m, 1H)、10.21(br s, 1H)、8.65~8.45(m, 1H)、8.36~8.20(m, 1H)、7.80~7.68(m, 2H)、7.40(br s, 8H)、7.28~6.87(m, 1H)、6.85~6.75(m, 2H)、6.09(br s, 2H)、4.60(br s, 2H)、4.38(br s, 1H)、4.00~3.80(m, 4H)、3.50(br s, 14H)、3.07~2.85(m, 3H)、2.62(br s, 2H)、1.71~1.56(m, 1H)、1.26(br d, J=13.8Hz, 1H)、0.96(d, J=5.6Hz, 9H)。                                                  | 6 | 1161.48 |
| 326 | 1204.78 | 1206.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.40(s, 1H)、8.54~8.39(m, 1H)、8.30(dd, J=2.2, 8.4Hz, 1H)、7.80~7.67(m, 2H)、7.62~7.42(m, 4H)、7.41~7.26(m, 4H)、7.24~7.01(m, 1H)、6.83(d, J=8.2Hz, 1H)、6.76(dt, J=2.6, 8.7Hz, 1H)、6.09(s, 2H)、4.55(br s, 2H)、4.37(br s, 1H)、3.99~3.87(m, 4H)、3.72~3.47(m, 18H)、3.04~2.80(m, 3H)、2.72~2.56(m, 2H)、1.77~1.52(m, 1H)、1.28~1.22(m, 1H)、1.02~0.84(m, 9H)。                       | 6 | 1205.53 |

30

40

【 3 1 9 0 】

## 【表 9 - 4 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 327 | 1248.81 | 1250.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.18(s, 1H), 8.48~8.45(m, 1H), 8.31~8.29(m, 1H), 7.72~7.68(m, 2H), 7.58~7.53(m, 4H), 7.48~7.34(m, 4H), 7.05(s, 1H), 6.83~6.76(m, 2H), 6.07(s, 2H), 4.58(s, 2H), 4.36(s, 1H), 3.97~3.90(m, 4H), 3.63~3.44(m, 22H), 2.99~2.79(m, 3H), 2.59~2.52(m, 2H), 1.66~1.60(m, 1H), 1.27~1.23(m, 1H), 0.96(s, 9H)。                                                         | 6 | 1249.58 |
| 328 | 1292.85 | 1294.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.19(br s, 1H), 8.47(br d, J=2.8Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82~7.67(m, 2H), 7.64~7.45(m, 4H), 7.43~7.25(m, 4H), 7.21~6.96(m, 1H), 6.89~6.73(m, 2H), 6.07(s, 2H), 4.60(br s, 2H), 4.37(br s, 1H), 4.01~3.85(m, 4H), 3.55~3.40(m, 26H), 3.02~2.79(m, 3H), 2.63(br d, J=18.8Hz, 2H), 1.65(br dd, J=10.0, 13.6Hz, 1H), 1.27(br d, J=13.6Hz, 1H), 0.98(s, 9H)。 | 6 | 1293.64 |
| 329 | 1336.88 | 1338.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 10.16(s, 1H), 8.48(t, J=5.6Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.14(s, 1H), 7.80~7.66(m, 2H), 7.63~7.45(m, 4H), 7.43~7.24(m, 4H), 7.07(br s, 1H), 6.87~6.72(m, 2H), 6.07(s, 2H), 4.60(br s, 2H), 4.37(br s, 1H), 4.01~3.84(m, 4H), 3.66~3.38(m, 30H), 3.11~2.78(m, 3H), 2.63(br d, J=8.8Hz, 2H), 1.65(dd, J=9.6, 13.6Hz, 1H), 1.27(br d, J=14.4Hz, 1H), 0.98(s, 9H)。 | 6 | 1337.69 |

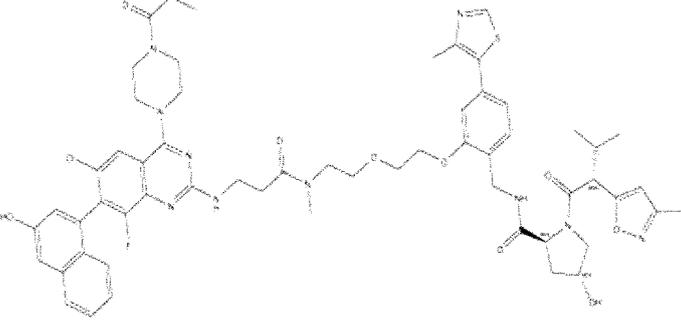
10

## 【 3 1 9 1】

20

## 【表 1 0 - 1】

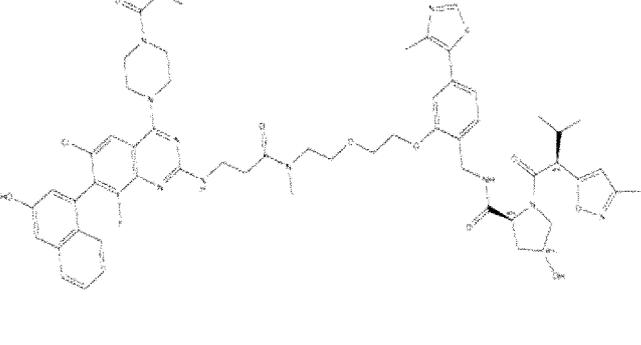
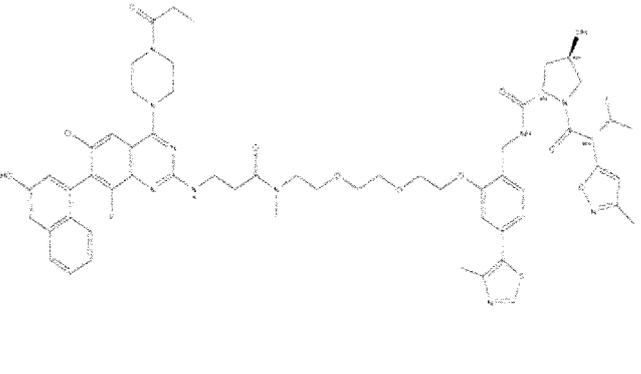
表 1 0. スキーム 7~1 6 によって調製された化合物

| 実施例番号 | 構造                                                                                  | 化合物名                                                                                                                                                                                                              | 合成スキーム |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 330   |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7      |

30

## 【 3 1 9 2】

【表 10 - 2】

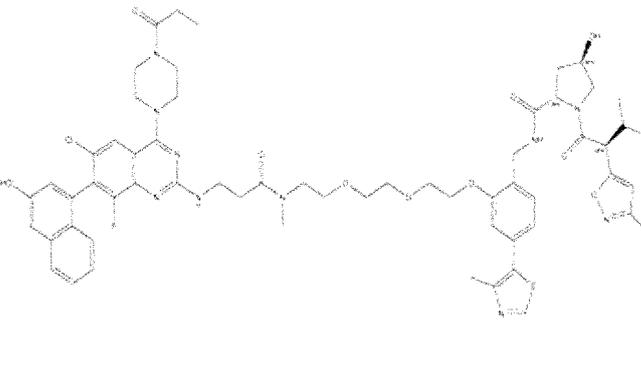
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 331 |   | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド        | 7 |
| 332 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |

10

20

【 3 1 9 3 】

【表 10 - 3】

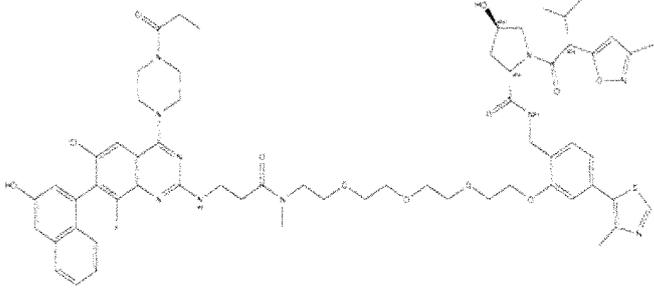
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 333 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

30

【 3 1 9 4 】

40

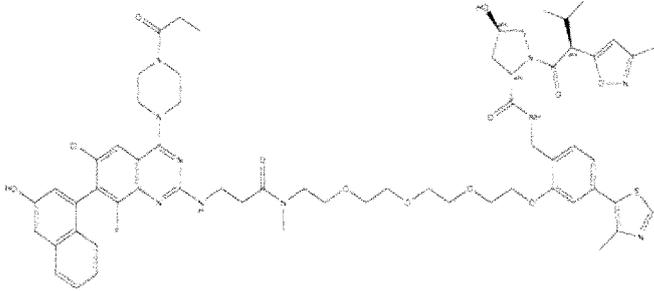
【表 10 - 4】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 334 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((15-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 1 9 5 】

【表 10 - 5】

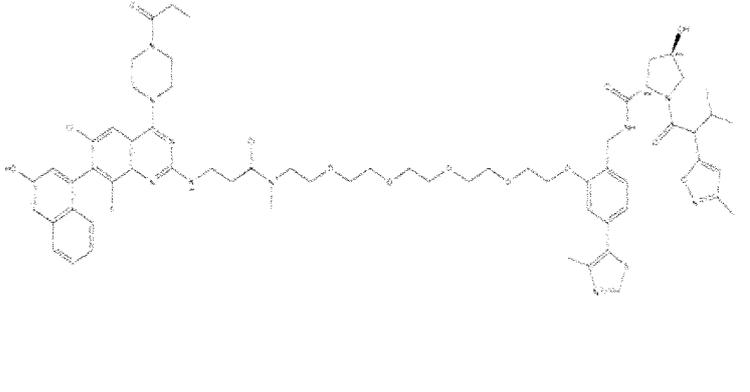
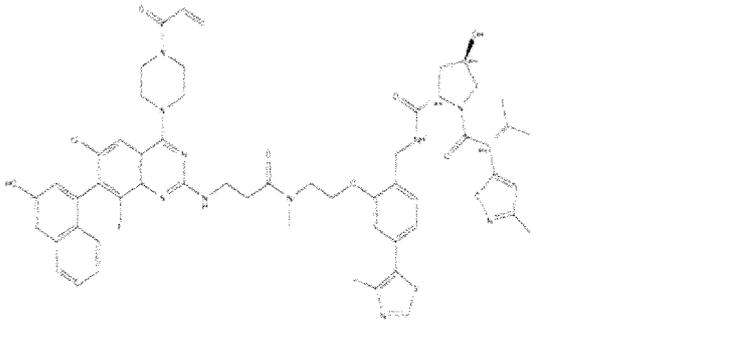
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 335 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((15-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 1 9 6 】

【表 10 - 6】

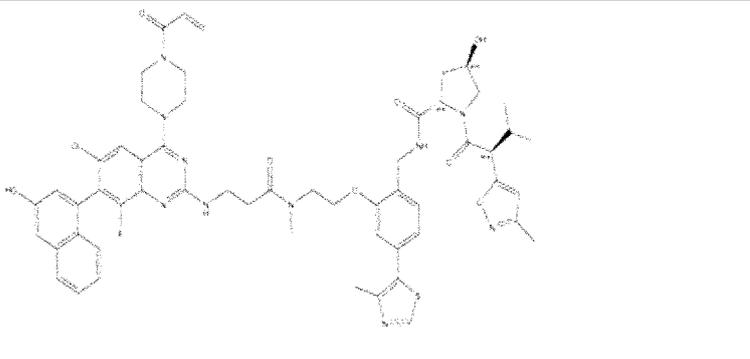
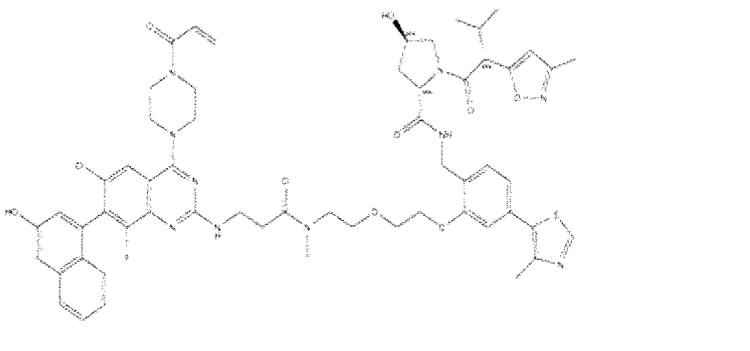
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 336 |   | (2S,4R)-N-(2-((18-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
| 337 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド                       | 7 |

10

20

【 3 1 9 7 】

【表 10 - 7】

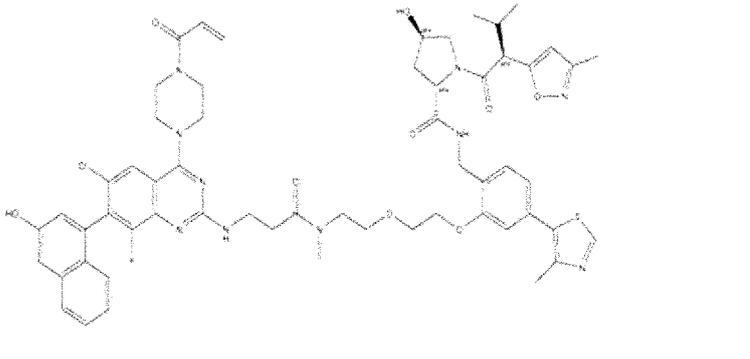
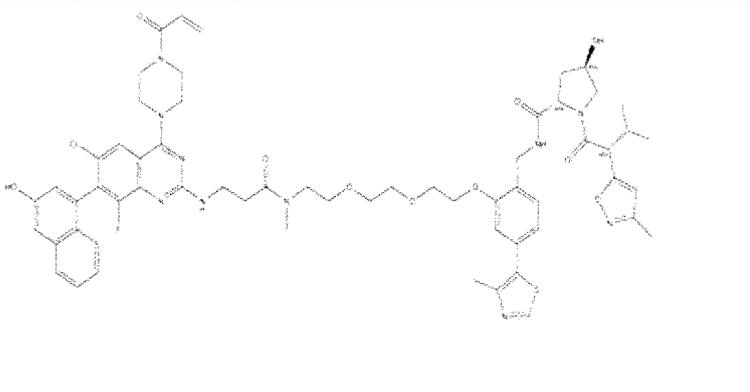
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 338 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド         | 7 |
| 339 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |

30

40

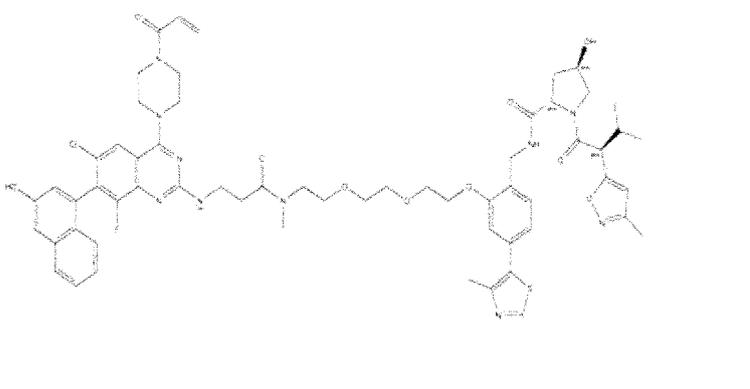
【 3 1 9 8 】

【表 10 - 8】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                          |   |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 340 |   | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 | 10 |
| 341 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 | 20 |

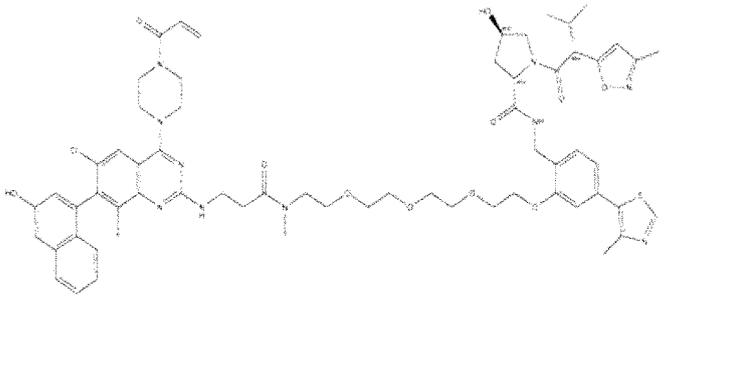
【 3 1 9 9 】

【表 10 - 9】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                  |   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|
| 342 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 | 30 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|----|

【 3 2 0 0 】

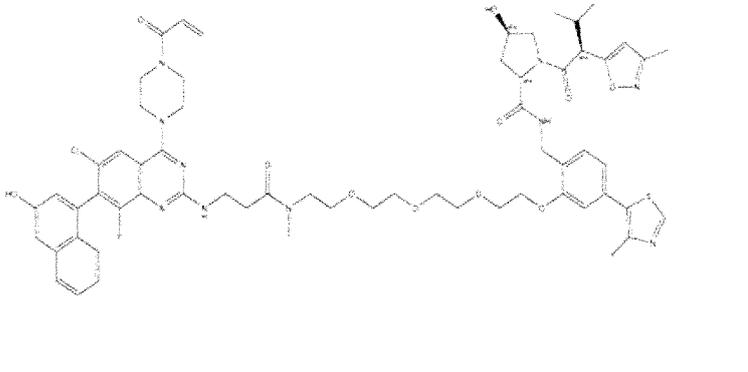
## 【表 10 - 10】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 343 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

## 【 3 2 0 1】

## 【表 10 - 11】

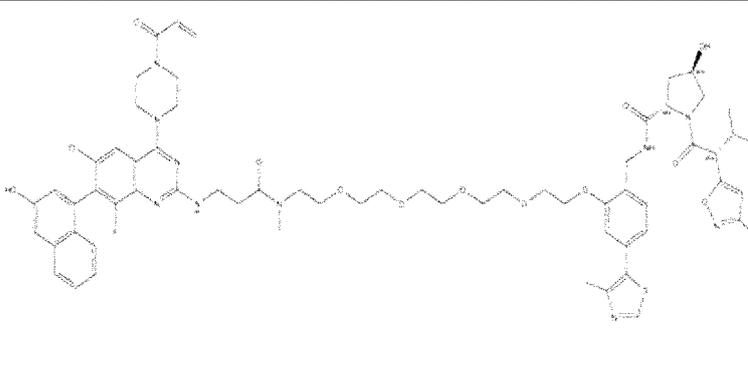
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 344 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((15-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

## 【 3 2 0 2】

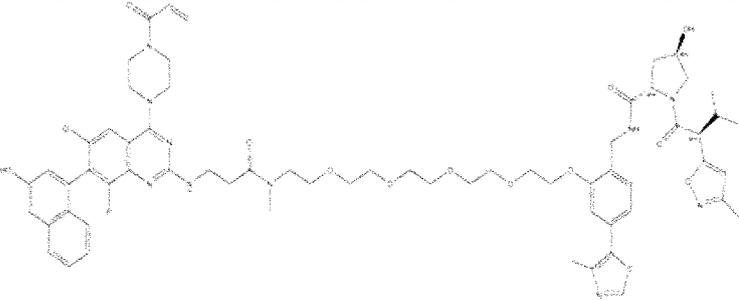
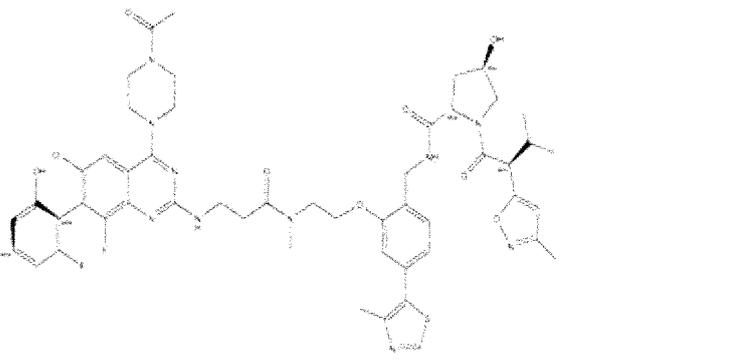
## 【表 10 - 12】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 345 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

## 【 3 2 0 3】

【表 10 - 13】

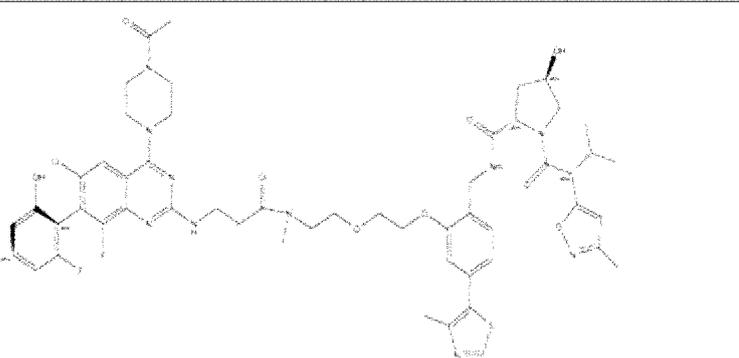
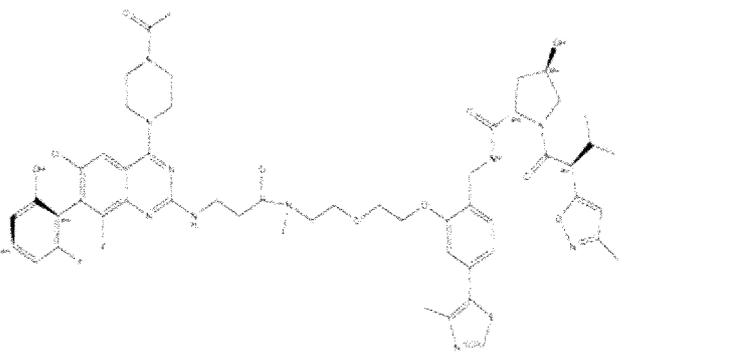
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 346 |   | (2S,4R)-N-(2-((18-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
| 347 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド                          | 7 |

10

20

【 3 2 0 4 】

【表 10 - 14】

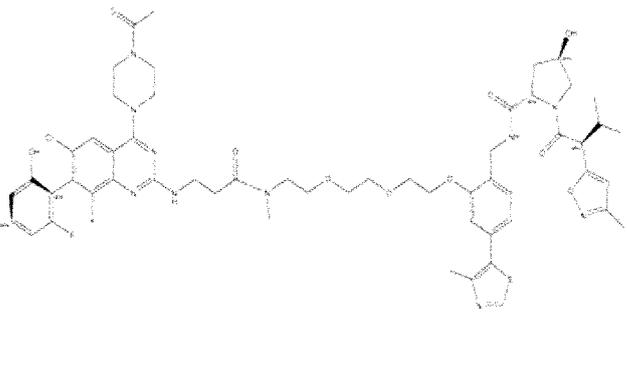
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 348 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
| 349 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |

30

40

【 3 2 0 5 】

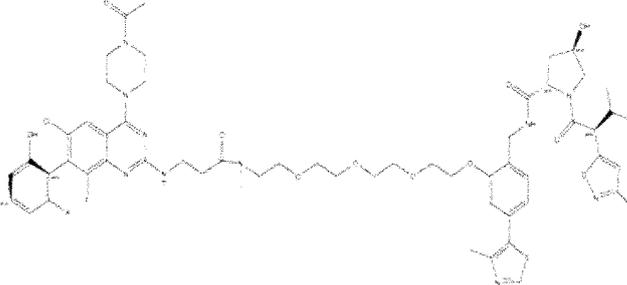
【表 10 - 15】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 350 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(3-((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3206】

【表 10 - 16】

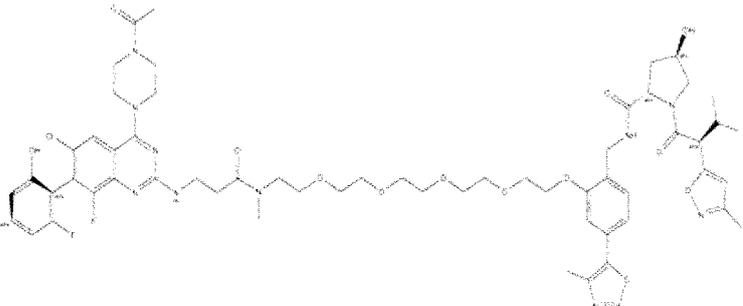
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 351 |  | (2S,4R)-N-(2-((15-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3207】

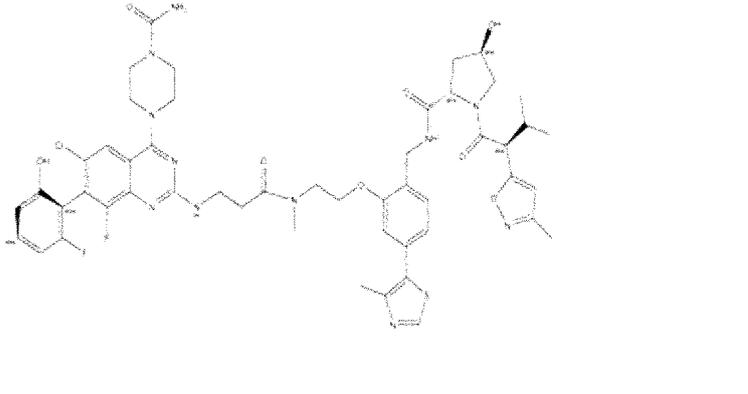
【表 10 - 17】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 352 |  | (2S,4R)-N-(2-((18-(((S)-4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3208】

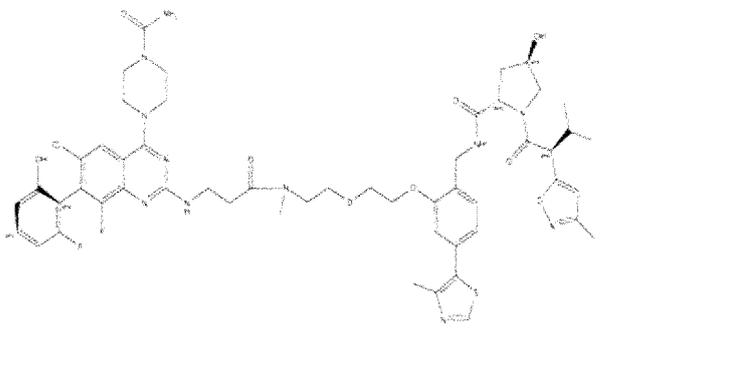
【表 10 - 18】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 353 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-((2-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 0 9 】

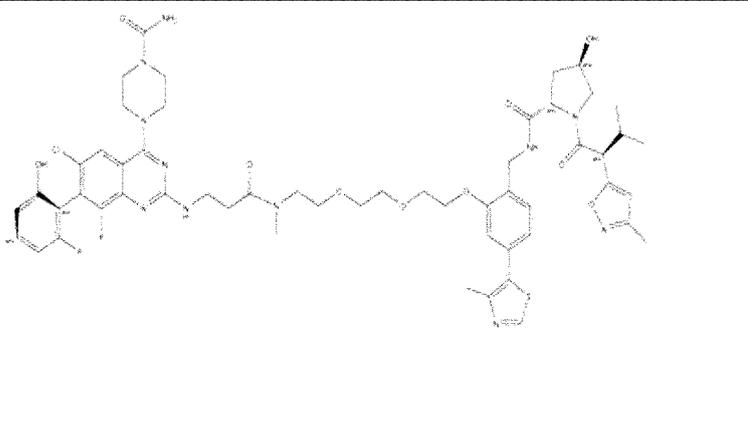
【表 10 - 19】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 354 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-((2-(2-2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

【 3 2 1 0 】

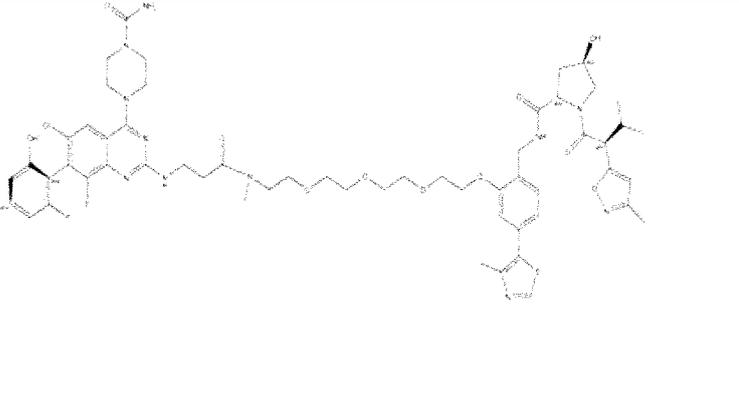
【表 10 - 20】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 355 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((3-((2-(2-2-2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 1 1 】

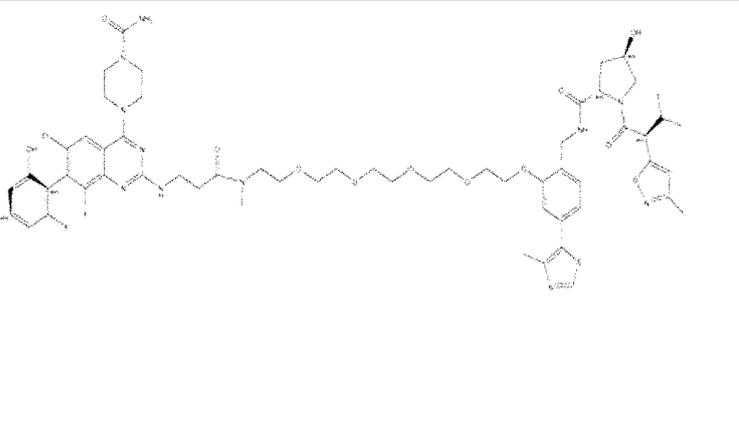
【表 10 - 21】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 356 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((1-(2-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 1 2 】

【表 10 - 22】

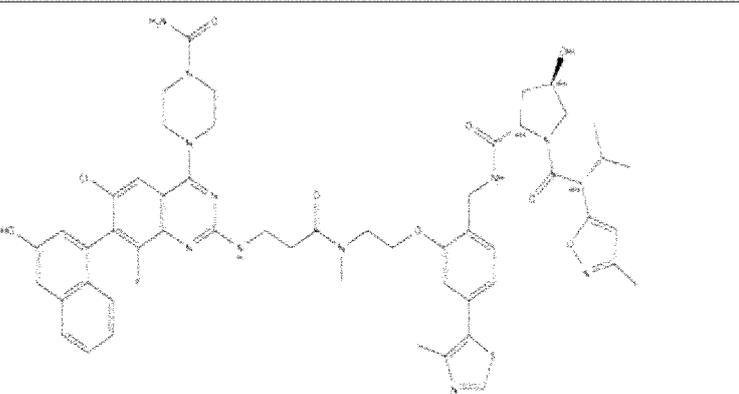
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                   |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 357 |  | <p>4-((S)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)-2-((1-(2-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 1 3 】

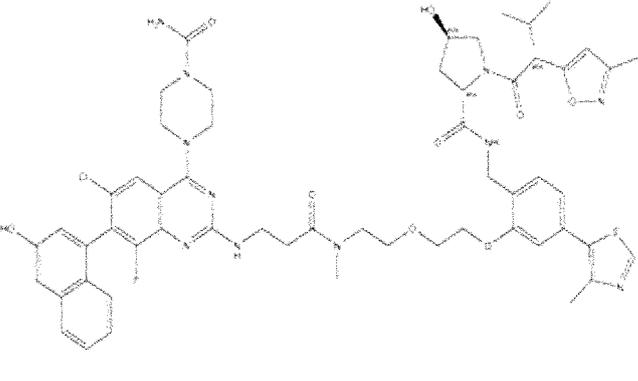
【表 10 - 23】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 358 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((3-((2-2-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 1 4 】

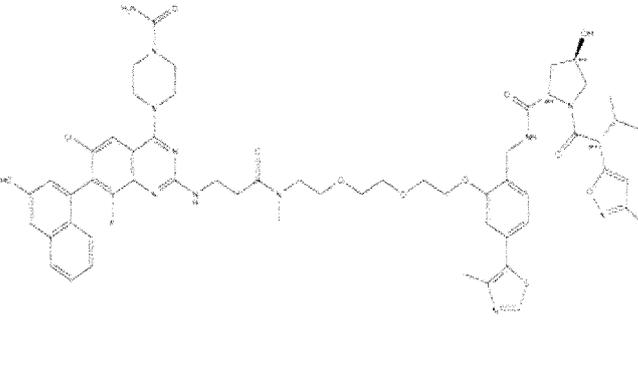
【表 10 - 24】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                  |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 359 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((3-((2-(2-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 1 5 】

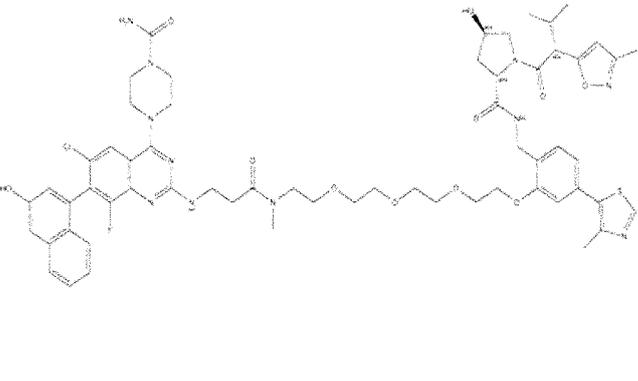
【表 10 - 25】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 360 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((3-((2-(2-(2-2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)(メチル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

【 3 2 1 6 】

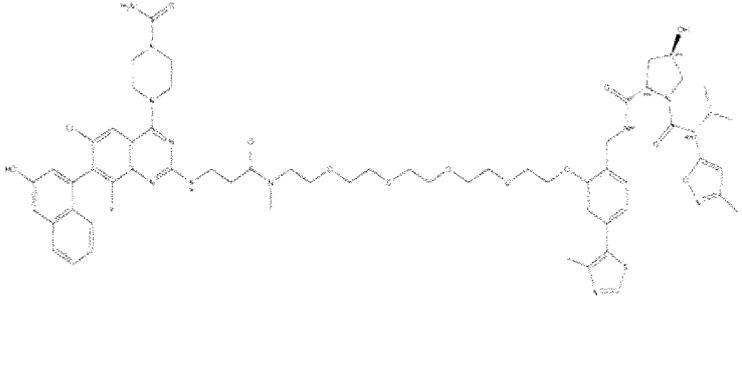
【表 10 - 26】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                           |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 361 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデカン-15-イル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 1 7 】

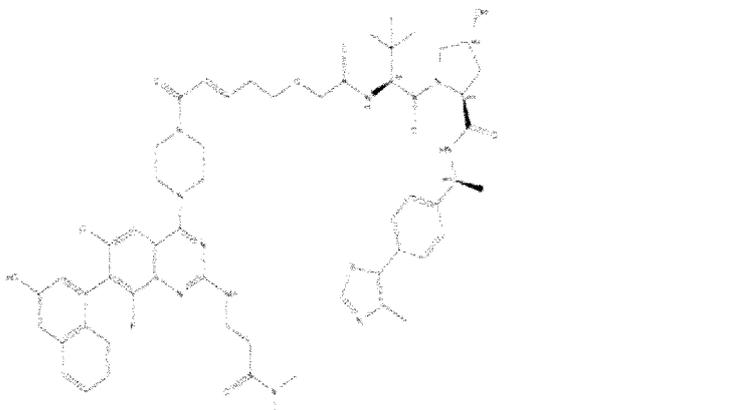
【表 10 - 27】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 362 |  | <p>4-(6-クロロ-8-フルオロ-2-((1-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデカン-18-イル)アミノ)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 7 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【3218】

【表 10 - 28】

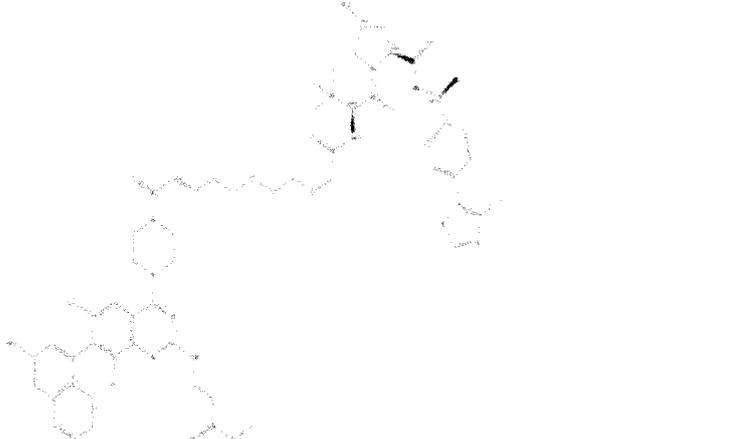
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 363 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(((E)-5-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【3219】

【表 10 - 29】

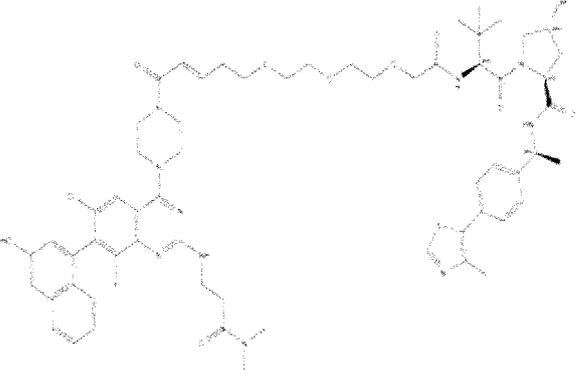
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 364 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(((E)-5-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【3220】

50

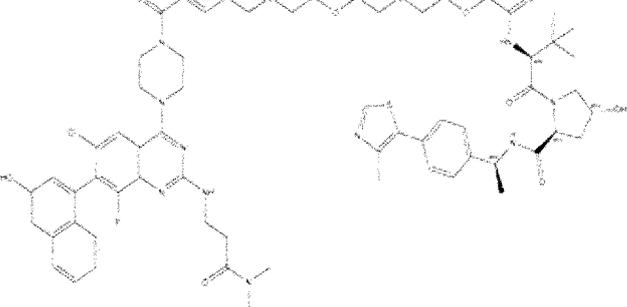
【表 10 - 30】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 365 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-17-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,17-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザヘプタデカ-15-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 2 1 】

【表 10 - 31】

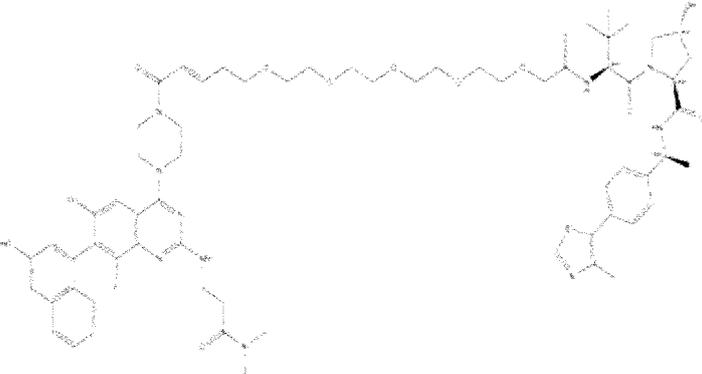
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 366 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-20-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,20-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザイコス-18-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 2 2 】

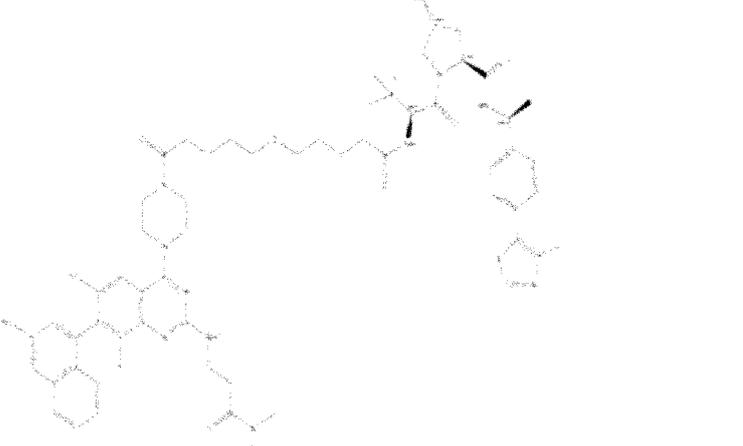
【表 10 - 32】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                    |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 367 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-23-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,23-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザトリコス-21-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 2 3 】

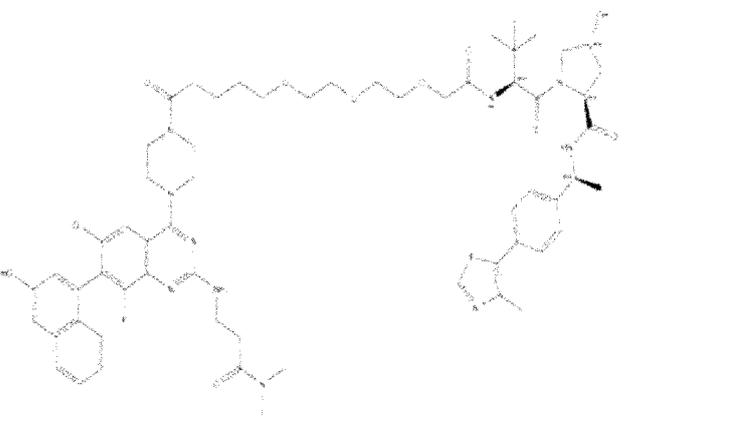
【表 10 - 33】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 368 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((5-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 2 4 】

【表 10 - 34】

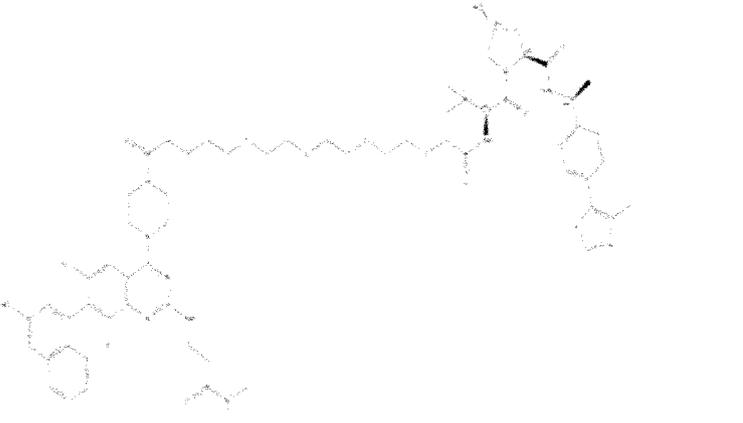
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 369 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-17-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,17-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 2 5 】

【表 10 - 35】

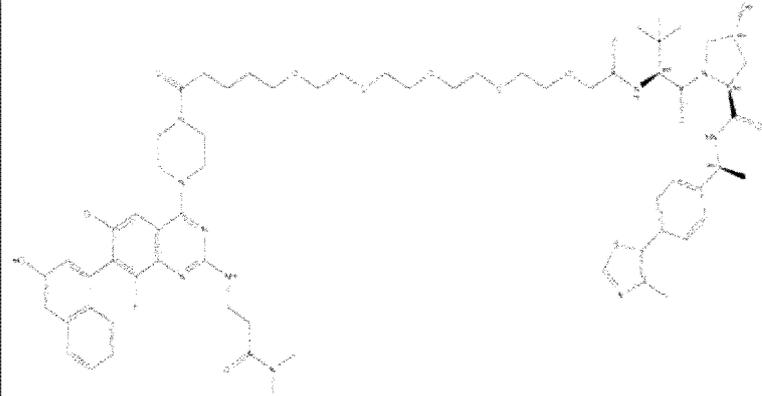
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 370 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-20-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,20-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 3 2 2 6 】

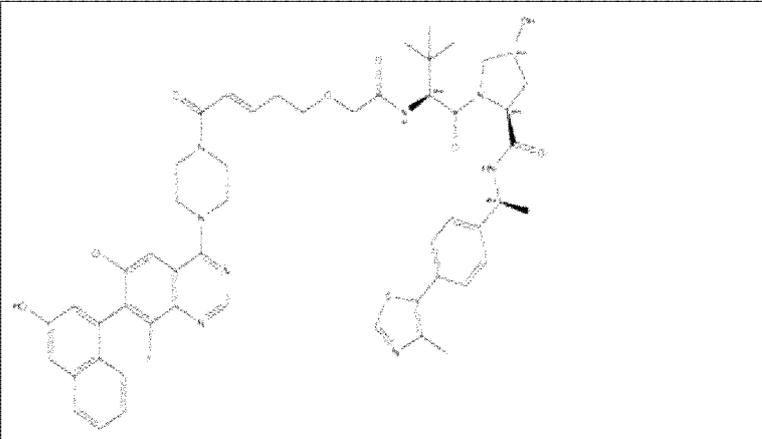
【 表 1 0 - 3 6 】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 371 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-23-(4-(6-クロロ-2-((3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,23-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザトリコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 2 7 】

【 表 1 0 - 3 7 】

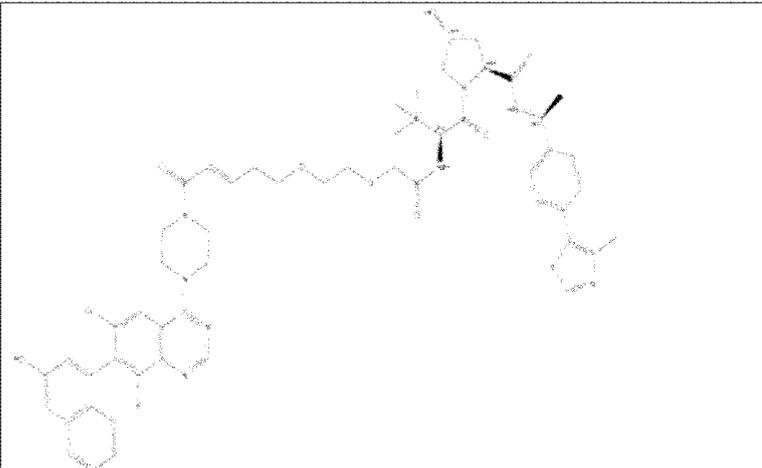
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 372 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(((E)-5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 2 8 】

【 表 1 0 - 3 8 】

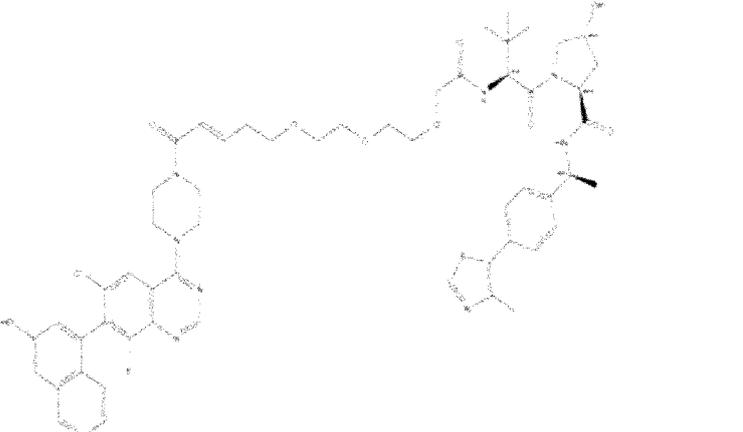
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 373 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(((E)-5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キノゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタ-3-エン-1-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 3 2 2 9 】

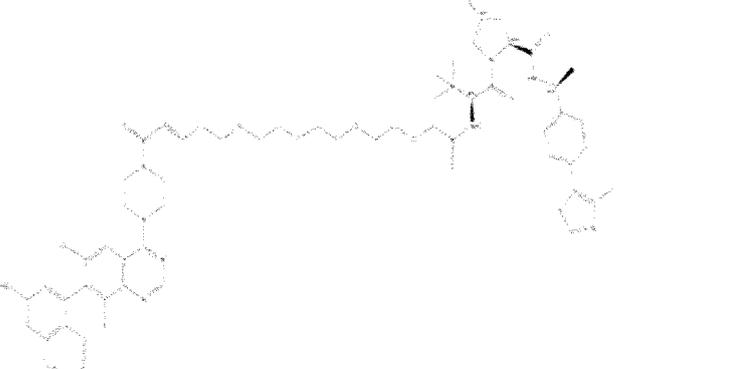
【 表 1 0 - 3 9 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 374 |  | (2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-17-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,17-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザヘキサデカ-15-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 8 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 3 0 】

【 表 1 0 - 4 0 】

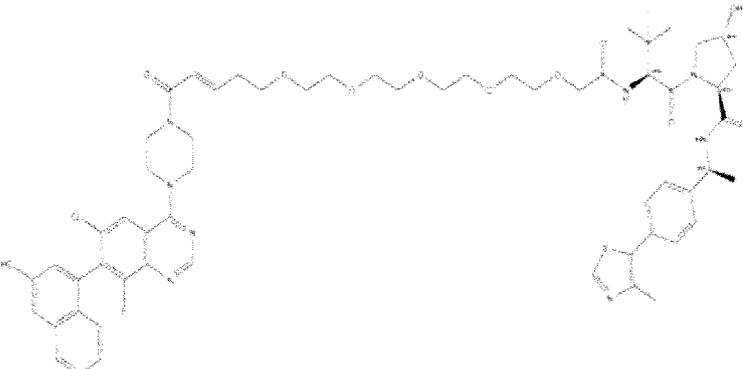
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 375 |  | (2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-20-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,20-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザイコス-18-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 3 1 】

【 表 1 0 - 4 1 】

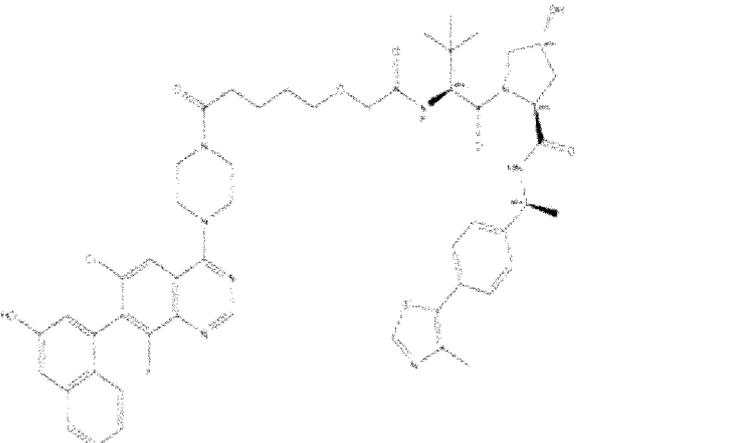
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 376 |  | (2S,4R)-1-((2S,E)-2-(tert-ブチル)-23-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,23-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザトリコス-21-エノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 3 2 】

50

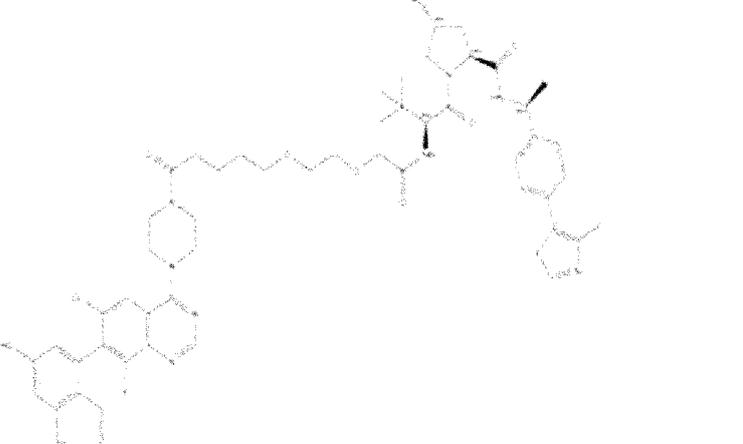
【表 10 - 42】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                 |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 377 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 3 3 】

【表 10 - 43】

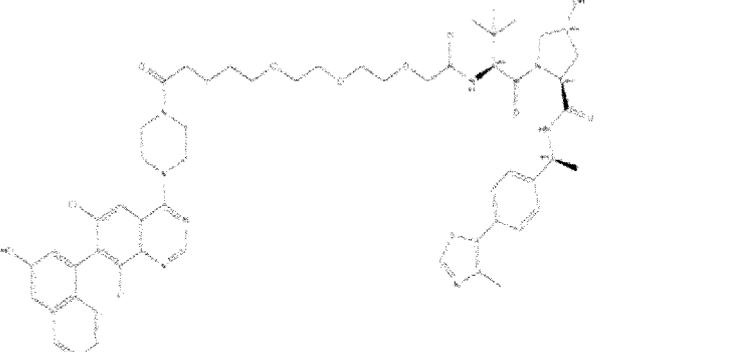
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 378 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((5-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 3 4 】

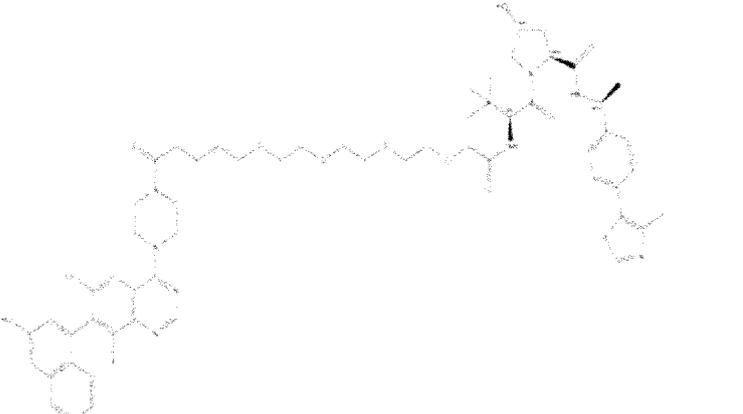
【表 10 - 44】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                        |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 379 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-17-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,17-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 3 5 】

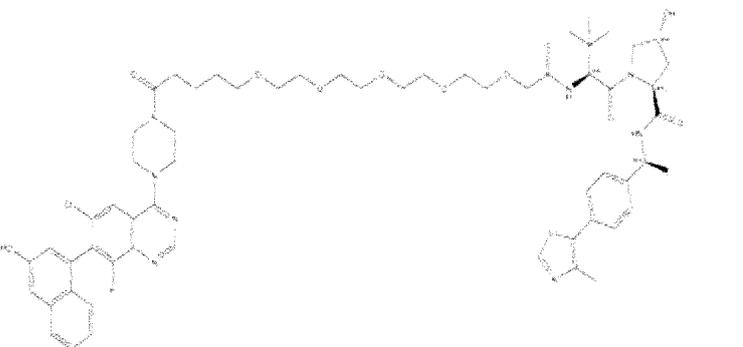
【表 10 - 45】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 380 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-20-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,20-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 3 6 】

【表 10 - 46】

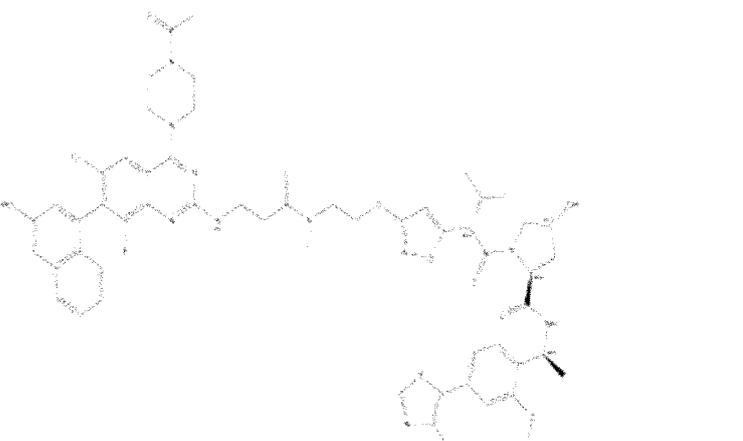
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 381 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(tert-ブチル)-23-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)-4,23-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザトリコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 8 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 3 7 】

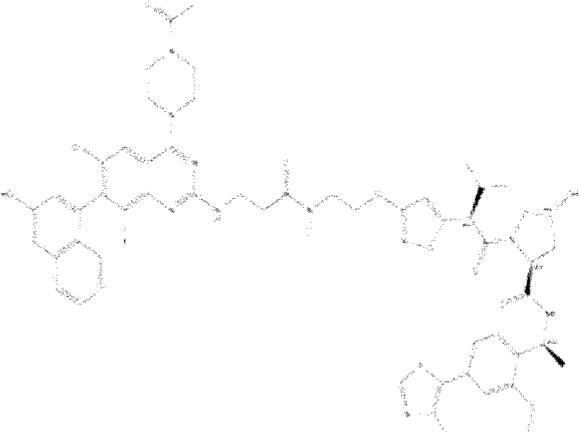
【表 10 - 47】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 382 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(3-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 3 8 】

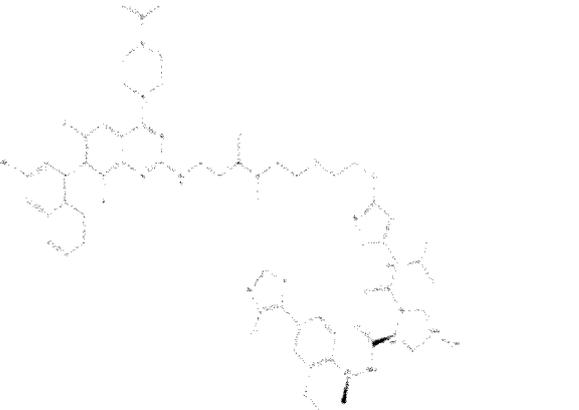
【表 10 - 48】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 383 |  | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 3 9 】

【表 10 - 49】

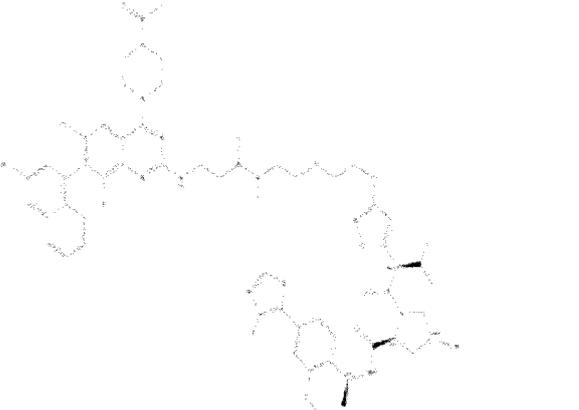
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 384 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 4 0 】

【表 10 - 50】

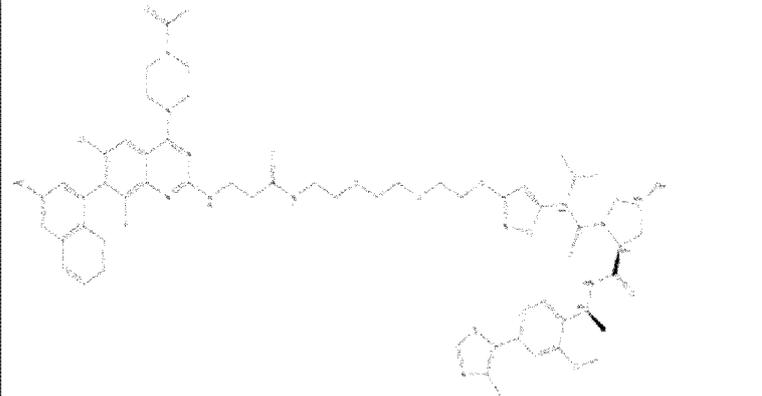
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 385 |  | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 3 2 4 1 】

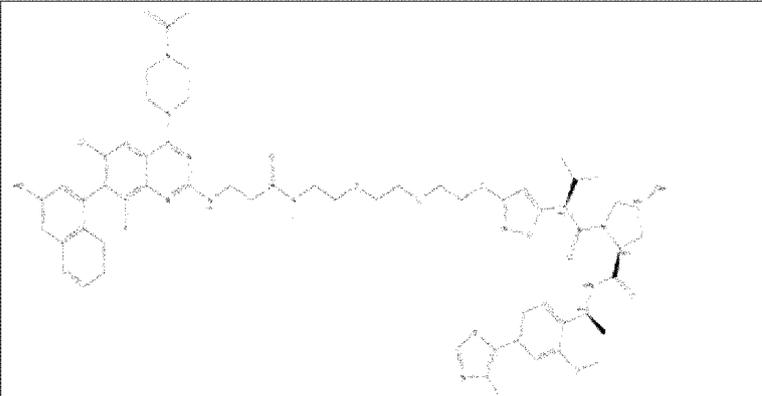
【 表 1 0 - 5 1 】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 386 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 4 2 】

【 表 1 0 - 5 2 】

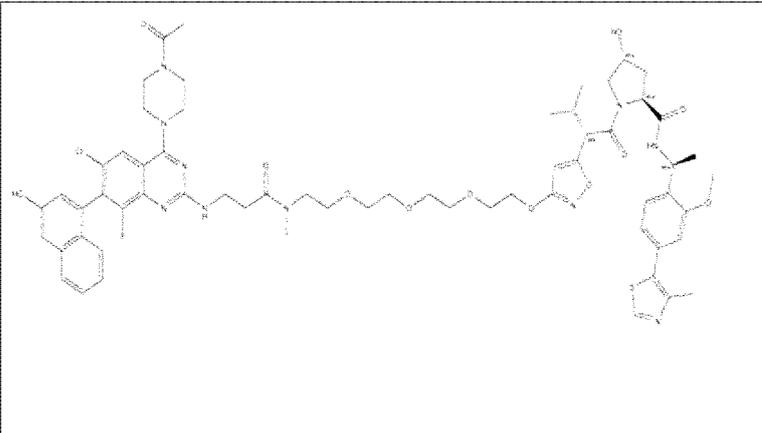
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                      |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 387 |  | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 4 3 】

【 表 1 0 - 5 3 】

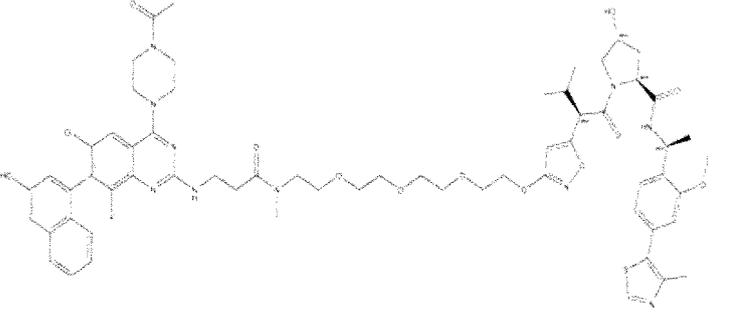
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 388 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((1S)-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

【 3 2 4 4 】

50

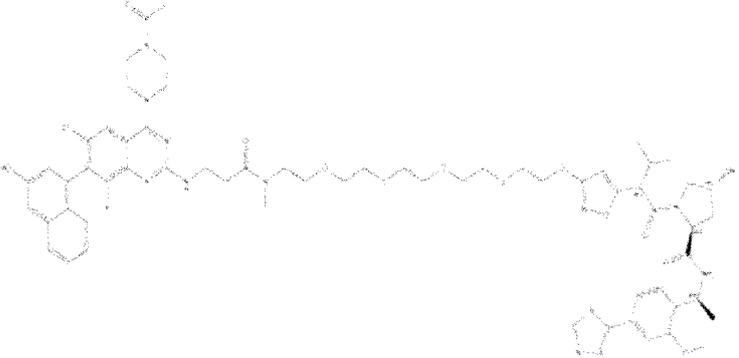
【表 10 - 54】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                     |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 389 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((1S)-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナズリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 4 5 】

【表 10 - 55】

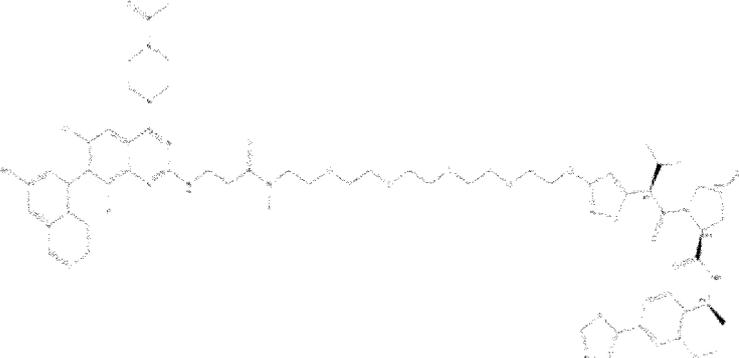
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 390 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((1S)-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナズリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 4 6 】

【表 10 - 56】

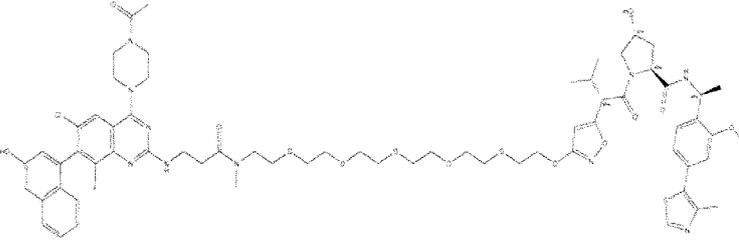
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                         |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 391 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((1S)-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナズリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ 4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 3 2 4 7 】

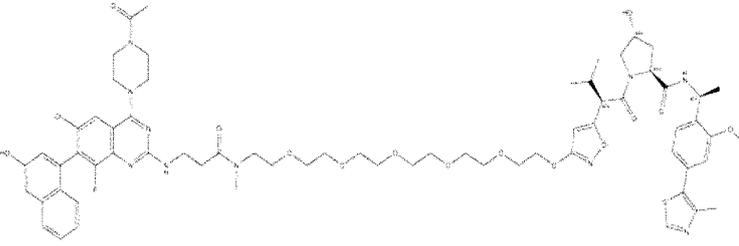
【 表 1 0 - 5 7 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 392 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((21-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナズリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-19-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18-アザヘニコシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 2 4 8 】

【 表 1 0 - 5 8 】

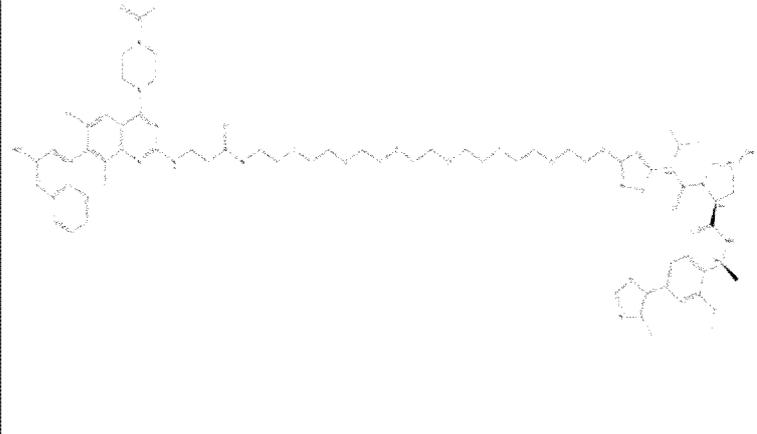
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                          |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 393 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((21-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナズリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-19-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18-アザヘニコシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 2 4 9 】

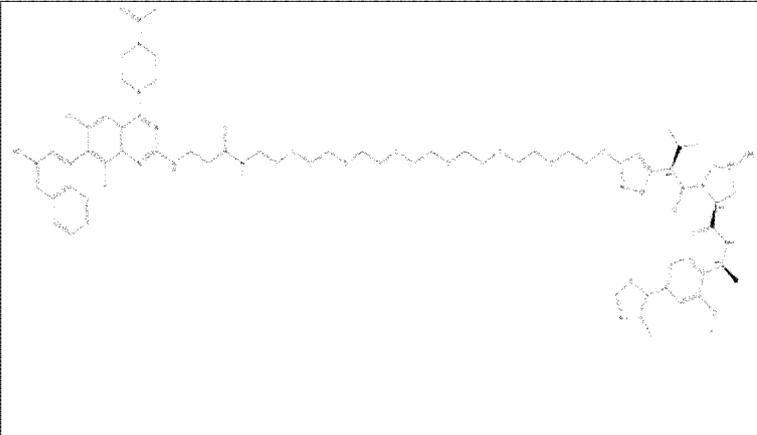
## 【表 10 - 59】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 394 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((24-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-22-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサ-21-アザテトラコシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

## 【 3 2 5 0 】

## 【表 10 - 60】

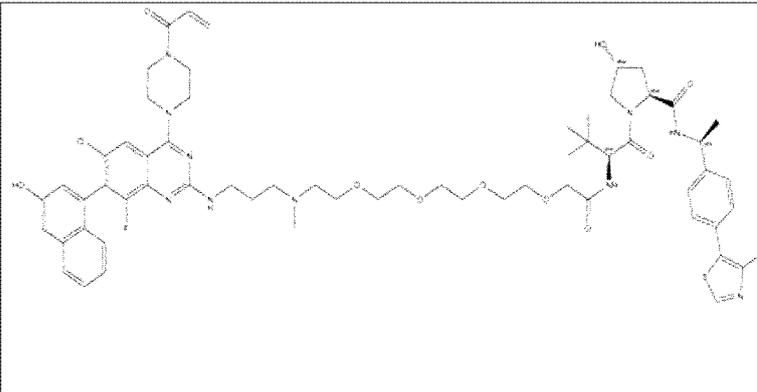
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                              |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 395 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((24-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-21-メチル-22-オキソ-3,6,9,12,15,18-ヘキサオキサ-21-アザテトラコシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

## 【 3 2 5 1 】

## 【表 10 - 61】

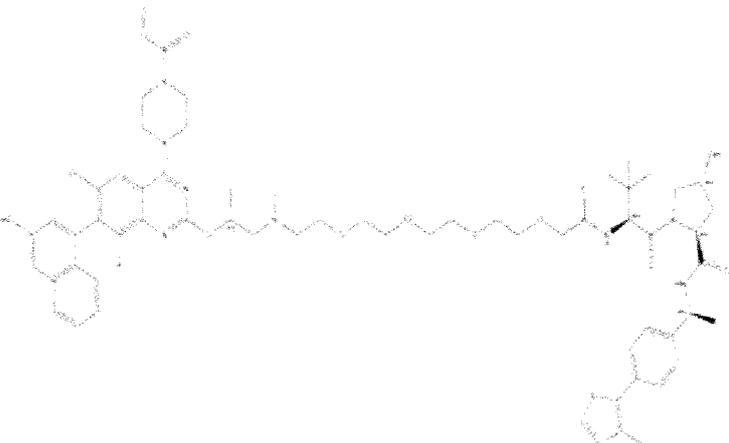
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 396 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 10 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

## 【 3 2 5 2 】

50

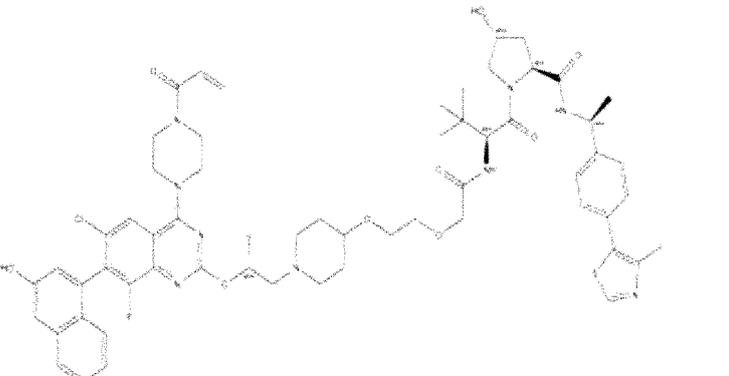
## 【表 10 - 62】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 397 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S,20R)-20-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキシ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

## 【 3 2 5 3 】

## 【表 10 - 63】

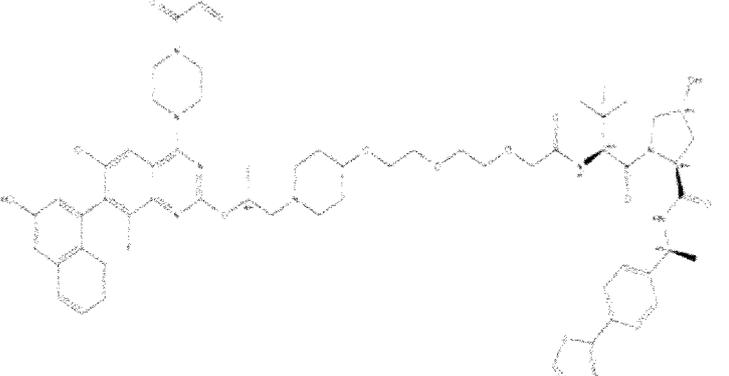
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 398 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

## 【 3 2 5 4 】

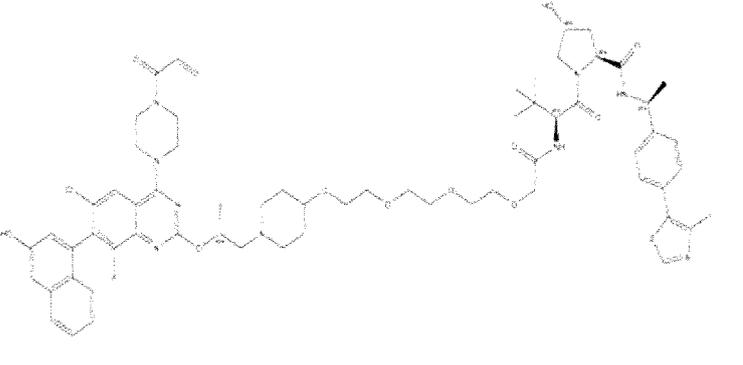
## 【表 10 - 64】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 399 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

## 【 3 2 5 5 】

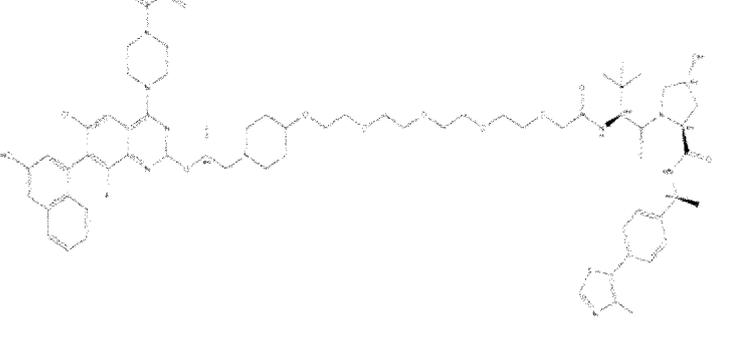
【表 10 - 65】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 400 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-14-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 5 6 】

【表 10 - 66】

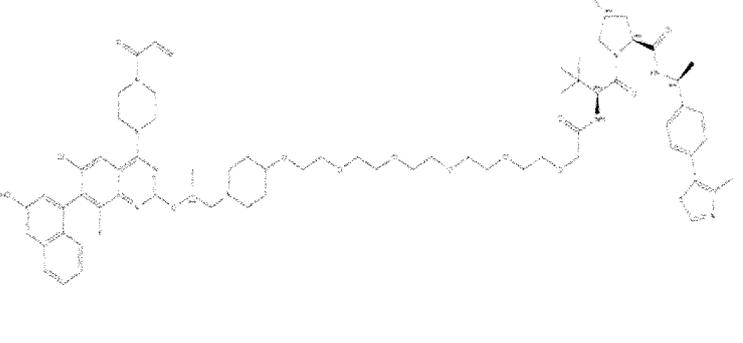
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 401 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-17-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 5 7 】

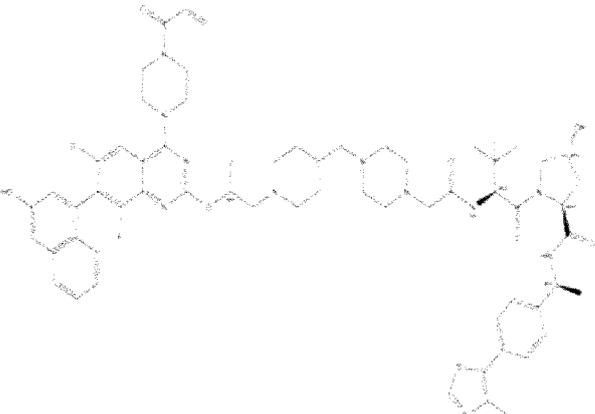
【表 10 - 67】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 402 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-20-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 5 8 】

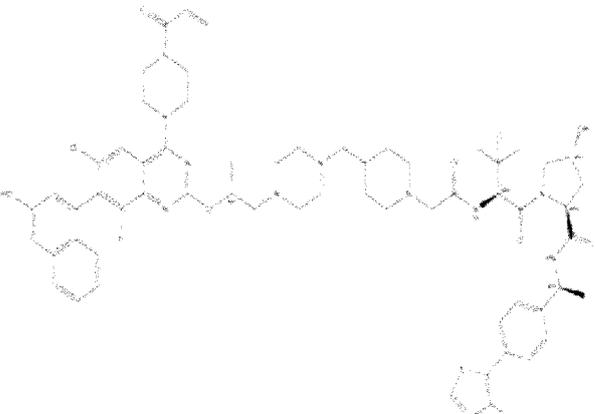
【表 10 - 68】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 403 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-(2R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 5 9 】

【表 10 - 69】

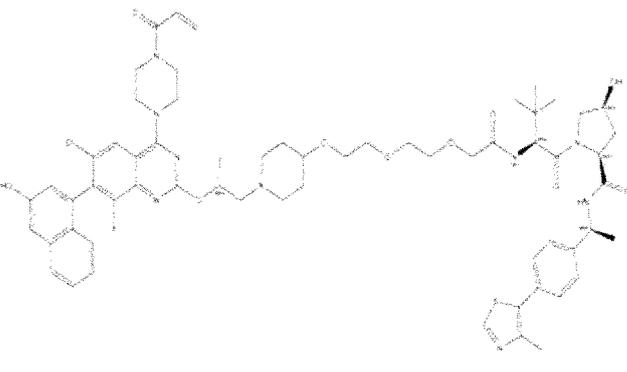
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 404 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-((2R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 6 0 】

【表 10 - 70】

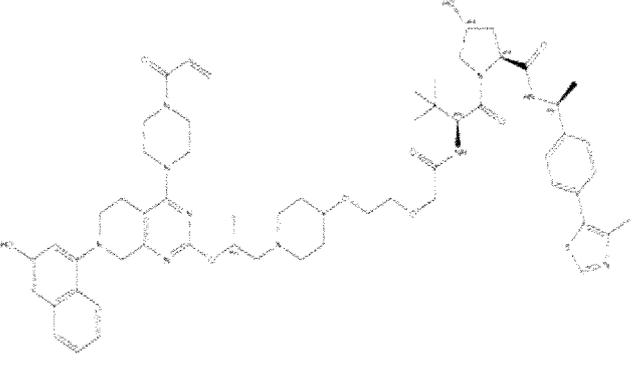
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 405 |  | <p>(2S,4S)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-(1-((2R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 6 1 】

50

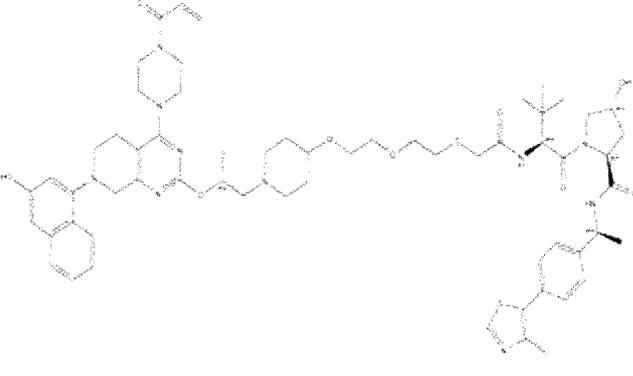
【表 10 - 71】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 406 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 6 2 】

【表 10 - 72】

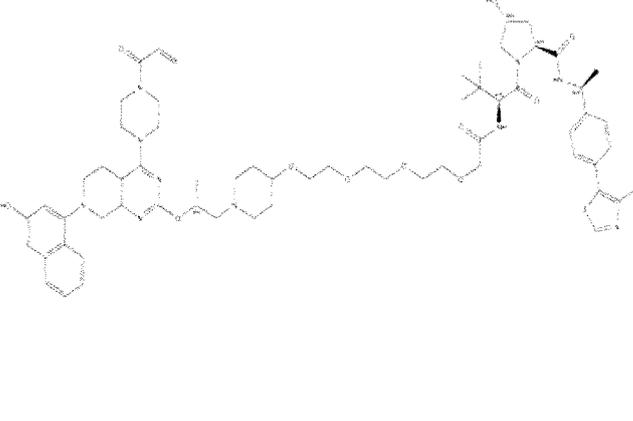
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 407 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 6 3 】

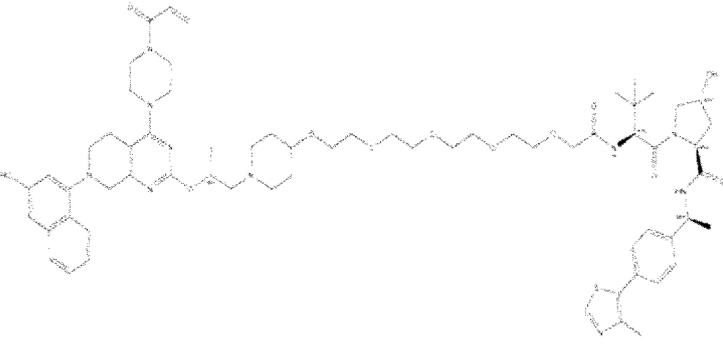
【表 10 - 73】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 408 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-14-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 6 4 】

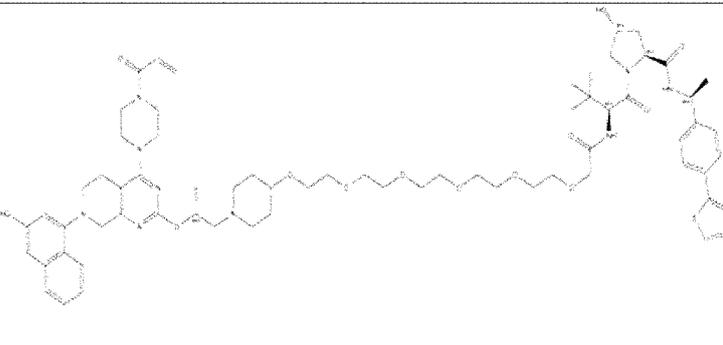
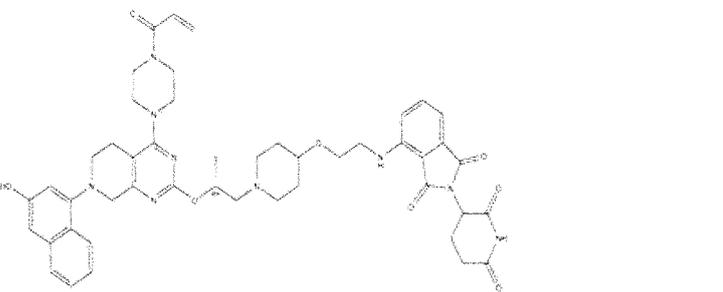
【表 10 - 74】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 409 |  | <p>(2S,4R)-1-((S)-17-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 6 5 】

【表 10 - 75】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 410 |   | <p>(2S,4R)-1-((S)-20-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 11 |
| 411 |  | <p>4-((2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン</p>                                                                                | 12 |

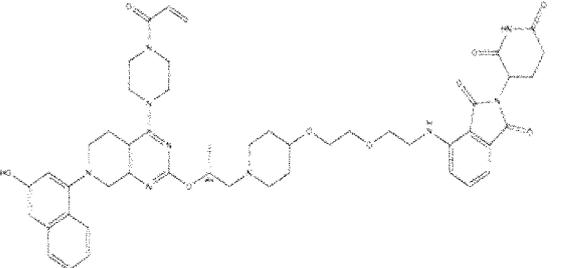
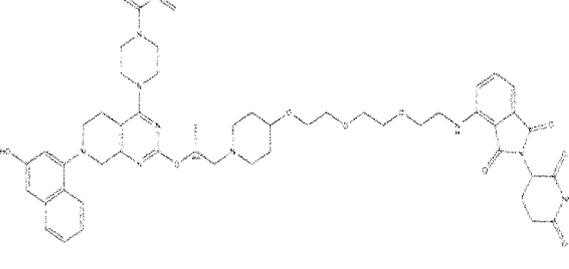
20

30

【 3 2 6 6 】

40

【表 10 - 76】

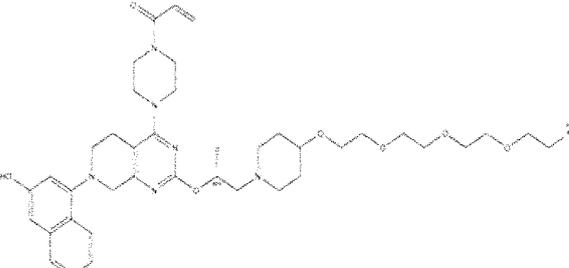
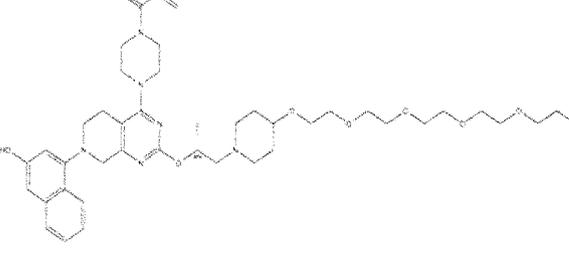
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 412 |  | 4-(2-(2-((1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン      | 12 |
| 413 |  | 4-(2-(2-((1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

10

20

【 3 2 6 7 】

【表 10 - 77】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 414 |  | 4-(2-(2-((1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン   | 12 |
| 415 |  | 4-(14-((1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

30

40

【 3 2 6 8 】



【表 10 - 80】

|     |  |                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 420 |  | <p>5-(14-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン</p> | 12 |
| 421 |  | <p>3-(5-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>                           | 12 |

10

20

【 3 2 7 1 】

【表 10 - 81】

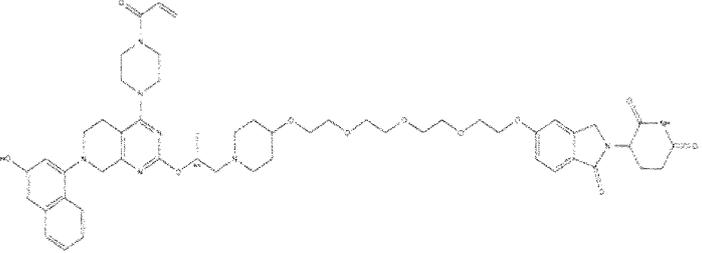
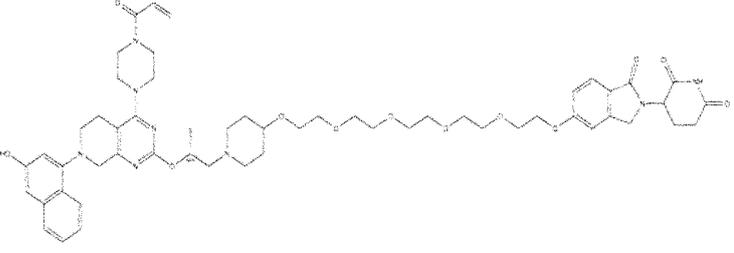
|     |  |                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 422 |  | <p>3-(5-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p>      | 12 |
| 423 |  | <p>3-(5-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</p> | 12 |

30

40

【 3 2 7 2 】

【表 10 - 82】

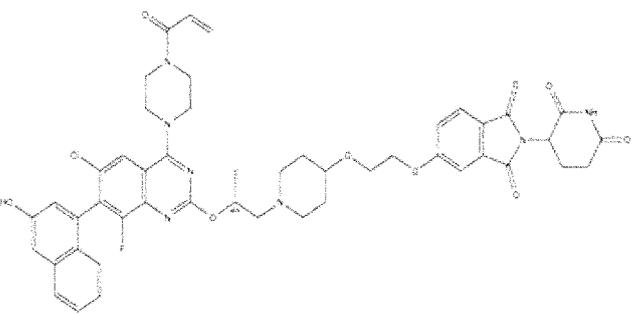
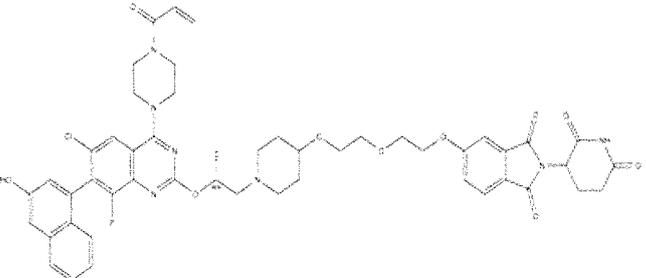
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 424 |  | 3-(5-(2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン    | 12 |
| 425 |  | 3-(5-((14-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン | 12 |

10

20

【 3 2 7 3 】

【表 10 - 83】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 426 |  | 5-(2-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン         | 12 |
| 427 |  | 5-(2-(2-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

30

40

【 3 2 7 4 】

【表 10 - 84】

|     |  |                                                                                                                                                                           |    |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 428 |  | 5-(2-(2-(2-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |
| 429 |  | 5-(2-(2-(2-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

10

20

【 3 2 7 5 】

【表 10 - 85】

|     |  |                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 430 |  | 5-((14-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |
| 431 |  | 5-(4-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン                   | 12 |

30

40

【 3 2 7 6 】

【表 10 - 86】

|     |  |                                                                                                                                                                      |    |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 432 |  | 5-(4-((4-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン     | 12 |
| 433 |  | 5-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

10

20

【 3 2 7 7 】

【表 10 - 87】

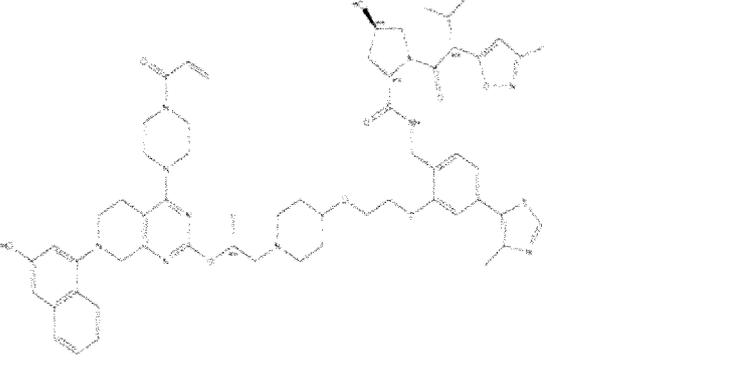
|     |  |                                                                                                                                                                                              |    |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 434 |  | 5-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン                 | 12 |
| 435 |  | 5-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

30

40

【 3 2 7 8 】

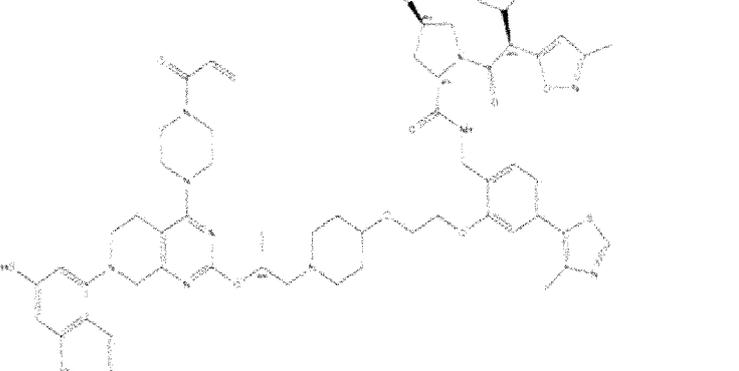
【表 10 - 88】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 436 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 7 9 】

【表 10 - 89】

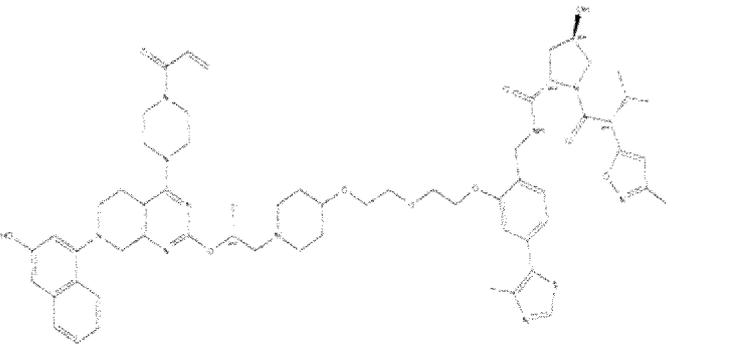
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 437 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 8 0 】

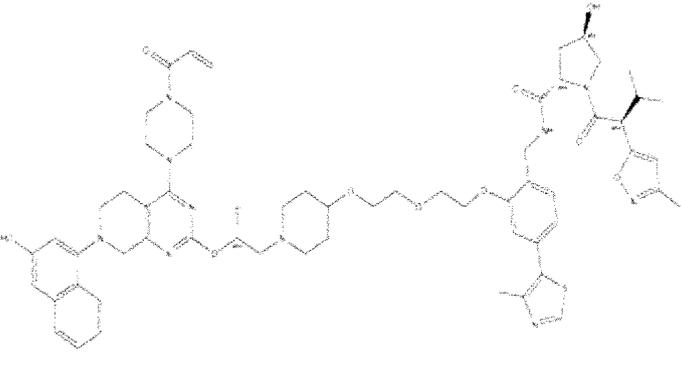
【表 10 - 90】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 438 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 8 1 】

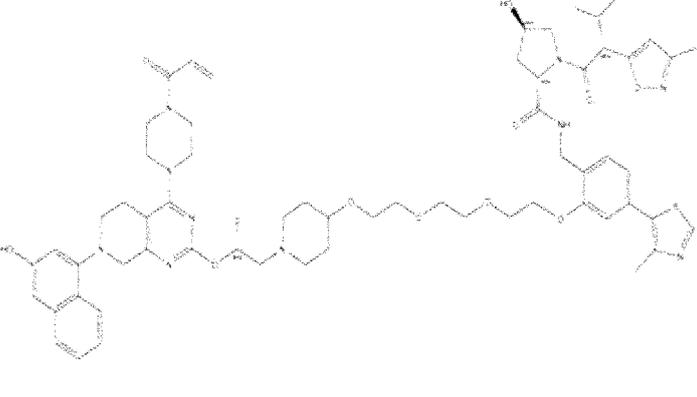
【表 10 - 91】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 439 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 8 2 】

【表 10 - 92】

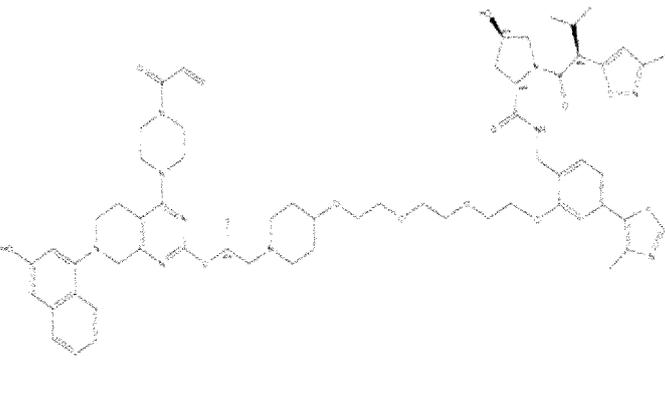
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 440 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 8 3 】

【表 10 - 93】

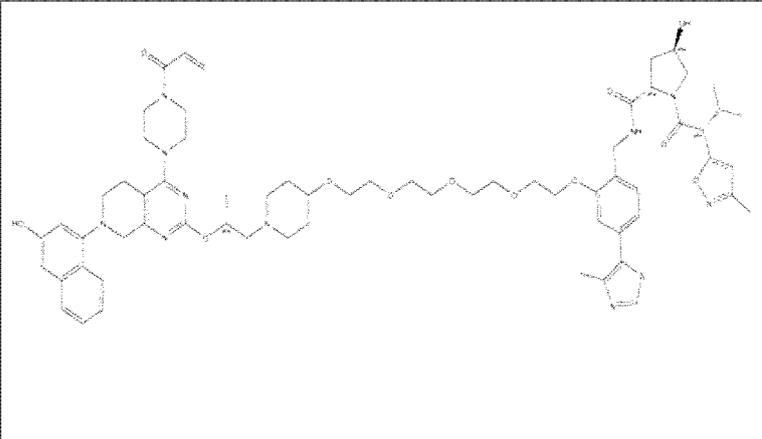
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 441 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 13 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 8 4 】

50

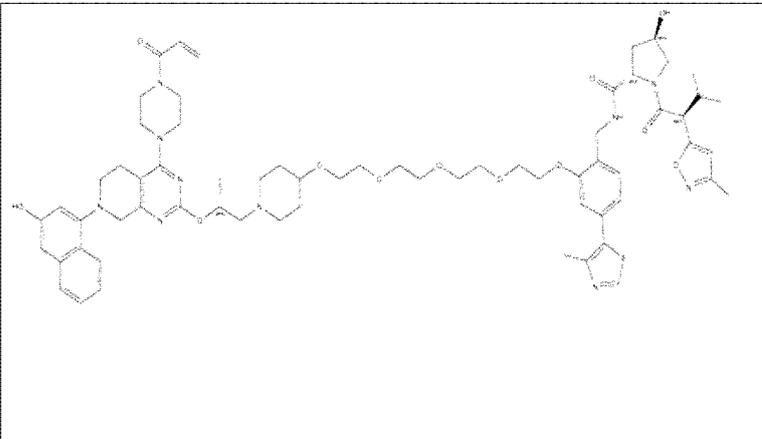
【表 10 - 94】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 442 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 13 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 8 5 】

【表 10 - 95】

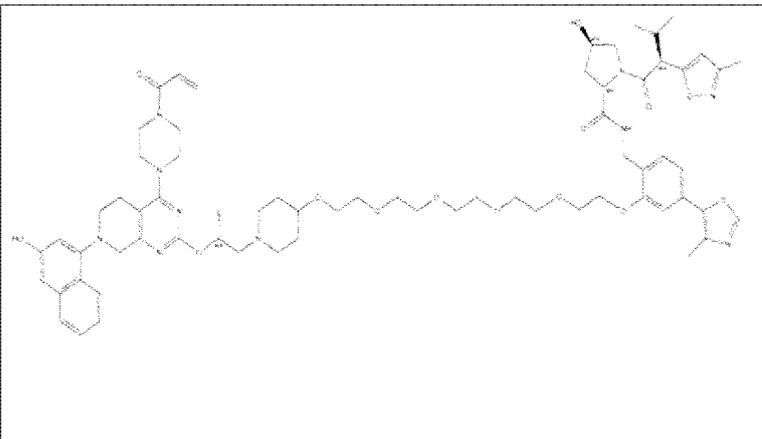
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 443 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 13 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 8 6 】

【表 10 - 96】

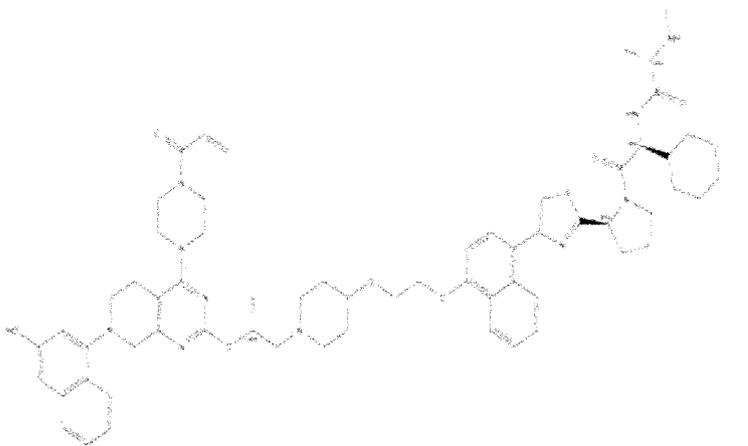
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 444 |  | (2S,4R)-N-(2-(14-(1-(R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-(S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 13 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

50

【 3 2 8 7 】

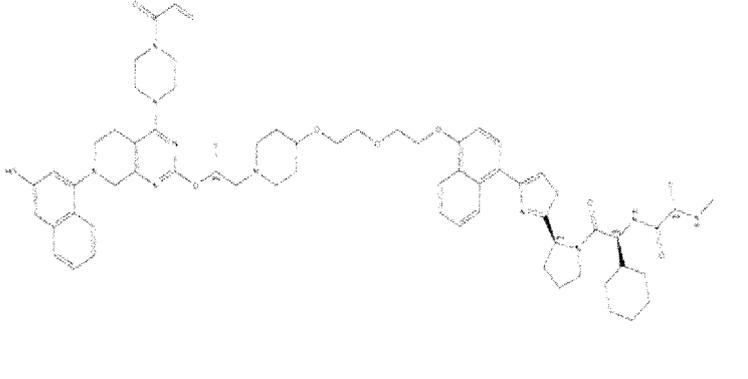
【 表 1 0 - 9 7 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 445 |  | <p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 14 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 8 8 】

【 表 1 0 - 9 8 】

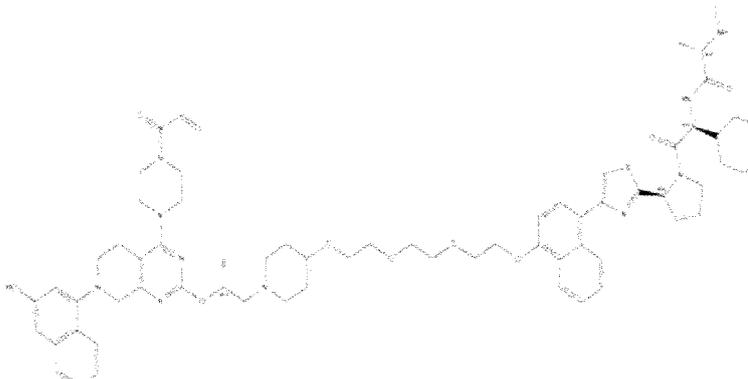
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 446 |  | <p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 14 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 8 9 】

【 表 1 0 - 9 9 】

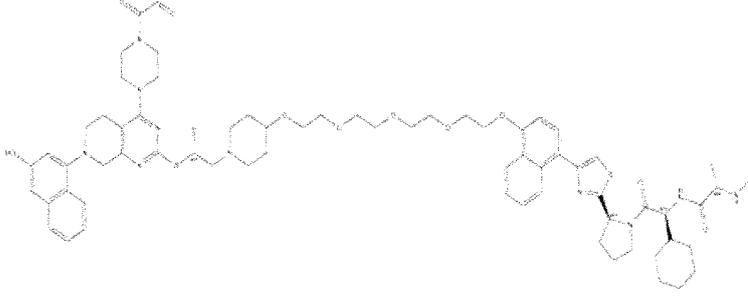
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 447 |  | <p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 14 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

【 3 2 9 0 】

50

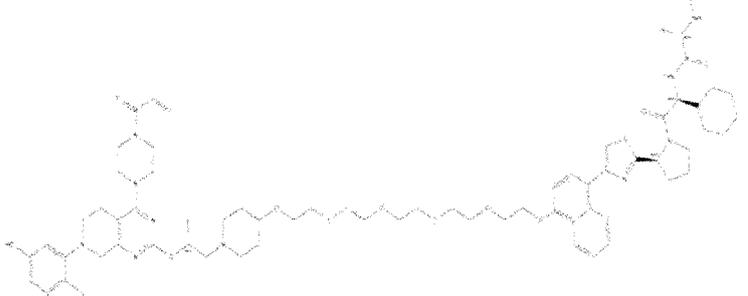
【表 10 - 100】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 448 |  | <p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 14 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 9 1】

【表 10 - 101】

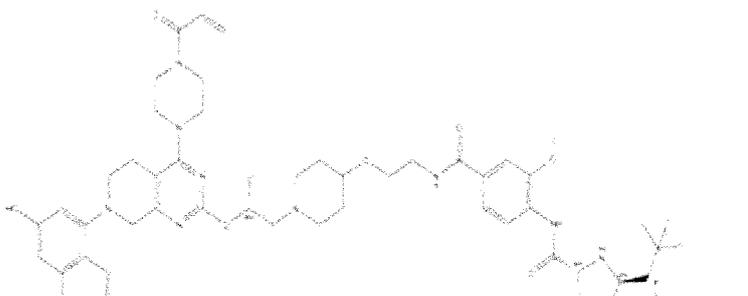
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 449 |  | <p>(S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(4-((14-(1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 14 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 9 2】

【表 10 - 102】

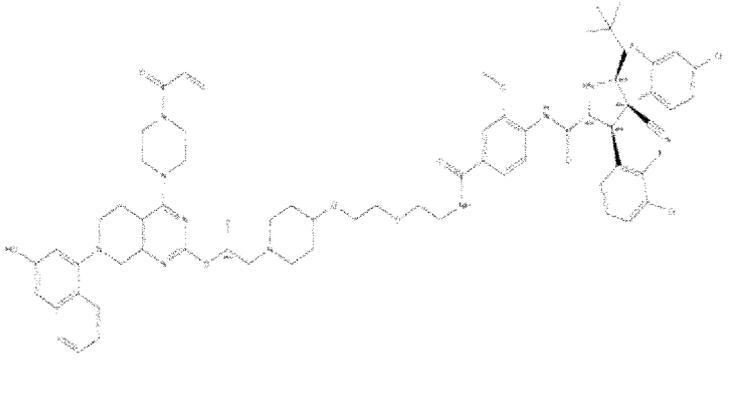
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 450 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-(2-(1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 15 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

50

【 3 2 9 3 】

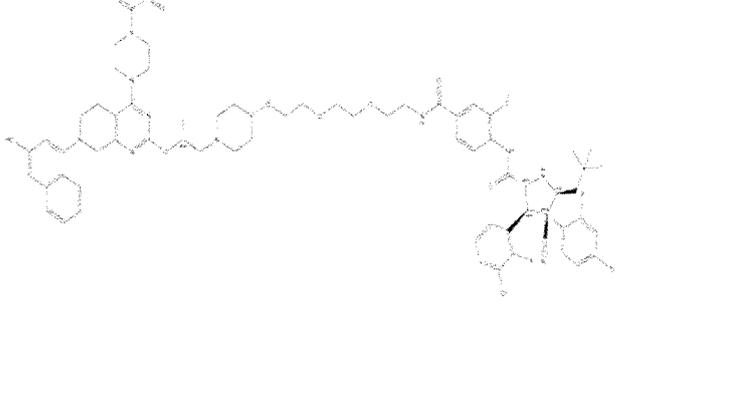
【 表 1 0 - 1 0 3 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 451 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 15 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 2 9 4 】

【 表 1 0 - 1 0 4 】

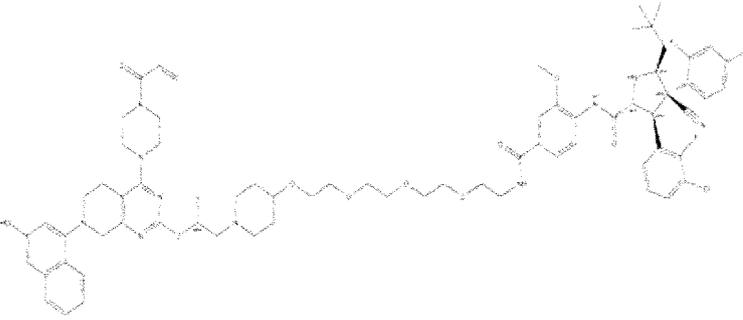
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 452 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-((1-((R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 15 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 2 9 5 】

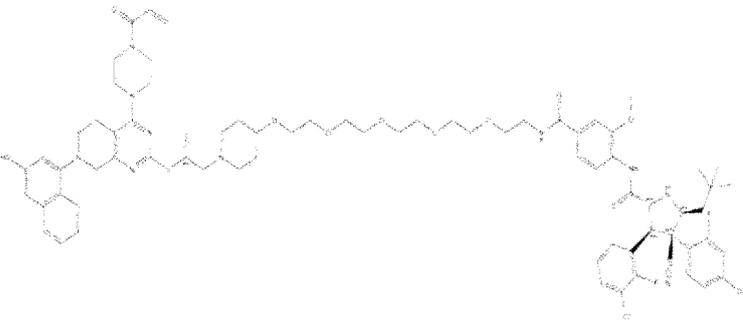
## 【表 10 - 105】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 453 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-(2-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 15 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

## 【 3 2 9 6 】

## 【表 10 - 106】

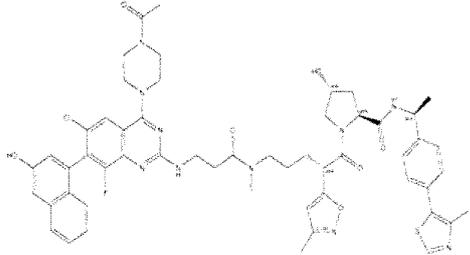
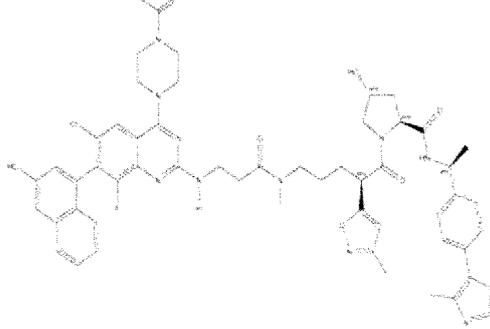
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 454 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((14-((1-(R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 15 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

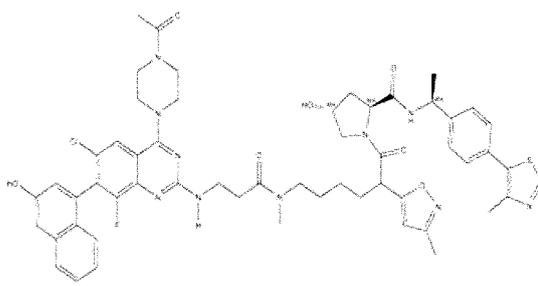
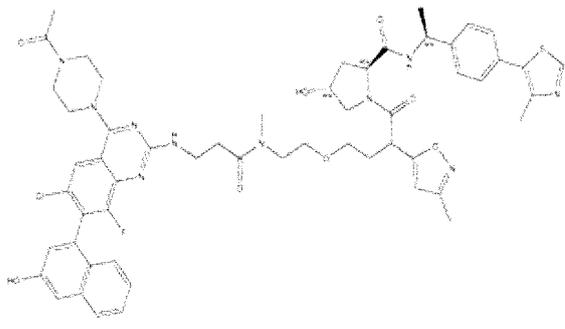
## 【 3 2 9 7 】

【表 10 - 107】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                        |      |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| 458 |  | (2S,4R)-1-((2S)-5-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ペンタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム | 10 |
| 459 |  | (2S,4R)-1-((2R)-5-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ペンタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム | 20 |

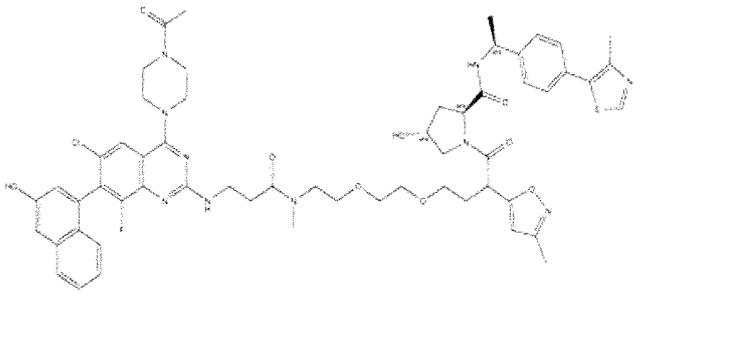
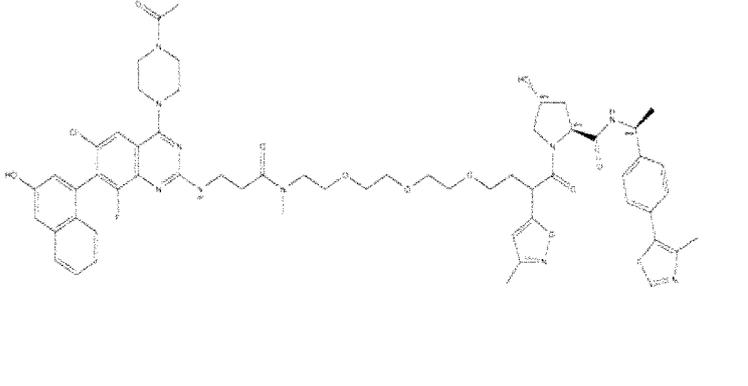
【 3 2 9 8 】

【表 10 - 108】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                          |      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| 460 |  | (2S,4R)-1-(6-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ヘキサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド        | カスタム | 30 |
| 461 |  | (2S,4R)-1-(4-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム | 40 |

【 3 2 9 9 】

## 【表 10 - 109】

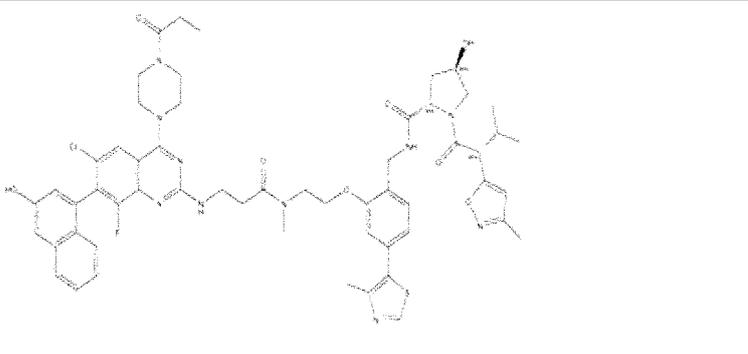
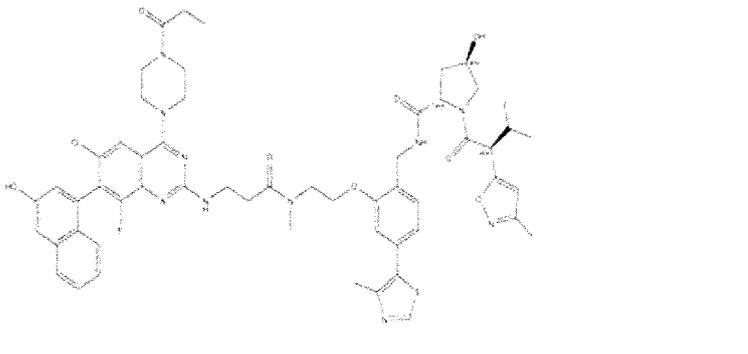
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                        |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 462 |   | (2S,4R)-1-(4-(2-(2-(3-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド        | カスタム |
| 463 |  | (2S,4R)-1-(1-(4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-4-メチル-16-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)-3-オキソ-7,10,13-トリオキサ-4-アザヘプタデカン-17-オイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |

10

20

## 【 3300】

## 【表 10 - 110】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                          |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 464 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(3-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |
| 465 |  | (2S,4R)-N-(2-(2-(3-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |

30

40

## 【 3301】

【表 10 - 111】

|     |  |                                                                                                                                                       |      |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 466 |  | 3-((6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)-4-(4-プロピオニルピペラジン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド    | カスタム |
| 467 |  | 3-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド | カスタム |

10

【 3302】

【表 10 - 112】

20

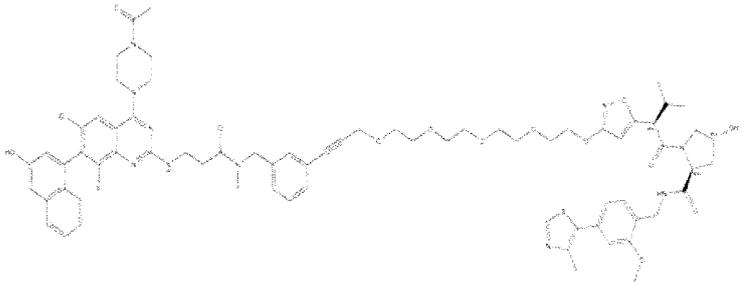
|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                         |      |
|-----|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 468 |  | (E)-3-((6-クロロ-4-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ペンタ-2-エノイル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N,N-ジメチルプロパンアミド                                                                                              | カスタム |
| 469 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((15-(3-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)メチル)フェニル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-イル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |

30

40

【 3303】

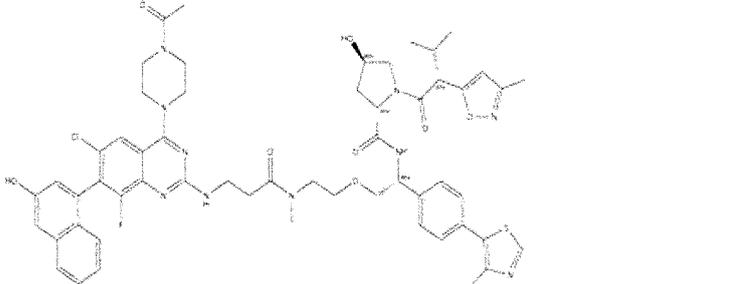
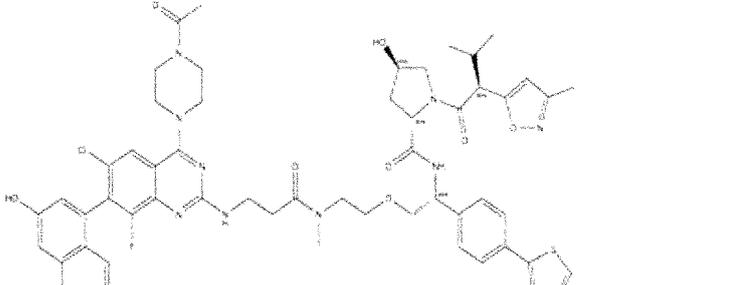
【表 10 - 113】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |      |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 470 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((15-(3-((3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)メチル)フェニル)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカ-14-イン-1-イル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(2-メトキシ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | カスタム |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

10

【 3304】

【表 10 - 114】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                            |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 471 |   | <p>(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | カスタム |
| 472 |  | <p>(2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | カスタム |

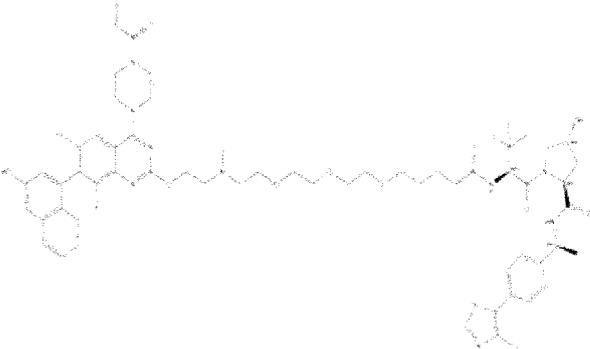
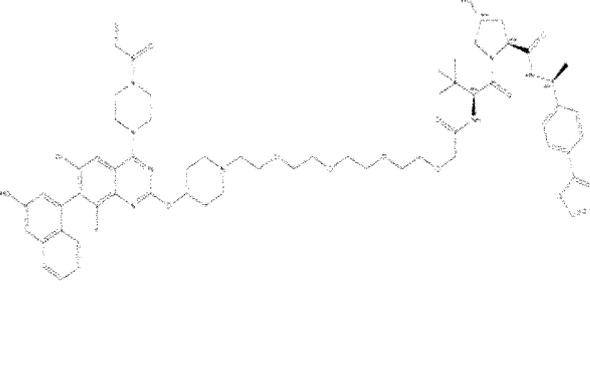
20

30

【 3305】

40

【表 10 - 115】

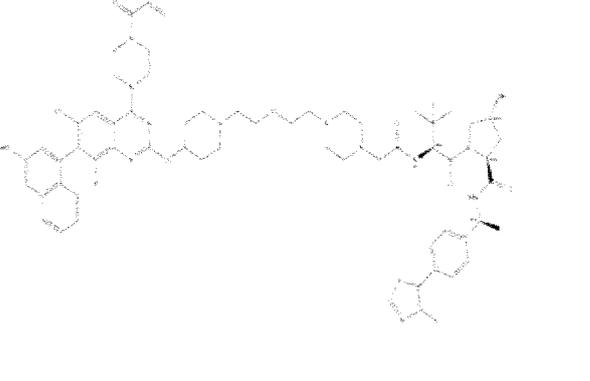
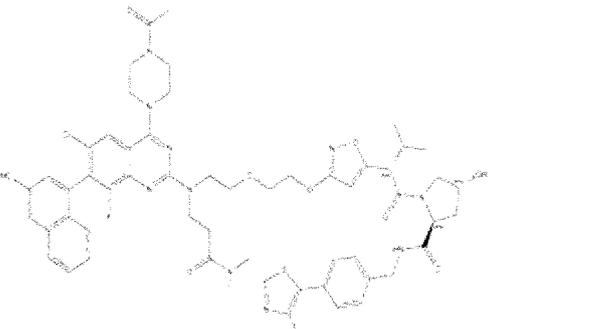
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                            |      |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 473 |   | (2S,4R)-1-((2S)-20-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | カスタム |
| 474 |  | (2S,4R)-1-((2S)-17-4-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |

10

20

【 3306】

【表 10 - 116】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |      |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| 475 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(4-(2-(2-(4-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)ピペリジン-1-イル)エトキシ)エチル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム |
| 476 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド               | カスタム |

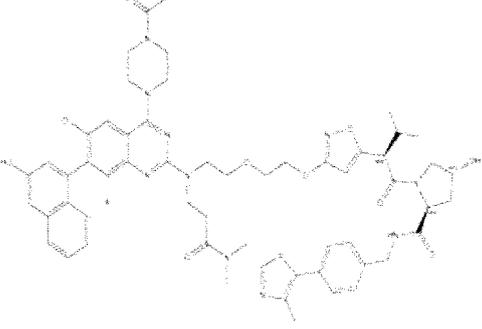
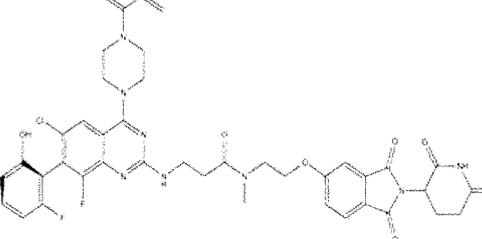
30

40

【 3307】

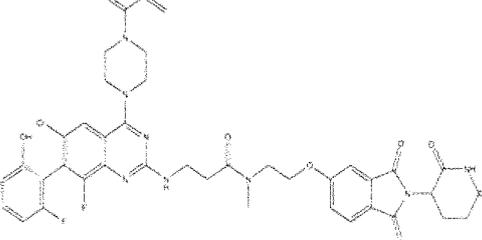
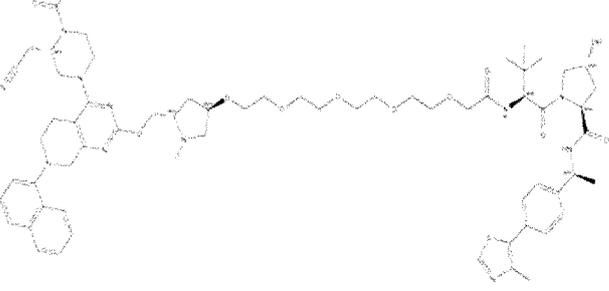
50

【表 10 - 117】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                  |      |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| 477 |  | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム | 10 |
| 478 |  | 3-(((S)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                                                        | カスタム | 20 |

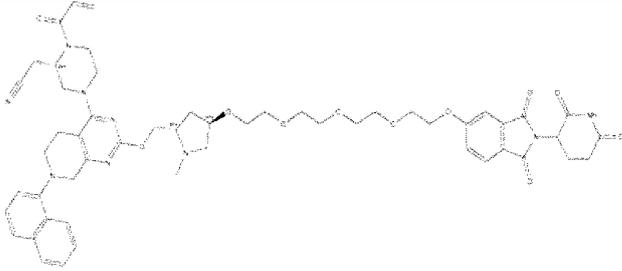
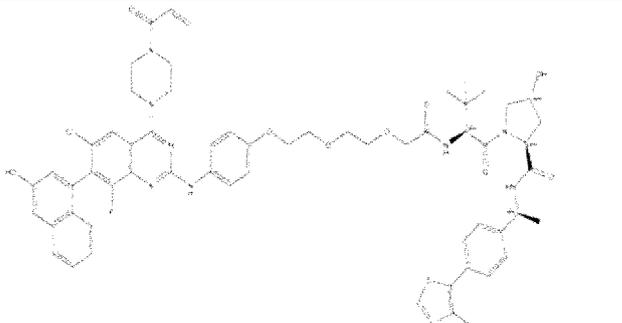
【 3308】

【表 10 - 118】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                        |      |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|----|
| 479 |  | 3-(((R)-4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-(2-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エチル)-N-メチルプロパンアミド                                                                                                              | カスタム | 30 |
| 480 |  | (2S,4R)-1-((S)-17-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム | 40 |

【 3309】

【表 10 - 119】

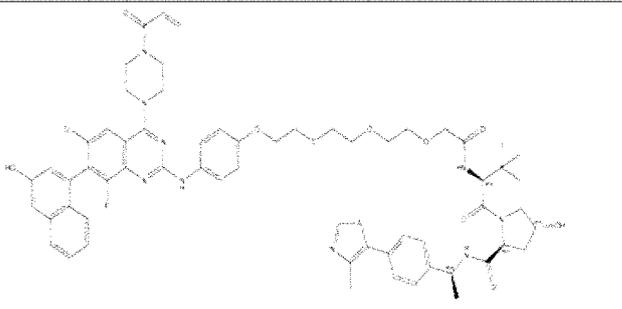
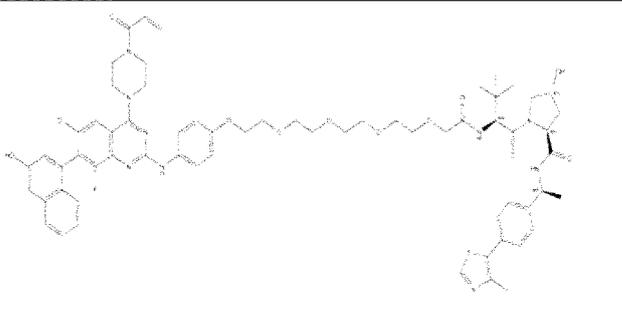
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                              |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 481 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル | カスタム      |
| 482 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド  | カスタム<br>1 |

10

20

【 3 3 1 0 】

【表 10 - 120】

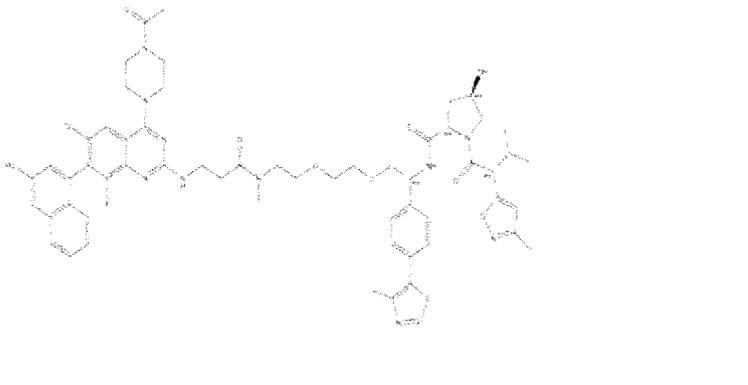
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                       |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 483 |  | (2S,4R)-1-((2S)-14-(4-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド     | カスタム<br>1 |
| 484 |  | (2S,4R)-1-((2S)-17-(4-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3-アザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>1 |

30

40

【 3 3 1 1 】

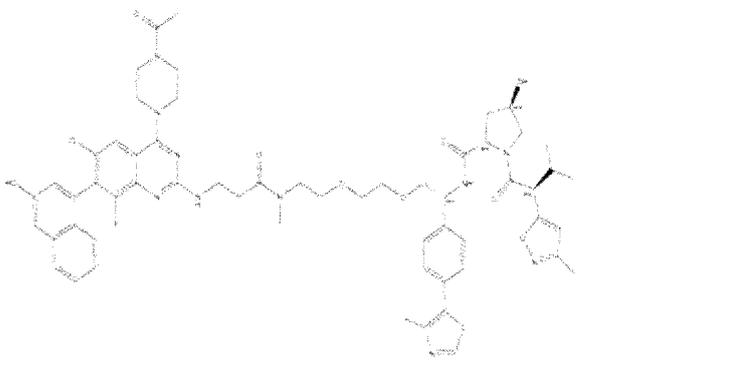
【表 10 - 121】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                             |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 485 |  | (2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

10

【 3 3 1 2 】

【表 10 - 122】

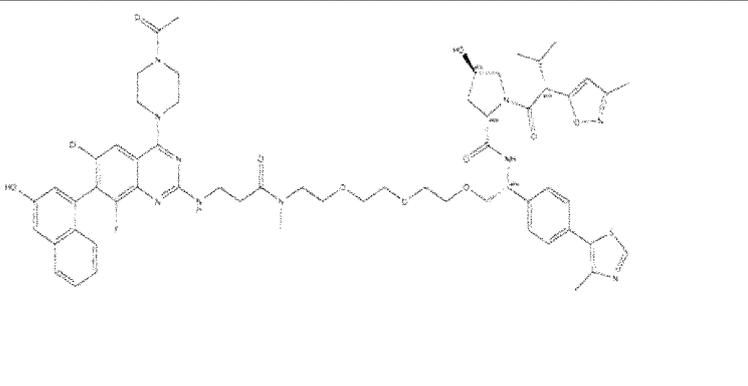
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                             |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 486 |  | (2S,4R)-N-((1R)-2-(2-(2-(3-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-N-メチルプロパンアミド)エトキシ)エトキシ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

20

30

【 3 3 1 3 】

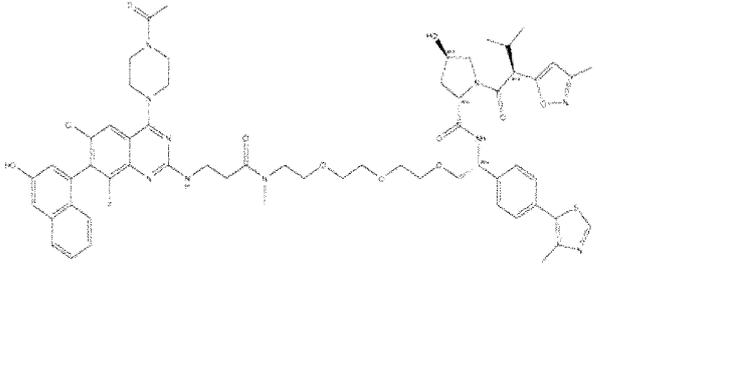
【表 10 - 123】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 487 |  | (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

40

【 3 3 1 4 】

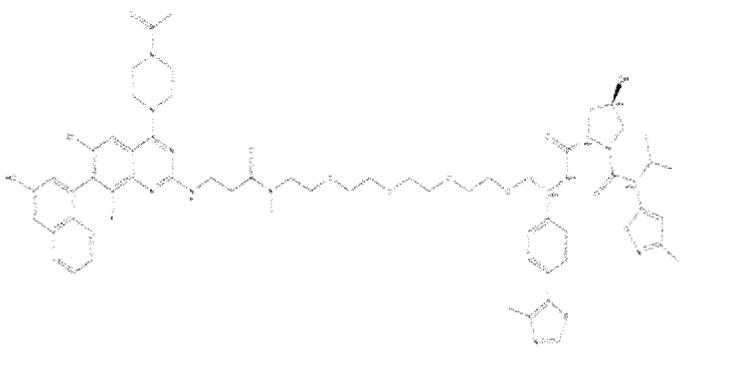
【表 10 - 124】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 488 |  | (2S,4R)-N-((1R)-15-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-12-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

10

【 3315】

【表 10 - 125】

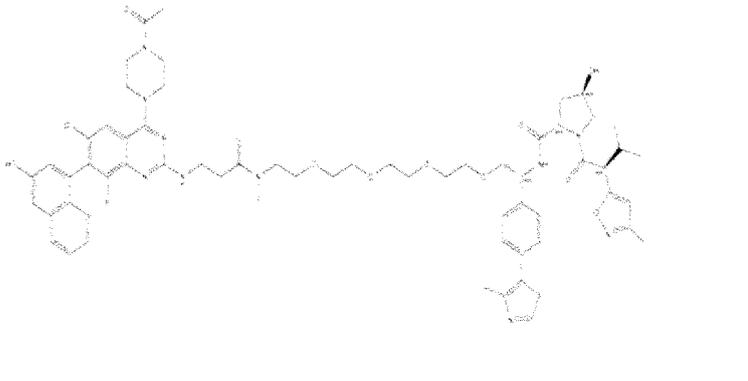
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                    |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 489 |  | (2S,4R)-N-((1R)-18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

20

30

【 3316】

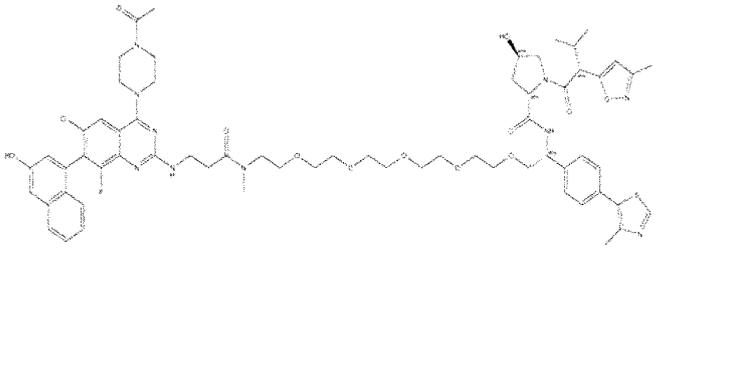
【表 10 - 126】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                    |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 490 |  | (2S,4R)-N-((1R)-18-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-15-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-16-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

40

【 3317】

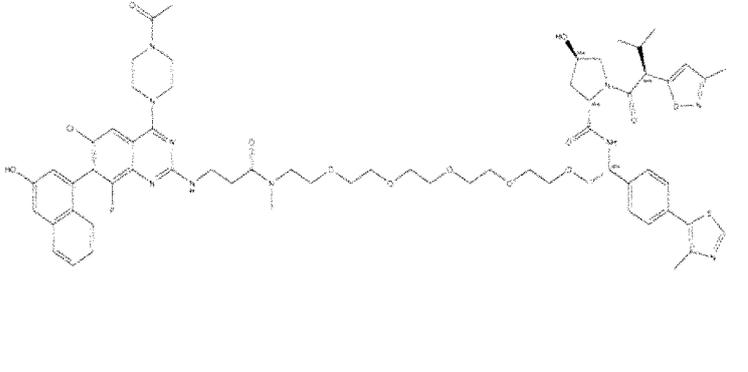
【表 10 - 127】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                     |           |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 491 |  | (2S,4R)-N-((1R)-21-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-19-オキソ-3,6,9,12,15-ペントキサ-18-アザヘニコシル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

10

【 3318】

【表 10 - 128】

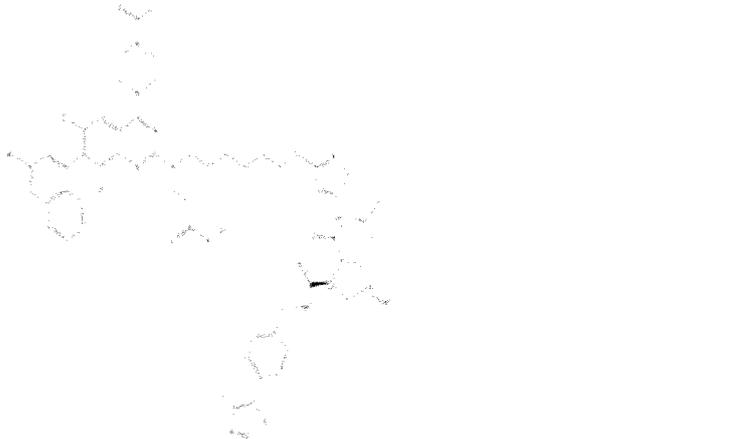
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                     |           |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 492 |  | (2S,4R)-N-((1R)-21-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)-18-メチル-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-19-オキソ-3,6,9,12,15-ペントキサ-18-アザヘニコシル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>2 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

20

30

【 3319】

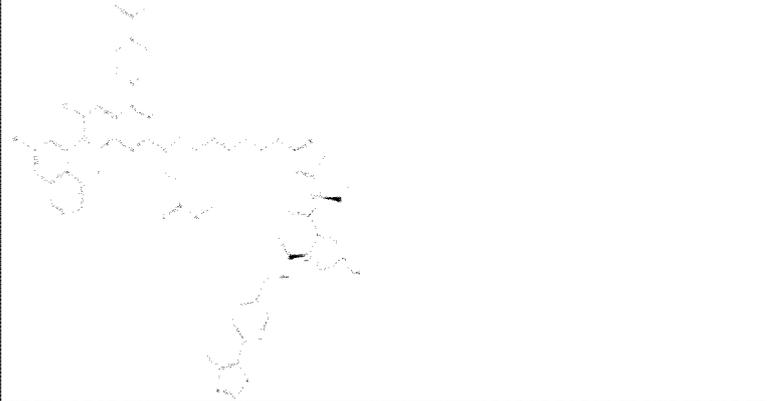
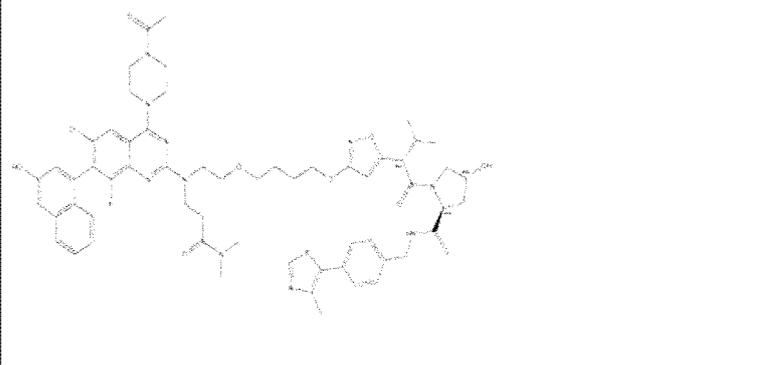
【表 10 - 129】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 493 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(3-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>3 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

40

【 3320】

【表 10 - 130】

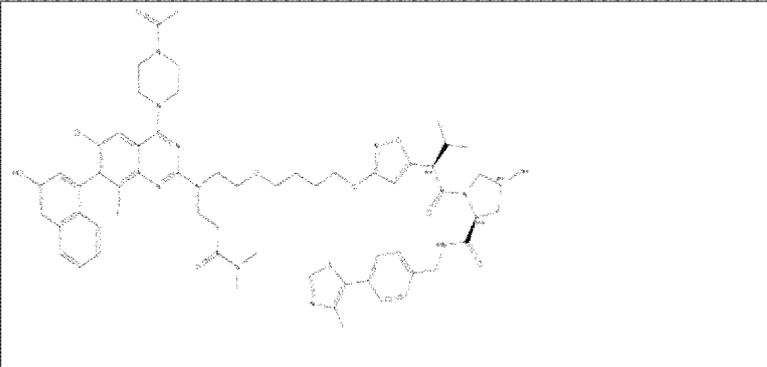
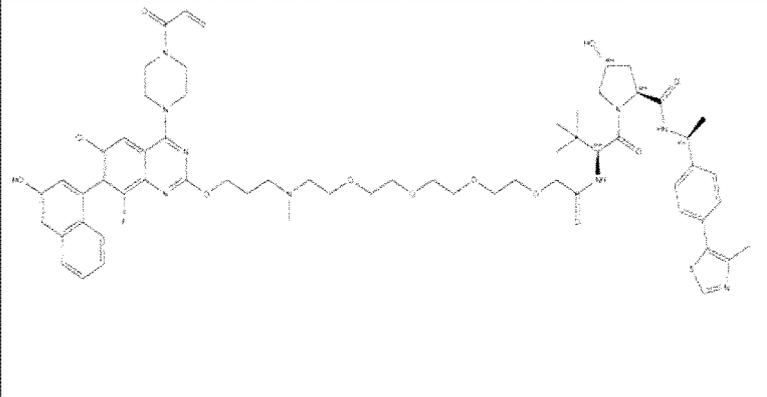
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                   |           |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 494 |   | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(3-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>3 |
| 495 |  | (2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(4-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム<br>3 |

10

20

【 3 3 2 1 】

【表 10 - 131】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                         |           |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 496 |  | (2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(4-(2-((4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)エトキシ)プロポキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド       | カスタム<br>3 |
| 497 |  | (2S,4R)-1-((2S)-21-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-18-メチル-4-オキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘニコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | カスタム      |

30

40

【 3 3 2 2 】

50

## 【表 1 1 - 1】

表 1 1 . 表 1 0 の化合物のデータ

| 実施例番号 | MH+(1)  | MH+(2)  | NMR 転写産物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 合成スキーム | Mol 重量  |
|-------|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| 330   | 1133.71 | 1135.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> )δ8.84(br d, J=3.7Hz, 1H), 7.81~7.72(m, 2H), 7.41~7.13(m, 5H), 7.09~6.85(m, 3H), 6.20(d, J=7.0Hz, 1H), 4.62(br d, J=8.2Hz, 1H), 4.42~4.34(m, 2H), 4.24~4.09(m, 2H), 3.98~3.49(m, 20H), 3.15~3.10(m, 1H), 3.01~2.70(m, 4H), 2.51~2.36(m, 6H), 2.24~2.15(m, 4H), 2.13~2.02(m, 1H), 1.21~1.13(m, 3H), 1.08~0.98(m, 3H), 0.88~0.82(m, 3H)。                                                                                                              | 7      | 1133.74 |
| 331   | 1133.71 | 1135.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> )δ8.85(br d, J=4.4Hz, 1H), 7.82~7.75(m, 2H), 7.44~7.23(m, 5H), 7.08~6.94(m, 3H), 6.24~6.18(m, 1H), 4.61(br s, 1H), 4.47~4.39(m, 2H), 4.18~4.10(m, 2H), 3.98~3.59(m, 20H), 3.28~3.08(m, 1H), 2.98~2.73(m, 4H), 2.53~2.36(m, 6H), 2.31~2.22(m, 4H), 2.18~2.06(m, 1H), 1.22~1.14(m, 3H), 1.09~0.97(m, 3H), 0.96~0.78(m, 3H)。                                                                                                                           | 7      | 1133.74 |
| 332   | 1177.75 | 1179.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.97(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.49~8.21(m, 1H), 7.84~7.72(m, 2H), 7.45~7.38(m, 1H), 7.36~7.27(m, 1H), 7.26~7.18(m, 4H), 7.05~6.94(m, 3H), 6.23~6.18(m, 1H), 4.49~4.05(m, 7H), 3.80~3.42(m, 20H), 3.03~2.75(m, 3H), 2.65~2.56(m, 1H), 2.45~2.43(m, 3H), 2.39~2.35(m, 2H), 2.30~2.22(m, 2H), 2.20~2.14(m, 2H), 2.13~2.10(m, 1H), 2.06~1.97(m, 1H), 1.94~1.87(m, 1H), 1.75(s, 1H), 1.04~0.98(m, 3H), 0.97~0.90(m, 3H), 0.81~0.73(m, 3H), 0.68(s, 1H)。 | 7      | 1177.79 |

10

20

## 【 3 3 2 3 】

## 【表 1 1 - 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 333 | 1177.75 | 1179.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.11(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.42~8.26(m, 1H), 7.81~7.75(m, 2H), 7.46~7.39(m, 1H), 7.37~7.07(m, 5H), 7.06~6.95(m, 3H), 6.27~5.74(m, 1H), 4.60~3.99(m, 7H), 3.88~3.43(m, 18H), 3.43~3.39(m, 2H), 3.03~2.78(m, 3H), 2.65~2.56(m, 2H), 2.46~2.41(m, 4H), 2.40~2.35(m, 2H), 2.30~2.23(m, 1H), 2.21~2.18(m, 2H), 2.14~2.11(m, 1H), 2.08~1.97(m, 1H), 1.96~1.84(m, 1H), 1.05~0.99(m, 3H), 0.98~0.90(m, 3H), 0.82~0.73(m, 3H), 0.73~0.51(m, 1H)。                                                                                                                  | 7 | 1177.79 |
| 334 | 1221.76 | 1223.76 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(s, 1H), 8.35(br s, 1H), 7.80(br s, 1H), 7.72(d, J=8.2Hz, 1H), 7.43~7.30(m, 2H), 7.28~7.22(m, 2H), 7.20~7.13(m, 1H), 7.06~6.93(m, 3H), 6.21~6.04(m, 1H), 4.59(br t, J=7.8Hz, 1H), 4.49~4.32(m, 3H), 4.26~4.08(m, 2H), 3.84~3.49(m, 26H), 3.19~3.05(m, 2H), 2.95~2.87(m, 2H), 2.82(br t, J=6.7Hz, 1H), 2.71(br t, J=6.6Hz, 1H), 2.52~2.42(m, 5H), 2.37(br dd, J=6.6, 15.5Hz, 1H), 2.25~2.15(m, 4H), 2.08~1.93(m, 1H), 1.15(dt, J=2.9, 7.5Hz, 3H), 1.04(d, J=6.6Hz, 2.5H), 0.86(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.69(br d, J=6.2Hz, 0.5H), 0.49(br d, J=7.0Hz, 0.5H)。 | 7 | 1221.84 |
| 335 | 1221.76 | 1223.76 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(s, 1H), 7.79(br s, 1H), 7.73(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.40(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.28~7.22(m, 2H), 7.18(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.04~6.96(m, 3H), 6.20(s, 1H), 4.56~4.37(m, 4H), 4.15(br s, 2H), 3.91~3.71(m, 11H), 3.64~3.43(m, 15H), 3.11(br s, 2H), 2.97~2.89(m, 2H), 2.87~2.80(m, 1H), 2.72(br d, J=7.0Hz, 1H), 2.53~2.40(m, 6H), 2.23(s, 3H), 2.16(s, 1H), 2.03(br d, J=8.9Hz, 1H), 1.21~1.18(m, 1H), 1.15(dt, J=3.1, 7.4Hz, 2H), 1.02(d, J=6.5Hz, 3H), 0.83(d, J=6.6Hz, 3H)。                                                                               | 7 | 1221.84 |

30

40

## 【 3 3 2 4 】

【表 1 1 - 3】

|     |                   |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|-------------------|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 336 | 1265.79           | 1267.8          | <sup>1</sup> H NMR(メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.86(s, 1H), 7.83(s, 1H), 7.75(d, J=8.8Hz, 1H), 7.45~7.33(m, 2H), 7.30~7.24(m, 2H), 7.23~7.14(m, 1H), 7.05~6.97(m, 3H), 6.24~6.16(m, 1H), 4.54~4.40(m, 4H), 4.18(br s, 2H), 3.93~3.72(m, 14H), 3.66~3.51(m, 16H), 3.13~2.91(m, 3H), 2.84(br t, J=6.8Hz, 1H), 2.75(br t, J=6.8Hz, 1H), 2.52~2.46(m, 5H), 2.43~2.35(m, 1H), 2.28~2.18(m, 5H), 2.12~2.02(m, 1H), 1.17(dt, J=1.6, 7.2Hz, 3H), 1.07~1.02(m, 3H), 0.87(dd, J=6.8, 12.0Hz, 3H)。 | 7 | 1265.89 |
| 337 | 1087.79           | 1089.8          | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.93~8.81(m, 1H), 8.45(s, 1H), 7.86~7.69(m, 2H), 7.45~7.08(m, 6H), 7.05~6.92(m, 2H), 6.84(dd, J=10.7, 16.6Hz, 1H), 6.29(d, J=17.1Hz, 1H), 6.18~6.06(m, 1H), 5.82(dd, J=2.1, 10.5Hz, 1H), 4.17~4.09(m, 1H), 4.69~3.97(m, 5H), 3.95~3.61(m, 16H), 3.17~3.00(m, 2H), 2.90(s, 1H), 2.51~2.37(m, 4H), 2.24~1.87(m, 6H), 1.09~1.02(m, 2.5H), 0.92~0.84(m, 2.5H), 0.64~0.61(m, 0.5H), 0.42~0.35(m, 0.5H)。                               | 7 | 1087.67 |
| 338 | 1087.8<br>1087.79 | 189.8<br>1089.8 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.96~8.85(m, 1H), 8.39(s, 1H), 7.87~7.64(m, 2H), 7.48~7.09(m, 6H), 7.06~6.93(m, 2H), 6.83(dd, J=10.8, 16.5Hz, 1H), 6.36~6.18(m, 2H), 5.88~5.78(m, 1H), 4.67~4.05(m, 5H), 3.99~3.70(m, 14H), 3.66~3.48(m, 2H), 3.43~3.35(m, 2H), 3.07~2.84(m, 2H), 2.54~2.35(m, 4H), 2.25(s, 3H), 2.21~1.92(m, 3H), 1.08~0.96(m, 3H), 0.92~0.78(m, 3H)。                                                                                           | 7 | 1087.67 |

10

20

【 3 3 2 5】

【表 1 1 - 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 339 | 1131.69 | 1133.69 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.98(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.30~8.21(m, 1H), 7.79(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.52~7.34(m, 1H), 7.32~6.94(m, 8H), 6.89~6.79(m, 1H), 6.24~6.14(m, 2H), 5.74(br d, J=10.6Hz, 1H), 5.11(br s, 1H), 4.55~4.15(m, 6H), 3.93~3.76(m, 11H), 3.66~3.49(m, 6H), 3.03~2.70(m, 4H), 2.65~2.55(m, 4H), 2.47~2.39(m, 3H), 2.30~2.03(m, 1H), 2.15~2.12(m, 2H), 2.07~2.00(m, 1H), 1.91(br dd, J=5.1, 7.6Hz, 1H), 0.97(d, J=6.6Hz, 2H), 0.80(d, J=6.7Hz, 2H), 0.68(br d, J=6.5Hz, 1H), 0.56(br d, J=6.4Hz, 1H)。     | 7 | 1131.72 |
| 340 | 1131.69 | 1133.69 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.01(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.33(br s, 1H), 7.79(br d, J=6.0Hz, 2H), 7.46~7.38(m, 1H), 7.34(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.29~7.17(m, 4H), 7.11~6.95(m, 3H), 6.84(br dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.24~6.14(m, 2H), 5.74(br d, J=10.6Hz, 1H), 5.08(br s, 1H), 4.48~4.12(m, 6H), 3.88~3.72(m, 12H), 3.60~3.50(m, 5H), 3.22~2.83(m, 4H), 2.71~2.57(m, 3H), 2.47~2.41(m, 3H), 2.30~2.27(m, 1H), 2.25~2.19(m, 2H), 2.15~2.09(m, 1H), 2.07~1.99(m, 1H), 1.97~1.84(m, 1H), 0.99~0.88(m, 3H), 0.81~0.72(m, 3H)。 | 7 | 1131.72 |

30

40

【 3 3 2 6】

【表 1 1 - 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 341 | 1175.7  | 1177.7  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.07(br s, 1H), 8.96(d, J=2.4Hz, 1H), 8.33~8.20(m, 1H), 8.14~7.99(m, 1H), 7.96~7.69(m, 2H), 7.50~7.40(m, 1H), 7.33~7.20(m, 4H), 7.09~6.95(m, 3H), 6.87~6.73(m, 1H), 6.24~6.13(m, 2H), 5.80~5.71(m, 1H), 5.35~4.77(m, 1H), 4.49~4.43(m, 1H), 4.40~4.09(m, 10H), 3.65~3.36(m, 16H), 3.02~2.81(m, 3H), 2.75~2.69(m, 1H), 2.46~2.44(m, 4H), 2.31~2.21(m, 2H), 2.19(s, 1H), 2.15~2.02(m, 4H), 1.95~1.85(m, 1H), 0.96(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.80(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.69(d, J=6.8Hz, 0.5H), 0.57(br d, J=6.8Hz, 0.5H)。 | 7 | 1175.77 |
| 342 | 1175.72 | 1177.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00(br s, 1H), 8.96(s, 1H), 8.37~8.28(m, 1H), 8.24(s, 1H), 7.83~7.75(m, 2H), 7.45~7.38(m, 1H), 7.37~7.31(m, 1H), 7.28~7.25(m, 1H), 7.23~7.18(m, 2H), 7.13~6.96(m, 4H), 6.89~6.76(m, 1H), 6.25~6.11(m, 2H), 5.78~5.69(m, 1H), 5.20~4.98(m, 1H), 4.43~4.30(m, 2H), 4.28~4.22(m, 2H), 4.19~4.06(m, 2H), 3.87~3.42(m, 18H), 3.41~3.38(m, 2H), 3.02~2.76(m, 3H), 2.63~2.57(m, 1H), 2.46~2.40(m, 5H), 2.29~2.22(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.14~1.99(m, 2H), 1.96~1.87(m, 1H), 0.98~0.90(m, 3H), 0.79~0.72(m, 3H)。       | 7 | 1175.77 |

10

【 3 3 2 7 】

【表 1 1 - 6】

20

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 343 | 1219.75 | 1221.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.19~9.90(m, 1H), 9.00~8.71(m, 1H), 8.41(s, 1H), 8.26(br s, 1H), 7.85~7.74(m, 2H), 7.42(br s, 1H), 7.32~7.20(m, 4H), 7.08~6.94(m, 3H), 6.88~6.78(m, 1H), 6.25~6.12(m, 2H), 5.73(br d, J=10.5Hz, 1H), 5.20~4.88(m, 1H), 4.53~4.10(m, 8H), 3.86~3.66(m, 10H), 3.61~3.43(m, 17H), 3.08~2.76(m, 3H), 2.26(br d, J=7.6Hz, 2H), 2.12(s, 3H), 2.14~2.09(m, 1H), 1.95~1.85(m, 1H), 1.06(t, J=7.0Hz, 2H), 0.97(br d, J=6.7Hz, 2.5H), 0.80(br d, J=6.7Hz, 2.5H), 0.68(br d, J=6.8Hz, 0.5H), 0.56(br d, J=6.7Hz, 0.5H)。 | 7 | 1219.83 |
| 344 | 1219.75 | 1221.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.13~9.86(m, 1H), 8.96(s, 1H), 8.39~8.27(m, 2H), 7.83~7.76(m, 2H), 7.45~7.32(m, 2H), 7.24(br d, J=18.1Hz, 3H), 7.14~6.96(m, 4H), 6.89~6.78(m, 1H), 6.26~6.10(m, 2H), 5.73(br d, J=9.8Hz, 1H), 5.09(br s, 1H), 4.45~4.11(m, 7H), 3.74(br d, J=10.1Hz, 10H), 3.61~3.41(m, 17H), 3.01~2.77(m, 3H), 2.27(br s, 2H), 2.19(s, 3H), 2.13~1.99(m, 3H), 1.93(br d, J=8.3Hz, 1H), 0.93(br d, J=6.5Hz, 3H), 0.76(br d, J=6.2Hz, 3H)。                                                                                    | 7 | 1219.83 |
| 345 | 1263.79 | 1265.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.48~8.20(m, 1H), 7.88~7.73(m, 2H), 7.43(br d, J=4.0Hz, 1H), 7.35~6.92(m, 8H), 6.84(dd, J=10.8, 16.3Hz, 1H), 6.30~6.04(m, 2H), 5.74(br d, J=10.4Hz, 1H), 4.54~4.11(m, 6H), 3.90~3.66(m, 10H), 3.62~3.44(m, 18H), 3.02~2.75(m, 3H), 2.71~2.56(m, 3H), 2.48~2.43(m, 4H), 2.36~2.22(m, 2H), 2.20(s, 1H), 2.13(s, 2H), 2.10~2.02(m, 1H), 1.98~1.87(m, 1H), 0.97(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.81(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.69(d, J=6.8Hz, 0.5H), 0.57(d, J=6.4Hz, 0.5H)。                                           | 7 | 1263.88 |

30

40

【 3 3 2 8 】

【表 1 1 - 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 346 | 1263.79 | 1265.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.47~8.23(m, 2H), 7.87~7.71(m, 2H), 7.47~7.39(m, 1H), 7.35(d, J=7.8Hz, 1H), 7.31~7.15(m, 4H), 7.06~6.98(m, 3H), 6.84(dd, J=10.8, 16.2Hz, 1H), 6.32~6.06(m, 2H), 5.74(br d, J=10.8Hz, 1H), 4.43~4.15(m, 6H), 3.88~3.69(m, 11H), 3.63~3.45(m, 17H), 3.01~2.79(m, 3H), 2.72~2.57(m, 3H), 2.47~2.42(m, 4H), 2.36~2.23(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.15~2.01(m, 2H), 1.98~1.88(m, 1H), 0.98~0.89(m, 3H), 0.77(br d, J=6.8Hz, 3H)。 | 7 | 1263.88 |
| 347 | 1043.74 | 1045.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.90~8.79(m, 1H), 7.74~7.56(m, 1H), 7.38~7.24(m, 2H), 7.02~6.87(m, 2H), 6.82~6.65(m, 2H), 6.24~6.17(m, 1H), 4.58~4.08(m, 7H), 3.96~3.47(m, 15H), 3.04(s, 1H), 2.92~2.76(m, 1H), 2.48~2.36(m, 4H), 2.24~2.00(m, 8H), 1.04~0.96(m, 3H), 0.88~0.79(m, 3H)。                                                                                                                                                                           | 7 | 1043.59 |
| 348 | 1087.78 | 1089.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.90~8.79(m, 1H), 7.77~7.50(m, 1H), 7.29(br dd, J=7.0, 13.3Hz, 2H), 7.00~6.92(m, 1H), 6.86~6.64(m, 3H), 6.19(d, J=2.2Hz, 1H), 4.50~4.28(m, 3H), 4.18~4.00(m, 2H), 3.89~3.83(m, 1H), 3.80~3.62(m, 18H), 3.12(s, 2H), 2.97~2.92(m, 2H), 2.88~2.65(m, 4H), 2.48~2.33(m, 5H), 2.21(s, 1H), 2.19~2.12(m, 7H), 2.19~2.12(m, 1H), 1.04(dd, J=3.5, 6.7Hz, 1H), 0.86(d, J=6.6Hz, 1H)。                                                         | 7 | 1087.64 |
| 349 | 1087.78 | 1089.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.84(d, J=2.6Hz, 1H), 7.77~7.54(m, 1H), 7.29(br d, J=4.5Hz, 2H), 7.03~6.96(m, 1H), 6.94~6.81(m, 1H), 6.80~6.80(m, 1H), 6.75~6.74(m, 1H), 6.80~6.65(m, 2H), 6.21(s, 1H), 4.48~4.34(m, 2H), 4.21~4.02(m, 2H), 3.94~3.84(m, 2H), 3.12(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.88~2.63(m, 3H), 2.48~2.42(m, 3H), 2.27~2.11(m, 6H), 1.02(dd, J=2.5, 6.3Hz, 1H), 0.89~0.77(m, 1H)。                                                                          | 7 | 1087.64 |

10

20

【 3 3 2 9 】

【表 1 1 - 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 350 | 1131.82 | 1133.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(d, J=2.8Hz, 1H), 7.70~7.65(m, 1H), 7.38(dd, J=4.0, 7.6Hz, 1H), 7.31~7.24(m, 1H), 6.97(br dd, J=8.8, 17.6Hz, 2H), 6.75(d, J=8.4Hz, 1H), 6.69(t, J=8.8Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 4.57~4.38(m, 4H), 4.16(m, 1H), 4.05(br s, 1H), 3.94~3.44(m, 26H), 3.10(br s, 1H), 2.92(s, 2H), 2.83(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.48~2.35(m, 4H), 2.24(s, 3H), 2.19~1.98(m, 6H), 1.02(d, J=6.4Hz, 3H), 0.84(d, J=6.4Hz, 3H)。 | 7 | 1131.69 |
| 351 | 1175.85 | 1177.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.84(s, 1H), 7.70(br s, 1H), 7.40(d, J=8.0Hz, 1H), 7.32~7.24(m, 1H), 7.03~6.97(m, 2H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.69(t, J=8.4Hz, 1H), 6.22~5.93(m, 1H), 4.59~4.36(m, 5H), 4.21~4.12(m, 2H), 3.91~3.46(m, 30H), 3.11(br s, 1H), 2.92(s, 2H), 2.81(m, 1H), 2.71(m, 1H), 2.48~2.44(m, 3H), 2.39(m, 1H), 2.25~2.01(m, 9H), 1.02(d, J=6.4Hz, 3H), 0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。                                      | 7 | 1175.74 |
| 352 | 1219.88 | 1221.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.85(s, 1H), 7.74(br s, 1H), 7.41(d, J=8.0Hz, 1H), 7.36~7.24(m, 1H), 7.06~6.98(m, 2H), 6.76(d, J=8.4Hz, 1H), 6.70(t, J=8.8Hz, 1H), 6.21(s, 1H), 4.57~4.40(m, 4H), 4.19(br s, 2H), 3.88~3.48(m, 30H), 3.12(br s, 1H), 2.92(s, 2H), 2.82(br t, J=6.8Hz, 1H), 2.73(br t, J=6.8Hz, 1H), 2.51~2.44(m, 3H), 2.43~2.33(m, 1H), 2.24(s, 3H), 2.20~1.98(m, 6H), 1.02(d, J=6.4Hz, 3H), 0.84(d, J=6.4Hz, 3H)。   | 7 | 1219.80 |
| 353 | 1044.74 | 1046.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.88~8.80(m, 1H), 7.72~7.58(m, 1H), 7.40~7.25(m, 2H), 7.02~6.65(m, 4H), 6.22~6.18(m, 1H), 4.55~4.12(m, 6H), 4.03~3.51(m, 15H), 3.04(s, 1H), 2.92~2.77(m, 1H), 2.48~2.34(m, 4H), 2.25~2.03(m, 5H), 1.04~0.96(m, 3H), 0.87~0.79(m, 3H)。                                                                                                                                                                | 7 | 1044.57 |

30

40

【 3 3 3 0 】

【表 1 1 - 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 354 | 1088.78 | 1090.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.83(d, J=2.8Hz, 1H)、7.76~7.55(m, 1H)、7.41~7.24(m, 2H)、7.03~6.96(m, 1H)、6.84(br s, 1H)、6.80~6.65(m, 2H)、6.21(d, J=1.2Hz, 1H)、4.58~4.31(m, 4H)、4.15(br s, 1H)、4.08(br s, 1H)、3.92~3.54(m, 20H)、3.12(s, 1H)、2.95(s, 2H)、2.89~2.66(m, 2H)、2.47~2.36(m, 4H)、2.25~2.03(m, 5H)、1.03(br d, J=5.2Hz, 3H)、0.84(dd, J=2.8, 6.8Hz, 3H)。                                                | 7 | 1088.63 |
| 355 | 1132.81 | 1134.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.83(d, J=2.0Hz, 1H)、7.66(br d, J=8.8Hz, 1H)、7.37(dd, J=4.4, 7.6Hz, 1H)、7.28(q, J=7.2Hz, 1H)、7.03~6.91(m, 2H)、6.75(d, J=8.0Hz, 1H)、6.68(t, J=8.8Hz, 1H)、6.24~5.96(m, 1H)、4.55~4.40(m, 4H)、4.20~4.12(m, 1H)、4.05(br s, 1H)、3.92~3.47(m, 24H)、3.10(br s, 1H)、2.92(s, 2H)、2.82(m, 1H)、2.70(m, 1H)、2.47~2.34(m, 4H)、2.25~2.00(m, 5H)、1.03(d, J=6.4Hz, 3H)、0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。 | 7 | 1132.68 |
| 356 | 1176.85 | 1178.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.83(s, 1H)、7.69(br s, 1H)、7.40(d, J=7.6Hz, 1H)、7.28(q, J=8.0Hz, 1H)、7.03~6.97(m, 2H)、6.76(d, J=8.0Hz, 1H)、6.68(t, J=8.4Hz, 1H)、6.23~5.93(m, 1H)、4.56~4.36(m, 4H)、4.16(br s, 2H)、3.90~3.48(m, 28H)、3.10(br s, 1H)、2.91(s, 2H)、2.81(m, 1H)、2.70(m, 1H)、2.48~2.33(m, 4H)、2.26~1.97(m, 5H)、1.02(d, J=6.4Hz, 3H)、0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。                                          | 7 | 1176.73 |

10

20

【 3 3 3 1 】

【表 1 1 - 1 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 357 | 1220.88 | 1222.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.85(s, 1H)、7.73(br s, 1H)、7.41(d, J=7.2Hz, 1H)、7.35~7.23(m, 1H)、7.05~6.95(m, 2H)、6.76(d, J=8.4Hz, 1H)、6.69(t, J=8.8Hz, 1H)、6.21(s, 1H)、4.56~4.38(m, 4H)、4.18(br d, J=4.0Hz, 2H)、3.91~3.48(m, 31H)、3.11(br s, 1H)、2.92(s, 2H)、2.82(t, J=6.8Hz, 1H)、2.73(br t, J=6.4Hz, 1H)、2.51~2.34(m, 4H)、2.26~2.00(m, 5H)、1.03(d, J=6.8Hz, 3H)、0.84(d, J=6.8Hz, 3H)。                                        | 7 | 1220.79 |
| 358 | 1076.78 | 1078.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.96(s, 1H)、8.28(br s, 1H)、8.18(s, 1H)、7.84~7.70(m, 2H)、7.49~7.09(m, 6H)、7.08~6.87(m, 3H)、6.24~6.02(m, 3H)、4.54~4.03(m, 7H)、3.95~3.50(m, 4H)、3.29~3.17(m, 4H)、3.14~3.01(m, 3H)、2.91~2.58(m, 6H)、2.46~1.95(m, 11H)、1.93~1.80(m, 1H)、0.99~0.44(m, 6H)。                                                                                                                                            | 7 | 1076.64 |
| 359 | 1120.81 | 1122.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8.96~8.86(m, 1H)、8.15~7.81(m, 1H)、7.80~7.71(m, 1H)、7.49~7.38(m, 1H)、7.35~7.16(m, 4H)、7.13~6.61(m, 3H)、6.23~6.06(m, 1H)、4.72~4.12(m, 10H)、3.90~3.51(m, 15H)、3.18~3.03(m, 1H)、3.00~2.93(m, 2H)、2.92~2.63(m, 2H)、2.49~2.03(m, 9H)、1.10~0.72(m, 6H)。                                                                                                                                                  | 7 | 1120.70 |
| 360 | 1164.85 | 1166.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97(d, J=3.6Hz, 1H)、8.32(t, J=5.6Hz, 1H)、8.10(s, 1H)、8.05~7.95(m, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.47~7.45(m, 1H)、7.34~7.24(m, 4H)、7.09(s, 1H)、7.03~6.96(m, 2H)、6.22~6.10(m, 3H)、4.51~4.10(m, 12H)、3.86~3.60(m, 13H)、2.97(s, 2H)、2.85(s, 2H)、2.78~2.65(m, 3H)、2.46~2.44(m, 4H)、2.31~2.25(m, 1H)、2.20(s, 1H)、2.15~1.98(m, 4H)、1.93~1.87(m, 1H)、0.96, 0.68(d, J=6.4Hz, 3H)、0.79, 0.57(d, J=6.8Hz, 3H)。 | 7 | 1164.75 |

30

40

【 3 3 3 2 】

【表 1 1 - 1 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 361 | 1208.89 | 1210.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.32(t, J=5.6Hz, 1H), 8.17~7.90(m, 2H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.52~7.41(m, 1H), 7.37~7.16(m, 4H), 7.12~6.92(m, 3H), 6.39~5.77(m, 3H), 4.50~4.08(m, 11H), 3.86~3.72(m, 8H), 3.53~3.47(m, 13H), 3.09~2.82(m, 4H), 2.74~2.63(m, 2H), 2.48~2.40(m, 4H), 2.36~2.01(m, 5H), 1.96~1.83(m, 1H), 1.04~0.44(m, 6H)。                                                                                                                          | 7 | 1208.80 |
| 362 | 1252.91 | 1254.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ9.02~8.79(m, 1H), 8.18~7.99(m, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47~7.26(m, 3H), 7.26~7.16(m, 2H), 7.13~6.90(m, 3H), 6.25~6.02(m, 1H), 4.66~4.09(m, 10H), 4.05~3.43(m, 27H), 3.20~2.72(m, 5H), 2.54~1.99(m, 9H), 1.11~0.47(m, 6H)。                                                                                                                                                                                                                     | 7 | 1252.86 |
| 363 | 1105.85 | 1107.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)δ9.03~8.85(m, 1H), 8.45(br d, J=7.2Hz, 1H), 8.30(br s, 1H), 7.89~7.72(m, 2H), 7.46~7.15(m, 9H), 7.02(br s, 1H), 6.83~6.51(m, 1H), 4.93~4.69(m, 1H), 4.52(br d, J=9.6Hz, 1H), 4.42(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.27(br s, 1H), 3.97~3.89(m, 2H), 3.69~3.46(m, 8H), 3.26(s, 1H), 2.94(br s, 3H), 2.77(br s, 3H), 2.59(br t, J=7.2Hz, 2H), 2.44~2.37(m, 4H), 2.13~2.00(m, 1H), 1.76(br d, J=13.2Hz, 1H), 1.49~1.22(m, 3H), 0.84(br s, 9H)。 | 8 | 1105.73 |

10

【 3 3 3 3】

【表 1 1 - 1 2】

20

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 364 | 1149.87 | 1151.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ9.00~8.85(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(br d, J=9.4Hz, 1H), 7.44(s, 5H), 7.32(d, J=2.3Hz, 1H), 7.25(br s, 2H), 7.07(d, J=2.4Hz, 1H), 7.00~6.91(m, 1H), 6.65~6.54(m, 1H), 5.06~4.95(m, 4H), 4.74~4.68(m, 1H), 4.62~4.52(m, 1H), 4.45(br s, 1H), 4.36(br s, 3H), 4.08(d, J=3.3Hz, 2H), 4.04~3.82(m, 6H), 3.79~3.67(m, 6H), 3.07(s, 3H), 2.97(s, 3H), 2.81(br s, 2H), 2.71~2.56(m, 2H), 2.52~2.43(m, 3H), 2.27~2.18(m, 1H), 2.06~1.93(m, 1H), 1.60~1.50(m, 3H), 1.09~1.06(m, 9H)。 | 8 | 1149.78 |
| 365 | 1193.91 | 1195.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.96(s, 1H), 8.41(d, J=7.6Hz, 1H), 8.32(s, 1H), 7.79~7.78(m, 2H), 7.43~7.41(m, 7H), 7.37~7.35(m, 1H), 7.26~7.22(m, 2H), 7.20~7.15(m, 1H), 7.04~7.03(m, 1H), 6.75~6.71(m, 1H), 6.59~6.53(m, 1H), 4.92~4.88(m, 1H), 4.56~4.54(m, 1H), 4.44~4.40(m, 1H), 4.25(s, 1H), 3.96(s, 2H), 3.79~3.59(m, 7H), 3.58~3.54(m, 15H), 2.97(s, 3H), 2.79(s, 3H), 2.60~2.58(m, 2H), 2.46~2.44(m, 5H), 2.04~2.02(m, 1H), 1.77~1.75(m, 1H), 1.38~1.36(m, 3H), 0.94(s, 9H)。                                             | 8 | 1193.83 |
| 366 | 1237.95 | 1239.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.03(brs, 1H), 8.98(s, 1H), 8.45(d, J=7.6Hz, 1H), 7.81~7.76(m, 2H), 7.45~7.33(m, 6H), 7.30~7.10(m, 4H), 7.05(d, J=1.2Hz, 1H), 6.76~6.69(m, 1H), 6.58(d, J=14.8Hz, 1H), 5.15(d, J=3.2Hz, 1H), 4.93~4.89(m, 1H), 4.55(d, J=9.2Hz, 1H), 4.45(t, J=8.4Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.85~3.50(m, 25H), 2.98(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.61(t, J=6.4Hz, 2H), 2.48~2.40(m, 5H), 2.08~2.03(m, 1H), 1.81~1.74(m, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。                                                 | 8 | 1237.88 |

30

40

【 3 3 3 4】

【表 1 1 - 1 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 367 | 1281.98 | 1283.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.43(d, J=7.6Hz, 1H), 8.34(brs, 1H), 7.80(d, J=4.2Hz, 2H), 7.47~7.35(m, 6H), 7.27(s, 1H), 7.23(brs, 2H), 7.05(s, 1H), 6.73(td, J=7.0, 14.4Hz, 1H), 6.64~6.54(m, 1H), 4.91(t, J=7.2Hz, 1H), 4.55(d, J=9.4Hz, 1H), 4.45(t, J=8.0Hz, 1H), 4.29(brs, 1H), 4.00~3.91(m, 2H), 3.85~3.53(m, 33H), 2.98(s, 3H), 2.80(brs, 3H), 2.65~2.59(m, 2H), 2.46(s, 5H), 2.11~2.01(m, 1H), 1.83~1.74(m, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H), 0.95(s, 9H)。                                                                              | 8 | 1281.94 |
| 368 | 1151.89 | 1153.89 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.96~8.81(m, 1H), 8.15(s, 1H), 7.79(d, J=8.2Hz, 1H), 7.68(br d, J=8.9Hz, 1H), 7.49~7.39(m, 5H), 7.39~7.28(m, 1H), 7.25(br s, 2H), 7.07(d, J=2.0Hz, 1H), 5.09~4.95(m, 1H), 4.89(s, 1H), 4.71(br d, J=9.4Hz, 1H), 4.63~4.55(m, 1H), 4.33(br s, 4H), 4.13~4.01(m, 2H), 3.98~3.82(m, 6H), 3.78~3.72(m, 3H), 3.70~3.65(m, 2H), 3.60(br t, J=6.0Hz, 2H), 3.37(s, 1H), 3.07(s, 3H), 2.98(s, 3H), 2.81(br s, 2H), 2.60~2.45(m, 5H), 2.32~2.14(m, 1H), 2.12~1.93(m, 1H), 1.83~1.68(m, 4H), 1.64~1.43(m, 3H), 1.18~1.02(m, 9H)。 | 8 | 1151.79 |
| 369 | 1195.93 | 1197.93 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 9.99(s, 1H), 8.14(s, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57~7.55(m, 4H), 7.53~7.51(m, 1H), 7.30(d, J=2.0Hz, 1H), 7.24(d, J=5.6Hz, 1H), 7.06(s, 1H), 5.03~5.02(s, 1H), 4.60~4.56(m, 1H), 4.43(s, 1H), 4.35~4.32(m, 4H), 4.10~4.01(m, 2H), 3.90~3.84(m, 7H), 3.76~3.59(m, 10H), 3.56~3.49(m, 2H), 3.07(s, 3H), 2.96(s, 3H), 2.83~2.80(m, 1H), 2.61~2.60(m, 3H), 2.55~2.51(m, 2H), 2.24~2.19(m, 1H), 1.97~1.91(m, 1H), 1.76~1.66(m, 4H), 1.58~1.51(m, 3H), 1.05(s, 9H)。                                                          | 8 | 1195.85 |

10

20

【 3 3 3 5】

【表 1 1 - 1 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 370 | 1239.87 | 1241.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.43(d, J=7.6Hz, 1H), 8.21(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 2H), 7.46~7.33(m, 6H), 7.27(d, J=2.4Hz, 1H), 7.23(d, J=4.0Hz, 2H), 7.18~7.08(m, 1H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 4.95~4.89(m, 1H), 4.55(d, J=9.6Hz, 1H), 4.46(t, J=8.0Hz, 1H), 4.29(s, 1H), 4.00(s, 2H), 3.62~3.40(m, 24H), 2.98(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.62(t, J=6.8Hz, 2H), 2.46~2.34(m, 7H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.82~1.75(m, 1H), 1.60~1.50(m, 4H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H), 0.95(s, 9H)。 | 8 | 1239.90 |
| 371 | 1283.9  | 1285.9  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.45~8.40(m, 1H), 7.83~7.78(m, 2H), 7.44(d, J=7.6Hz, 3H), 7.38(d, J=8.4Hz, 3H), 7.27(s, 1H), 7.23(d, J=3.6Hz, 2H), 7.05(s, 1H), 5.13(brs, 1H), 4.91(t, J=7.2Hz, 1H), 4.55(d, J=9.2Hz, 1H), 4.45(t, J=8.4Hz, 1H), 4.29(brs, 1H), 3.98~3.92(m, 2H), 3.75~3.47(m, 31H), 2.98(s, 3H), 2.80(brs, 3H), 2.70~2.59(m, 2H), 2.46(s, 3H), 2.42~2.34(m, 3H), 2.10~2.01(m, 1H), 1.78(brs, 1H), 1.56(brs, 4H), 1.38(d, J=6.8Hz, 3H), 0.95(s, 9H)。 | 8 | 1283.95 |
| 372 | 991.73  | 993.73  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.77~8.68(m, 1H), 8.45~8.29(m, 1H), 8.15~8.04(m, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42(br d, J=7.2Hz, 3H), 7.40~7.28(m, 4H), 7.21(br s, 2H), 7.11(s, 1H), 6.83~6.71(m, 1H), 6.68~6.58(m, 1H), 5.29~4.80(m, 2H), 4.55(br d, J=9.4Hz, 1H), 4.46(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.33~4.20(m, 1H), 4.17~3.70(m, 12H), 3.68~3.54(m, 5H), 2.45(s, 3H), 2.12~1.96(m, 1H), 1.84~1.71(m, 1H), 1.54~1.27(m, 3H), 0.95(s, 9H)。                                   | 8 | 991.58  |

30

40

【 3 3 3 6】

【表 1 1 - 1 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 373 | 1035.77 | 1037.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.91(s, 1H)、8.77~8.73(m, 1H)、8.29(s, 1H)、7.78(d, J=8.3Hz, 1H)、7.66(d, J=9.7Hz, 1H)、7.48~7.37(m, 5H)、7.31(d, J=2.3Hz, 1H)、7.22(br s, 2H)、7.08(d, J=2.2Hz, 1H)、6.98~6.88(m, 1H)、6.63~6.52(m, 1H)、4.99(br d, J=8.3Hz, 1H)、4.69(d, J=9.7Hz, 1H)、4.57(t, J=8.3Hz, 1H)、4.45~4.31(m, 5H)、4.10~3.81(m, 7H)、3.79~3.63(m, 7H)、2.64~2.55(m, 5H)、2.26~1.86(m, 2H)、1.58~1.45(m, 3H)、1.08~0.95(m, 9H)。 | 8 | 1035.63 |
| 374 | 1079.8  | 1081.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.84(s, 1H)、8.66(s, 1H)、8.08(d, J=1.2Hz, 1H)、7.75(d, J=8.4Hz, 1H)、7.42~7.38(m, 5H)、7.27(d, J=2.4Hz, 1H)、7.25~7.20(m, 2H)、7.06(s, 1H)、6.90~6.86(m, 1H)、6.58~6.54(m, 1H)、5.02~4.98(m, 1H)、4.56~4.54(m, 1H)、4.42(s, 1H)、4.05~4.03(m, 6H)、3.89~3.71(m, 5H)、3.69~3.64(m, 12H)、2.56~2.51(m, 2H)、2.45(s, 3H)、2.18~2.16(m, 1H)、1.99~1.95(m, 1H)、1.50~1.46(m, 3H)、1.04(s, 9H)。                     | 8 | 1079.68 |
| 375 | 1123.75 | 1125.76 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H)、8.73(s, 1H)、8.43(d, J=7.6Hz, 1H)、8.10(s, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.47~7.30(m, 7H)、7.25~7.20(m, 2H)、7.10(d, J=2.4Hz, 1H)、6.79~6.71(m, 1H)、6.58(d, J=15.2Hz, 1H)、4.95~4.85(m, 1H)、4.55(d, J=9.6Hz, 1H)、4.46(t, J=8.0Hz, 1H)、4.29(s, 1H)、3.97~3.75(m, 11H)、3.63~3.50(m, 17H)、2.45(s, 3H)、2.08~2.02(m, 1H)、1.82~1.75(m, 1H)、1.38(d, J=6.8Hz, 3H)、0.95(s, 9H)。                    | 8 | 1123.74 |

10

20

【 3 3 3 7】

【表 1 1 - 1 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 376 | 1167.88 | 1169.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.13(brs, 1H)、8.98(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.50~8.39(m, 1H)、8.10(s, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.48~7.29(m, 8H)、7.25~7.19(m, 2H)、7.10(d, J=2.0Hz, 1H)、6.79~6.69(m, 1H)、6.62~6.53(m, 1H)、5.17(brs, 1H)、4.90(t, J=6.8Hz, 1H)、4.54(d, J=9.6Hz, 1H)、4.44(t, J=8.0Hz, 1H)、4.28(brs, 1H)、4.02~3.71(m, 10H)、3.67~3.49(m, 19H)、2.45(s, 6H)、2.11~2.00(m, 1H)、1.82~1.71(m, 1H)、1.37(d, J=6.8Hz, 3H)、0.94(s, 9H)。                                             | 8 | 1167.79 |
| 377 | 993.75  | 995.75  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H)、8.77~8.68(m, 1H)、8.46~8.37(m, 1H)、8.11~8.04(m, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.48~7.40(m, 3H)、7.38~7.30(m, 4H)、7.22(d, J=3.2Hz, 2H)、7.11(d, J=2.4Hz, 1H)、5.26~4.81(m, 2H)、4.56(d, J=9.6Hz, 1H)、4.50~4.43(m, 1H)、4.29(br s, 1H)、4.01~3.86(m, 6H)、3.78~3.68(m, 4H)、3.64~3.49(m, 5H)、2.45(s, 5H)、2.12~1.99(m, 1H)、1.78(ddd, J=4.4, 8.4, 13.2Hz, 1H)、1.62(br s, 4H)、1.49~1.34(m, 3H)、0.95(s, 9H)。                                         | 8 | 993.59  |
| 378 | 1037.78 | 1039.78 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.94~8.88(m, 1H)、8.77~8.72(m, 1H)、8.30(s, 1H)、7.77(d, J=8.4Hz, 1H)、7.65(d, J=9.5Hz, 1H)、7.48~7.38(m, 5H)、7.35~7.28(m, 1H)、7.22(br s, 2H)、7.10~7.04(m, 1H)、5.05~4.94(m, 1H)、4.69(d, J=9.5Hz, 1H)、4.55(t, J=8.5Hz, 1H)、4.40(br d, J=14.2Hz, 4H)、4.06(d, J=1.8Hz, 2H)、3.90(br s, 4H)、3.79~3.69(m, 4H)、3.67~3.62(m, 2H)、3.62~3.53(m, 2H)、2.58~2.41(m, 5H)、2.20~2.18(m, 1H)、2.04~1.89(m, 1H)、1.81~1.66(m, 4H)、1.58~1.45(m, 3H)、1.08~1.02(m, 9H)。 | 8 | 1037.65 |

30

40

【 3 3 3 8】

【表 1 1 - 1 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 379 | 1081.82 | 1083.82 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, MeOD)δ8.84(d, J=3.6Hz, 1H)、8.66(s, 1H)、8.53(s, 1H)、8.07(s, 1H)、7.75(d, J=8.4Hz, 1H)、7.42~7.38(m, 5H)、7.28(d, J=2.4Hz, 1H)、7.20~7.18(m, 1H)、7.07(d, J=8.4Hz, 1H)、5.04~4.98(m, 1H)、4.68(s, 1H)、4.58~4.55(m, 1H)、4.43(s, 1H)、4.05~4.04(m, 6H)、3.81~3.75(m, 5H)、3.71~3.66(m, 7H)、3.63~3.62(m, 2H)、3.53~3.49(m, 2H)、2.51~2.48(m, 2H)、2.45(s, 3H)、2.25~2.15(m, 1H)、1.96~1.91(m, 1H)、1.73~1.66(m, 4H)、1.64~1.49(m, 3H)、1.04~1.02(m, 9H)。                                    | 8 | 1081.70 |
| 380 | 1125.77 | 1127.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.09(brs, 1H)、8.98(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.45(d, J=8.0Hz, 1H)、8.09(s, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.46~7.30(m, 7H)、7.25~7.19(m, 2H)、7.11(d, J=2.0Hz, 1H)、5.14(d, J=2.8Hz, 1H)、4.95~4.86(m, 1H)、4.55(d, J=9.6Hz, 1H)、4.45(t, J=8.0Hz, 1H)、4.29(s, 1H)、4.00~3.85(m, 6H)、3.77~3.65(m, 4H)、3.64~3.45(m, 14H)、3.42(t, J=6.0Hz, 2H)、2.45(s, 3H)、2.40(t, J=6.8Hz, 2H)、2.09~2.02(m, 1H)、1.81~1.74(m, 1H)、1.62~1.50(m, 4H)、1.38(d, J=6.8Hz, 3H)、0.94(s, 9H)。 | 8 | 1125.75 |
| 381 | 1169.9  | 1171.9  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H)、8.72(s, 1H)、8.44(d, J=7.6Hz, 1H)、8.09(s, 1H)、7.82(d, J=8.4Hz, 1H)、7.47~7.35(m, 6H)、7.31(d, J=2.0Hz, 1H)、7.21(brs, 2H)、7.11(d, J=2.0Hz, 1H)、4.91(t, J=7.2Hz, 1H)、4.55(d, J=9.6Hz, 1H)、4.45(t, J=8.0Hz, 1H)、4.29(brs, 1H)、3.99~3.87(m, 6H)、3.72(brs, 4H)、3.64~3.50(m, 22H)、2.45(s, 5H)、2.10~2.02(m, 1H)、1.72~1.80(m, 1H)、1.56(brs, 4H)、1.38(d, J=7.2Hz, 3H)、0.94(s, 9H)。                                                             | 8 | 1169.81 |

10

20

【 3 3 3 9】

【表 1 1 - 1 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 382 | 1105.8  | 1107.8  | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.02~8.93(m, 1H)、8.32~8.23(m, 1H)、7.83~7.72(m, 2H)、7.46~7.38(m, 1H)、7.36~6.94(m, 9H)、6.18~6.02(m, 1H)、5.26~4.93(m, 2H)、4.56~4.40(m, 1H)、4.25(br s, 3H)、4.08~3.49(m, 19H)、3.09~2.98(m, 2H)、2.70~2.61(m, 2H)、2.25~1.86(m, 7H)、1.83~1.69(m, 1H)、1.38~1.22(m, 3H)、1.01~0.66(m, 7H)。                                        | 9 | 1105.68 |
| 383 | 1105.8  | 1107.8  | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H)、8.37(d, J=6.4Hz, 1H)、7.84~7.73(m, 2H)、7.45~6.95(m, 10H)、6.13~5.99(m, 1H)、5.22~5.08(m, 1H)、4.39(t, J=7.6Hz, 1H)、4.27(s, 3H)、3.89~3.50(m, 19H)、3.05(s, 2H)、2.66(d, J=14.8Hz, 2H)、2.28~1.98(m, 7H)、1.78(s, 1H)、1.37~1.25(m, 3H)、0.98~0.70(m, 7H)。                                                             | 9 | 1105.68 |
| 384 | 1149.84 | 1151.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.02(s, 1H)、9.06~8.92(m, 1H)、8.37~8.23(m, 1H)、7.86~7.72(m, 2H)、7.49~6.95(m, 10H)、6.15~6.01(m, 1H)、5.25~5.05(m, 2H)、4.59~4.40(m, 1H)、4.23(d, J=13.6Hz, 3H)、3.88~3.53(m, 19H)、3.03~2.93(m, 2H)、2.80(s, 2H)、2.59(s, 2H)、1.90(s, 1H)、2.32~1.82(m, 7H)、1.77(d, J=8.2Hz, 1H)、1.26(d, J=6.8Hz, 3H)、1.02~0.68(m, 7H)。 | 9 | 1149.73 |
| 385 | 1149.84 | 1151.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00(s, 1H)、8.99(s, 1H)、8.43~8.31(m, 1H)、7.87~7.74(m, 2H)、7.51~6.94(m, 9H)、6.17~5.97(m, 1H)、5.21~5.00(m, 2H)、4.39(t, J=8.2Hz, 1H)、4.25(d, J=16.4Hz, 3H)、3.92~3.43(m, 19H)、3.07~2.78(m, 4H)、2.62(s, 2H)、2.29~1.96(m, 8H)、1.84~1.68(m, 1H)、1.41~1.24(m, 3H)、1.00~0.74(m, 7H)。                                   | 9 | 1149.73 |

30

40

【 3 3 4 0】

【表 1 1 - 1 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |   |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 386 | 1193.87 | 1195.87 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.01~8.96(m, 1H), 8.29(d, J=7.2Hz, 1H), 7.81~7.73(m, 2H), 7.41(br s, 1H), 7.28~6.96(m, 9H), 6.08(d, J=5.2Hz, 1H), 5.12(t, J=7.2Hz, 1H), 4.46~4.09(m, 4H), 3.90~3.80(m, 4H), 3.78~3.61(m, 12H), 3.50(d, J=18.8Hz, 10H), 3.04~2.96(m, 2H), 2.80(br s, 2H), 2.25(d, J=6.4Hz, 2H), 2.10~1.96(m, 5H), 1.78(d, J=6.8Hz, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 1H), 1.26(d, J=6.8Hz, 3H), 1.00~0.72(m, 8H)。 | 9 | 1193.79 |
| 387 | 1193.87 | 1195.87 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.01~8.96(m, 1H), 8.29(d, J=7.2Hz, 1H), 7.81~7.73(m, 2H), 7.41(br s, 1H), 7.28~6.96(m, 9H), 6.08(d, J=5.2Hz, 1H), 5.12(t, J=7.2Hz, 1H), 4.46~4.09(m, 4H), 3.90~3.80(m, 4H), 3.78~3.61(m, 12H), 3.50(d, J=18.8Hz, 10H), 3.04~2.96(m, 2H), 2.80(br s, 2H), 2.25(d, J=6.4Hz, 2H), 2.10~1.96(m, 5H), 1.78(d, J=6.8Hz, 1H), 1.38(d, J=6.8Hz, 1H), 1.26(d, J=6.8Hz, 3H), 1.00~0.72(m, 8H)。 | 9 | 1193.79 |
| 388 | 1237.91 | 1239.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.00(s, 1H), 9.03~8.80(m, 1H), 8.29(d, J=6.8Hz, 1H), 7.85~7.70(m, 2H), 7.49~6.93(m, 10H), 6.22~6.04(m, 1H), 5.30~4.92(m, 2H), 4.59~4.38(m, 1H), 4.22(d, J=18.4Hz, 3H), 3.91~3.43(m, 29H), 3.05~2.87(m, 2H), 2.85~2.71(m, 2H), 2.68~2.58(m, 2H), 2.25(s, 2H), 2.12~1.87(m, 4H), 1.76(s, 1H), 1.55~1.17(m, 4H), 1.01~0.70(m, 7H)。                                             | 9 | 1237.84 |
| 389 | 1237.91 | 1239.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.99(s, 1H), 8.99(s, 1H), 8.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.84~7.74(m, 2H), 7.54~6.93(m, 10H), 6.08(s, 1H), 5.25~4.99(m, 2H), 4.39(t, J=7.8Hz, 1H), 4.30~4.18(m, 3H), 3.88~3.46(m, 29H), 2.81(s, 2H), 3.00(s, 2H), 2.71~2.57(m, 2H), 2.22(s, 2H), 2.06(s, 4H), 1.78(d, J=5.6Hz, 1H), 1.43~1.12(m, 4H), 1.00~0.69(m, 7H)。                                                               | 9 | 1237.84 |

10

20

【 3 3 4 1】

【表 1 1 - 2 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 390 | 1281.94 | 1283.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.05~8.94(m, 1H), 8.29(d, J=8.0Hz, 1H), 7.83~7.73(m, 2H), 7.50~6.95(m, 10H), 6.18~6.07(m, 1H), 5.35~5.03(m, 2H), 4.45(t, J=7.8Hz, 1H), 4.23(d, J=12.6Hz, 3H), 3.88~3.45(m, 31H), 3.00(s, 2H), 2.81(s, 2H), 2.62(d, J=7.2Hz, 2H), 2.47(s, 3H), 2.32~2.20(m, 1H), 2.13~1.73(m, 5H), 1.41~1.24(m, 3H), 1.00~0.74(m, 7H)。                 | 9 | 1281.89 |
| 391 | 1281.94 | 1283.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H), 8.37(d, J=8.0Hz, 1H), 7.85~7.75(m, 2H), 7.47~7.00(m, 10H), 6.13~5.89(m, 1H), 5.15(t, J=7.2Hz, 2H), 4.40(t, J=7.8Hz, 1H), 4.30~4.21(m, 3H), 3.93~3.47(m, 31H), 3.01(s, 2H), 2.82(s, 2H), 2.63(d, J=8.2Hz, 2H), 2.48(s, 3H), 2.29~2.18(m, 1H), 2.11~1.73(m, 4H), 1.41~1.27(m, 3H), 1.01~0.76(m, 7H)。                       | 9 | 1281.89 |
| 392 | 1325.97 | 1327.97 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.03~8.92(m, 1H), 8.26(d, J=8.0Hz, 1H), 7.88~7.71(m, 2H), 7.49~6.91(m, 11H), 6.15~6.03(m, 1H), 5.28~5.06(m, 1H), 4.63~4.37(m, 1H), 4.31~4.14(m, 4H), 3.88~3.82(m, 3H), 3.69~3.45(m, 24H), 3.19~3.13(m, 1H), 3.04~2.92(m, 3H), 2.80(s, 2H), 2.69~2.57(m, 2H), 2.29~2.02(m, 9H), 1.86~1.73(m, 1H), 1.39~1.26(m, 4H), 0.97~0.81(m, 8H)。  | 9 | 1325.95 |
| 393 | 1325.98 | 1327.98 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H), 8.35(d, J=7.8Hz, 1H), 7.88~7.74(m, 2H), 7.48~7.00(m, 10H), 6.10(s, 1H), 5.21~5.12(m, 1H), 4.41(t, J=7.8Hz, 1H), 4.32~4.17(m, 4H), 3.86(s, 3H), 3.70~3.48(m, 25H), 3.07~2.91(m, 3H), 2.82(s, 2H), 2.70~2.59(m, 2H), 2.48(s, 3H), 2.35~1.96(m, 8H), 1.79(ddd, J=5.0, 7.6, 12.6Hz, 1H), 1.53~1.23(m, 4H), 1.09~0.74(m, 5H)。 | 9 | 1325.95 |

30

40

【 3 3 4 2】

【表 1 1 - 2 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 394 | 1370.01 | 1372.02 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.06(br s, 1H) 8.95~9.02(m, 1H), 8.23~8.40(m, 1H), 7.76~7.84(m, 2H), 7.43(m, 1H), 6.98~7.36(m, 8H), 6.08~6.18(m, 1H), 4.90~5.27(m, 2H), 4.39~4.57(m, 1H), 4.17~4.29(m, 3H), 3.81~3.91(m, 4H), 3.62~3.78(m, 11H), 3.43~3.59(m, 30H), 3.01(s, 2H), 2.81(br s, 2H), 1.87~2.30(m, 6H), 1.70~1.85(m, 1H), 1.23~1.41(m, 3H), 0.96(d, J=6.40Hz, 2H), 0.72~0.86(m, 4H) <sub>o</sub>                                                                                             | 9  | 1370.00 |
| 395 | 1370.01 | 1372.02 | <sup>1</sup> H NMR(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97~9.02(m, 1H), 8.34~8.42(m, 1H), 7.75~7.80(m, 2H), 7.03(d, J=6.8Hz, 10H), 6.07~6.13(m, 1H), 5.10~5.20(m, 1H), 4.35~4.44(m, 1H), 4.21~4.31(m, 3H), 3.84~3.88(m, 3H), 3.43~3.74(m, 42H), 2.77~3.03(m, 4H), 1.98~2.29(m, 6H), 1.72~1.83(m, 1H), 1.26~1.40(m, 3H), 0.91~1.01(m, 3H), 0.74~0.84(m, 3H) <sub>o</sub>                                                                                                                                                        | 9  | 1370.00 |
| 396 | 1209.95 | 1211.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.58(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.82~8.56(m, 1H), 8.41(d, J=8.0Hz, 1H), 8.08(br s, 1H), 7.82(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59~7.18(m, 9H), 7.07(s, 1H), 6.82(dd, J=11.2, 16.4Hz, 1H), 6.20(d, J=16.4Hz, 1H), 5.77(d, J=11.2Hz, 1H), 4.96~4.85(m, 2H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.43(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 4.24~4.07(m, 3H), 3.97~3.66(m, 9H), 3.63~3.09(m, 20H), 2.81(s, 3H), 2.45(s, 3H), 2.21~1.91(m, 3H), 1.90~1.70(m, 1H), 1.50~1.31(m, 3H), 0.93(s, 9H) <sub>o</sub> | 10 | 1209.87 |

10

20

【 3 3 4 3 】

【表 1 1 - 2 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 397 | 1210.93 | 1212.93 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97(s, 1H), 8.42(d, J=7.8Hz, 1H), 8.27(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.46~7.40(m, 4H), 7.35(d, J=8.1Hz, 3H), 7.28(d, J=2.2Hz, 1H), 7.21(br d, J=3.9Hz, 2H), 7.07(d, J=2.0Hz, 1H), 6.82(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.79~5.69(m, 1H), 5.33(q, J=6.1Hz, 1H), 5.14(br s, 1H), 4.95~4.84(m, 1H), 4.53(d, J=9.7Hz, 1H), 4.43(t, J=8.3Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.96~3.72(m, 11H), 3.62~3.47(m, 16H), 2.74~2.66(m, 1H), 2.60~2.55(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.26~2.25(m, 3H), 2.02(br d, J=7.6Hz, 1H), 1.77(ddd, J=4.7, 8.5, 12.9Hz, 1H), 1.36(d, J=7.1Hz, 3H), 1.30(d, J=6.1Hz, 3H), 0.92(s, 9H) <sub>o</sub>                                                                            | 11 | 1210.86 |
| 398 | 1148.88 | 1150.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.13~9.89(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.41(br d, J=7.1Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, J=9.2Hz, 1H), 7.42(br d, J=7.0Hz, 3H), 7.39~7.26(m, 4H), 7.21(br d, J=8.3Hz, 2H), 7.06(br d, J=5.4Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.6, 16.9Hz, 1H), 6.18(br d, J=16.9Hz, 1H), 5.74(br d, J=10.6Hz, 1H), 5.38(br s, 1H), 5.12(br s, 1H), 4.88(br d, J=6.1Hz, 1H), 4.52(d, J=9.9Hz, 1H), 4.43(t, J=8.5Hz, 1H), 4.27(br s, 1H), 3.92(br d, J=8.4Hz, 6H), 3.85(br s, 2H), 3.78(br s, 2H), 3.54(br d, J=14.1Hz, 6H), 3.46~3.40(m, 3H), 2.77(br s, 2H), 2.61(br s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.39(br s, 1H), 2.15(br s, 2H), 2.02(br d, J=8.6Hz, 1H), 1.77(br s, 3H), 1.35(br d, J=6.5Hz, 3H), 1.30(br d, J=6.1Hz, 3H), 0.90(br s, 9H) <sub>o</sub> | 11 | 1148.79 |

30

40

【 3 3 4 4 】

【表 1 1 - 2 3】

|     |                    |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |         |
|-----|--------------------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 399 | 1192.68<br>1192.82 | 1194.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.06(br d, J=11.9Hz, 1H), 9.26(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.40(d, J=7.7Hz, 1H), 8.07(s, 1H), 7.82(d, J=8.2Hz, 1H), 7.48~7.33(m, 6H), 7.30(d, J=2.2Hz, 1H), 7.27~7.15(m, 2H), 7.06(dd, J=2.3, 9.0Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.6, 16.6Hz, 1H), 6.19(dd, J=2.2, 16.6Hz, 1H), 5.80~5.72(m, 1H), 5.64(br s, 1H), 4.89(br s, 1H), 4.54(br d, J=9.8Hz, 1H), 4.42(br t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.96(br d, J=7.3Hz, 6H), 3.93~3.90(m, 4H), 3.86(br s, 5H), 3.81(br s, 6H), 3.62~3.51(m, 10H), 3.43~3.29(m, 1H), 3.17(br s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.12~1.86(m, 3H), 1.77(br s, 1H), 1.47~1.33(m, 6H), 0.92(s, 9H)。                                                                                                                                     | 11 | 1192.84 |
| 400 | 1236.95            | 1238.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.06(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.75~8.34(m, 1H), 8.18(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48~7.39(m, 3H), 7.39~7.31(m, 3H), 7.28(d, J=2.3Hz, 1H), 7.23~7.12(m, 2H), 7.06(dd, J=2.4, 5.5Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.6, 16.7Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.79~5.68(m, 1H), 5.39(dt, J=6.2, 11.9Hz, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.89(クインテット, J=7.0Hz, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.47~4.38(m, 1H), 4.32~4.20(m, 1H), 3.97~3.88(m, 6H), 3.85(br s, 2H), 3.77(br s, 2H), 3.59~3.54(m, 6H), 3.52(br d, J=2.3Hz, 4H), 3.46(br d, J=3.9Hz, 6H), 3.23(br d, J=4.4Hz, 1H), 2.86~2.71(m, 2H), 2.65~2.59(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.42~2.34(m, 1H), 2.22~1.97(m, 3H), 1.83~1.64(m, 3H), 1.48~1.34(m, 3H), 1.30(dd, J=1.8, 6.3Hz, 3H), 0.92(s, 9H)。 | 11 | 1236.90 |

10

20

【 3 3 4 5】

【表 1 1 - 2 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 401 | 1280.99 | 1282.99 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.43~9.68(m, 1H), 8.97(s, 1H), 8.42(d, J=7.9Hz, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81(d, J=8.2Hz, 1H), 7.43(br d, J=8.2Hz, 3H), 7.36(d, J=8.3Hz, 2H), 7.29~7.15(m, 3H), 7.06(dd, J=2.4, 5.0Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.1, 16.8Hz, 1H), 6.22~6.15(m, 1H), 5.74(br d, J=12.5Hz, 1H), 5.38(br dd, J=5.6, 12.5Hz, 1H), 5.13(s, 1H), 4.90(br t, J=6.9Hz, 1H), 4.54(d, J=9.7Hz, 1H), 4.47~4.39(m, 1H), 4.28(br s, 1H), 3.98~3.89(m, 6H), 3.85(br s, 2H), 3.78(br s, 2H), 3.57(br d, J=9.0Hz, 6H), 3.52(br s, 4H), 3.49(d, J=2.3Hz, 5H), 3.46(br d, J=3.7Hz, 6H), 2.79(br d, J=16.3Hz, 2H), 2.60(br s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.37(br d, J=13.3Hz, 1H), 2.13(br s, 2H), 2.07~1.98(m, 1H), 1.83~1.65(m, 3H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 1.30(br d, J=5.1Hz, 3H), 0.93(s, 9H)。 | 11 | 1280.95 |
| 402 | 1325.02 | 1327.02 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.44(d, J=7.8Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48~7.41(m, 3H), 7.40~7.32(m, 3H), 7.29(d, J=2.3Hz, 1H), 7.27~7.14(m, 2H), 7.07(dd, J=2.4, 5.1Hz, 1H), 6.84(dd, J=10.4, 16.7Hz, 1H), 6.19(dd, J=2.3, 16.6Hz, 1H), 5.79~5.72(m, 1H), 5.39(qd, J=6.3, 12.3Hz, 1H), 4.90(クインテット, J=7.0Hz, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44(t, J=8.2Hz, 1H), 4.32~4.22(m, 1H), 4.02~3.89(m, 6H), 3.86(br s, 2H), 3.78(br s, 2H), 3.64~3.59(m, 4H), 3.56(br d, J=5.9Hz, 4H), 3.54~3.52(m, 6H), 3.50~3.48(m, 10H), 3.22(br dd, J=4.3, 8.6Hz, 1H), 2.88~2.70(m, 2H), 2.66~2.58(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.42~2.35(m, 1H), 2.19~2.00(m, 3H), 1.84~1.64(m, 3H), 1.37(d, J=7.0Hz, 3H), 1.30(dd, J=1.9, 6.3Hz, 3H), 0.99~0.89(m, 9H)。             | 11 | 1325.00 |

30

40

【 3 3 4 6】

【表 1 1 - 2 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 403 | 1186.71 | 1188.72 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.96(s, 1H), 8.44~8.42(d, J=8.0Hz, 1H), 8.28(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.80~7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.70~7.66(d, J=16.0Hz, 1H), 7.46~7.39(m, 3H), 7.38~7.31(m, 2H), 7.28~7.27(d, J=4.0Hz, 1H), 7.26~7.15(m, 2H), 7.10~7.03(m, 1H), 6.88~6.77(m, 1H), 6.22~6.13(m, 1H), 5.78~5.71(m, 1H), 5.45~5.36(m, 1H), 4.92~4.81(m, 1H), 4.50~4.32(m, 3H), 4.26(s, 1H), 3.99~3.69(m, 14H), 3.11~2.79(m, 5H), 2.44(s, 7H), 2.11~1.85(m, 6H), 1.79~1.69(m, 1H), 1.59~1.49(m, 2H), 1.41~1.26(m, 7H), 0.90(s, 12H)。                                                                                     | 11 | 1186.89 |
| 404 | 1186.87 | 1188.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.45(d, J=7.7Hz, 1H), 8.25(s, 2H), 8.01(s, 1H), 7.81(d, J=8.2Hz, 1H), 7.73(d, J=9.7Hz, 1H), 7.43(d, J=8.2Hz, 3H), 7.36(d, J=8.4Hz, 2H), 7.29(d, J=2.2Hz, 1H), 7.24~7.18(m, 2H), 7.06(dd, J=2.3, 8.5Hz, 1H), 6.84(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.1, 16.6Hz, 1H), 5.79~5.72(m, 1H), 5.45~5.38(m, 1H), 4.88(t, J=7.2Hz, 1H), 4.51~4.39(m, 2H), 4.27(s, 1H), 3.95~3.73(m, 8H), 2.99(d, J=14.9Hz, 1H), 2.87~2.71(m, 4H), 2.69~2.58(m, 3H), 2.45(s, 3H), 2.40(s, 2H), 2.21(s, 4H), 2.08~2.02(m, 6H), 1.79~1.58(m, 4H), 1.45~1.29(m, 8H), 1.07(s, 2H), 0.92(s, 9H)。 | 11 | 1186.89 |

10

【 3 3 4 7】

20

【表 1 1 - 2 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 405 | 1192.85 | 1194.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.3~9.83(m, 1H), 8.99~8.95(m, 1H), 8.38(d, J=8.0Hz, 1H), 8.35~8.29(m, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85~7.73(m, 1H), 7.46~7.41(m, 3H), 7.39~7.33(m, 3H), 7.30~7.26(m, 1H), 7.24~7.16(m, 2H), 7.08~7.04(m, 1H), 6.87~6.78(m, 1H), 6.22~6.14(m, 1H), 5.77~5.71(m, 1H), 5.47~5.25(m, 2H), 4.95~4.85(m, 1H), 4.53~4.44(m, 1H), 4.42~4.29(m, 1H), 4.25~4.12(m, 1H), 3.96~3.87(m, 6H), 3.86~3.82(m, 2H), 3.77(br s, 2H), 3.61~3.51(m, 6H), 3.51~3.45(m, 6H), 3.21(br d, J=4.0Hz, 1H), 2.83~2.71(m, 2H), 2.61(ddd, J=12.4, 6.8, 2.8Hz, 1H), 2.44(s, 3H), 2.41~2.35(m, 1H), 2.20~2.02(m, 2H), 1.82~1.67(m, 2H), 1.62(dt, J=12.4, 6.4Hz, 1H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 1.30(dd, J=6.0, 1.6Hz, 3H), 1.24(br s, 1H), 0.96~0.88(m, 9H)。 | 11 | 1192.84 |
| 406 | 1101.94 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.60(s, 1H), 7.94(d, J=8.0Hz, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 7.48(d, J=7.6Hz, 1H), 7.32~7.20(m, 7H), 6.82(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.49(dd, J=10.8, 16.8Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 5.68(d, J=10.4Hz, 1H), 5.31~5.21(m, 1H), 5.04~4.95(m, 1H), 4.66(t, J=8.0Hz, 1H), 4.53(d, J=8.8Hz, 1H), 4.43(s, 1H), 4.14~3.92(m, 5H), 3.70~3.30(m, 14H), 3.27~3.12(m, 2H), 2.90~2.75(m, 2H), 2.72~2.60(m, 2H), 2.43(s, 3H), 2.40~2.30(m, 2H), 2.28~2.10(m, 2H), 2.06~2.00(m, 1H), 1.60~1.42(m, 3H), 1.40~1.33(m, 4H), 1.25(d, J=6.4Hz, 3H), 1.04(s, 2H), 0.97(s, 9H)。                                                                                                                                                            | 11 | 1101.38 |

30

40

【 3 3 4 8】

【表 1 1 - 2 7】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |         |
|-----|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 407 | 1145.97 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.60(s, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46(d, J=7.2Hz, 1H), 7.34~7.21(m, 7H), 6.83(s, 1H), 6.70(s, 1H), 6.50(dd, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.26(dd, J=2.0, 16.8Hz, 1H), 5.68(dd, J=1.6, 10.4Hz, 1H), 5.31~5.21(m, 1H), 5.03~4.96(m, 1H), 4.68(t, J=7.6Hz, 1H), 4.53(d, J=8.8Hz, 1H), 4.41(s, 1H), 4.15~3.93(m, 5H), 3.72~3.37(m, 18H), 3.30~3.18(m, 2H), 2.92~2.80(m, 2H), 2.71~2.62(m, 2H), 2.50~2.34(m, 5H), 2.27~2.14(m, 2H), 2.05~1.89(m, 3H), 1.58~1.45(m, 4H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H), 0.98(s, 9H)。                                 | 11 | 1145.43 |
| 408 | 1190.02 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.60(s, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46(d, J=7.2Hz, 1H), 7.33~7.20(m, 7H), 6.81(s, 1H), 6.69(s, 1H), 6.49(dd, J=10.8, 16.8Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 5.68(d, J=10.4Hz, 1H), 5.31~5.21(m, 1H), 5.04~4.95(m, 1H), 4.68(t, J=8.0Hz, 1H), 4.53(d, J=8.8Hz, 1H), 4.45(s, 1H), 4.07(s, 2H), 4.00~3.90(m, 3H), 3.72~3.48(m, 18H), 3.45~3.32(m, 4H), 3.33~3.15(m, 2H), 2.90~2.78(m, 2H), 2.74~2.60(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.41~2.33(m, 2H), 2.30~2.15(m, 2H), 2.07~1.88(m, 4H), 1.60~1.45(m, 3H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H), 0.99(s, 9H)。 | 11 | 1189.48 |

10

【 3 3 4 9】

20

【表 1 1 - 2 8】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |    |         |
|-----|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 409 | 1234.04 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.69(s, 1H), 8.03(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57(d, J=7.6Hz, 1H), 7.43~7.30(m, 7H), 6.91(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.60(dd, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.36(d, J=18.0Hz, 1H), 5.76(d, J=11.6Hz, 1H), 5.41~5.30(m, 1H), 5.12~5.07(m, 1H), 4.76(t, J=7.6Hz, 1H), 4.62(d, J=8.8Hz, 1H), 4.52(s, 1H), 4.17(s, 2H), 4.10~3.98(m, 3H), 3.80~3.40(m, 26H), 3.38~3.25(m, 2H), 2.97~2.87(m, 2H), 2.85~2.70(m, 2H), 2.53(s, 3H), 2.48~2.40(m, 2H), 2.34~2.10(m, 7H), 1.66~1.54(m, 2H), 1.49(d, J=6.8Hz, 3H), 1.35(d, J=6.0Hz, 3H), 1.07(s, 9H)。                                     | 11 | 1233.54 |
| 410 | 1278.09 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.60(s, 1H), 7.94(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55(d, J=7.6Hz, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.34~7.21(m, 7H), 6.82(s, 1H), 6.71(s, 1H), 6.51(dd, J=10.8, 16.8Hz, 1H), 6.26(d, J=16.8Hz, 1H), 5.68(d, J=10.8Hz, 1H), 5.35~5.22(m, 1H), 5.04~4.98(m, 1H), 4.68(t, J=8.0Hz, 1H), 4.53(d, J=8.8Hz, 1H), 4.44(s, 1H), 4.10(s, 2H), 4.01~3.89(m, 3H), 3.75~3.35(m, 30H), 3.30~3.15(m, 2H), 2.88~2.78(m, 2H), 2.75~2.65(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.41~2.33(m, 2H), 2.27~2.15(m, 2H), 2.08~2.00(m, 1H), 1.96~1.86(m, 3H), 1.56~1.44(m, 3H), 1.40(d, J=6.8Hz, 3H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H), 0.99(s, 9H)。 | 11 | 1277.59 |

30

【 3 3 5 0】

40

【表 1 1 - 2 9】

|     |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |        |
|-----|--------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 411 | 872.53 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, クロロホルム-d)δ11.08(br s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(d, J=8.1Hz, 1H), 7.60~7.53(m, 1H), 7.38(t, J=7.5Hz, 1H), 7.26(t, J=7.1Hz, 1H), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H), 7.02(d, J=7.1Hz, 1H), 6.90~6.73(m, 3H), 6.60(t, J=5.6Hz, 1H), 6.15(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.80~5.65(m, 1H), 5.25~5.14(m, 1H), 5.05(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 4.05(br s, 2H), 3.70(br s, 2H), 3.67(br s, 2H), 3.59(br t, J=5.3Hz, 4H), 3.50(br s, 8H), 2.93~2.82(m, 2H), 2.72(br s, 2H), 2.58(br d, J=2.7Hz, 1H), 2.54(br s, 2H), 2.35(br d, J=5.6Hz, 1H), 2.14(br s, 2H), 2.06~1.94(m, 1H), 1.76(br s, 2H), 1.40(br d, J=5.4Hz, 2H), 1.24(d, J=6.1Hz, 3H)。 | 12 | 872.00 |
| 412 | 916.75 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 9.68~9.20(m, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.2Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44(d, J=2.0Hz, 1H), 7.41~7.31(m, 2H), 7.26(t, J=7.3Hz, 1H), 6.87~6.74(m, 3H), 6.18~6.11(m, 1H), 5.73(d, J=12.8Hz, 1H), 5.43(s, 1H), 5.10(dd, J=5.6, 13.0Hz, 1H), 4.29(s, 2H), 4.08(s, 2H), 3.82~3.53(m, 13H), 3.30~2.89(m, 14H), 2.60(s, 4H), 2.15~1.84(m, 3H), 1.30(s, 3H)。                                                                                                                                                                                                                            | 12 | 916.05 |

10

【 3 3 5 1 】

【表 1 1 - 3 0】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |         |
|-----|---------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 413 | 960.81  |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 9.70(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.01~7.98(d, J=12Hz, 1H), 7.66~7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57~7.53(m, 1H), 7.40~7.36(m, 1H), 7.28~7.24(m, 1H), 7.12~7.10(d, J=8.0Hz, 1H), 7.03~7.01(d, J=8.0Hz, 1H), 6.86~6.75(m, 3H), 6.61~6.54(m, 1H), 6.16~6.12(m, 1H), 5.74~5.69(m, 1H), 5.22~5.15(m, 1H), 5.07~5.00(m, 1H), 4.04(s, 2H), 3.70~3.66(d, J=16.0Hz, 4H), 3.62~3.57(m, 3H), 3.54~3.49(m, 8H), 3.45(s, 4H), 2.93~2.82(m, 4H), 2.71~2.65(m, 3H), 2.63~2.55(m, 4H), 2.33~2.32(m, 1H), 2.11~1.95(m, 4H), 1.75~1.72(d, J=12.0Hz, 2H), 1.35~1.27(m, 2H), 1.24~1.22(d, J=8.0Hz, 3H)。 | 12 | 960.10  |
| 414 | 1004.84 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.67(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60~7.53(m, 1H), 7.39(t, J=7.6Hz, 1H), 7.27(t, J=7.6Hz, 1H), 7.13(d, J=8.8Hz, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.88~6.74(m, 3H), 6.60(br t, J=5.6Hz, 1H), 6.15(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.78~5.67(m, 1H), 5.28~5.15(m, 1H), 5.05(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.75~3.64(m, 1H), 3.68(br s, 4H), 3.64~3.50(m, 18H), 2.94~2.82(m, 2H), 2.74(br s, 2H), 2.63~2.54(m, 2H), 2.38~2.34(m, 1H), 2.18~1.99(m, 9H), 1.77(br d, J=6.0Hz, 2H), 1.33(br s, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H)。                             | 12 | 1004.16 |

20

30

【 3 3 5 2 】

【表 1 1 - 3 1】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |         |
|-----|---------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 415 | 1048.66 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.31(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(d, J=8.1Hz, 1H), 7.59~7.53(m, 1H), 7.38(t, J=7.3Hz, 1H), 7.29~7.23(m, 1H), 7.12(d, J=8.7Hz, 1H), 7.03(d, J=7.0Hz, 1H), 6.87~6.76(m, 3H), 6.59(t, J=5.7Hz, 1H), 6.15(dd, J=2.3, 16.6Hz, 1H), 5.75~5.69(m, 1H), 5.24~5.16(m, 1H), 5.04(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 4.05(s, 2H), 3.69(d, J=13.8Hz, 5H), 3.62~3.58(m, 3H), 3.56~3.46(m, 24H), 3.27~3.20(m, 1H), 2.92~2.70(m, 5H), 2.62~2.54(m, 2H), 2.35(d, J=5.6Hz, 1H), 2.14~2.00(m, 3H), 1.76(d, J=9.8Hz, 2H), 1.38~1.23(m, 5H)。                                     | 12 | 1048.21 |
| 416 | 873.72  |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.01(d, J=7.9Hz, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.67(d, J=8.2Hz, 1H), 7.45(d, J=2.2Hz, 1H), 7.42~7.33(m, 2H), 7.27(t, J=7.8Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.89~6.76(m, 3H), 6.16(dd, J=2.1, 16.6Hz, 1H), 5.77~5.69(m, 1H), 5.28~5.17(m, 1H), 5.12(dd, J=5.5, 12.8Hz, 1H), 4.29(br s, 2H), 4.06(s, 2H), 3.76(br s, 2H), 3.72(br s, 2H), 3.68(br s, 2H), 3.51(br s, 7H), 2.98~2.82(m, 4H), 2.74(br d, J=5.5Hz, 2H), 2.65~2.57(m, 2H), 2.37(br d, J=4.5Hz, 1H), 2.14(br s, 2H), 2.08~2.01(m, 1H), 1.80(br s, 2H), 1.40(br s, 2H), 1.26(d, J=6.1Hz, 3H)。 | 12 | 872.98  |
| 417 | 916.57  |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 9.69(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 7.38(t, J=7.3Hz, 1H), 7.30~7.20(m, 1H), 7.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.02(d, J=7.2Hz, 1H), 6.86~6.77(m, 2H), 6.60(s, 1H), 6.15(d, J=16.1Hz, 1H), 5.72(d, J=12.8Hz, 1H), 5.19(d, J=6.8Hz, 1H), 5.04(dd, J=5.3, 13.3Hz, 1H), 4.05(s, 2H), 3.76~3.58(m, 7H), 3.57~3.40(m, 15H), 2.87(s, 2H), 2.72(s, 1H), 2.59(s, 2H), 2.10(s, 4H), 1.76(s, 2H), 1.34(s, 2H), 1.24(d, J=6.2Hz, 3H)。                                                                                   | 12 | 917.03  |

10

20

【 3 3 5 3】

【表 1 1 - 3 2】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |         |
|-----|---------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 418 | 961.79  |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.12(s, 1H), 9.72(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.01(d, J=4Hz, 1H), 7.82(d, J=4Hz, 1H), 7.67(d, J=4Hz, 1H), 7.47~7.25(m, 3H), 6.92~6.69(m, 3H), 6.2~6.12(m, 1H), 5.77~5.67(m, 1H), 5.27~5.16(m, 1H), 5.16~5.08(m, 1H), 4.35~4.25(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.81~3.76(m, 2H), 3.69(d, J=12Hz, 4H), 3.60~3.57(m, 2H), 3.57~3.46(m, 16H), 3.28~3.21(m, 1H), 2.97~2.87(m, 2H), 2.83~2.70(m, 2H), 2.64~2.54(m, 2H), 2.33~2.24(m, 1H), 2.18~2.01(m, 2H), 1.77(d, J=12Hz, 2H), 1.42~1.30(m, 2H), 1.25(d, J=4Hz, 3H)。 | 12 | 961.09  |
| 419 | 1005.83 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.12(s, 1H), 8.19(s, 2H), 8.01(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.83(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.54~7.33(m, 3H), 7.31~7.23(m, 1H), 6.93~6.72(m, 3H), 6.16(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.77~5.71(m, 1H), 5.27~5.18(m, 1H), 5.12(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.37~4.23(m, 2H), 4.10~4.01(m, 2H), 3.86~3.54(m, 26H), 3.07~2.82(m, 4H), 2.76(br d, J=13.6Hz, 2H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.43~2.31(m, 1H), 2.14(br s, 2H), 2.09~1.98(m, 1H), 1.78(br d, J=9.6Hz, 2H), 1.35(br s, 2H), 1.26(d, J=6.0Hz, 3H)。      | 12 | 1005.14 |
| 420 | 1049.65 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.13(s, 1H), 9.71(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44(d, J=2.4Hz, 1H), 7.42~7.35(m, 2H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88~6.81(m, 2H), 6.77(d, J=2.0Hz, 1H), 6.15(m, 1H), 5.76~5.70(m, 1H), 5.24~5.18(m, 1H), 5.15~5.10(m, 1H), 4.31~4.28(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.81~3.51(m, 30H), 2.95~2.83(m, 4H), 2.81~2.68(m, 4H), 2.16~2.03(m, 3H), 1.76(s, 2H), 1.35(s, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H)。                                                       | 12 | 1049.19 |

30

40

【 3 3 5 4】

【表 1 1 - 3 3】

|     |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |        |
|-----|--------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 421 | 859.54 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.37~9.58(m, 1H), 8.30(s, 1H), 8.00(d, J=8.4Hz, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62~7.56(m, 1H), 7.42~7.36(m, 1H), 7.30~7.23(m, 1H), 7.16(d, J=1.9Hz, 1H), 7.08~6.99(m, 1H), 6.88~6.79(m, 2H), 6.76(d, J=2.0Hz, 1H), 6.15(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.84~5.61(m, 1H), 5.25~5.17(m, 1H), 5.06(dd, J=5.1, 13.3Hz, 1H), 4.39~4.04(m, 8H), 3.75~3.66(m, 4H), 3.50(br d, J=5.9Hz, 2H), 3.27~3.24(m, 2H), 2.95~2.83(m, 4H), 2.83~2.69(m, 5H), 2.40~2.35(m, 1H), 2.18~2.09(m, 2H), 2.07(s, 2H), 2.02~1.93(m, 1H), 1.81(br d, J=9.8Hz, 2H), 1.46~1.32(m, 2H), 1.25(br d, J=6.1Hz, 3H)。            | 12 | 859.00 |
| 422 | 903.78 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 9.70(br s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.01(d, J=8.5Hz, 1H), 7.71~7.57(m, 2H), 7.39(t, J=7.1Hz, 1H), 7.27(t, J=7.2Hz, 1H), 7.16(d, J=1.6Hz, 1H), 7.04(dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 6.88~6.70(m, 3H), 6.15(dd, J=2.2, 16.7Hz, 1H), 5.80~5.64(m, 1H), 5.29~5.16(m, 1H), 5.06(dd, J=5.0, 13.3Hz, 1H), 4.41~4.34(m, 1H), 4.29~4.22(m, 1H), 4.19~4.13(m, 2H), 4.08~4.00(m, 2H), 3.82~3.61(m, 10H), 3.32~3.28(m, 8H), 2.95~2.85(m, 2H), 2.73(br d, J=15.5Hz, 2H), 2.60(br d, J=2.1Hz, 2H), 2.16~2.07(m, 2H), 2.01~1.93(m, 1H), 1.77(br d, J=10.0Hz, 2H), 1.35(br d, J=4.0Hz, 2H), 1.25(br d, J=6.3Hz, 3H)。 | 12 | 903.05 |

10

20

【 3 3 5 5】

【表 1 1 - 3 4】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |
|-----|---------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 423 | 947.82  |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 9.51(s, 1H), 8.29(s, 2H), 8.00(d, J=12Hz, 1H), 7.73~7.49(m, 2H), 7.40~7.38(m, 1H), 7.29~7.23(m, 1H), 7.15(s, 1H), 7.07~6.98(m, 1H), 6.90~6.73(m, 3H), 6.14(d, J=56Hz, 1H), 5.71(d, J=48Hz, 1H), 5.27~5.14(m, 1H), 5.07~5.01(m, 1H), 4.31~4.15(m, 4H), 4.11~4.01(m, 10H), 3.16~3.10(m, 10H), 3.03~2.84(m, 9H), 2.17~2.06(m, 3H), 2.02~1.90(m, 2H), 1.82~1.68(m, 3H), 1.34~1.31(m, 2H), 1.24~1.22(d, J=8.0Hz, 3H)。                                                                                                                                                                           | 12 | 947.10  |
| 424 | 991.65  |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.03(s, 1H), 10.54~9.22(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.77~7.64(m, 2H), 7.48~7.40(m, 1H), 7.37~7.28(m, 1H), 7.22(d, J=2.0Hz, 1H), 7.10(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.94~6.81(m, 3H), 6.21(dd, J=2.4, 16.4Hz, 1H), 5.85~5.69(m, 1H), 5.26(セクテット, J=6.0Hz, 1H), 5.13(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.47~4.27(m, 2H), 4.25~4.19(m, 2H), 4.11(s, 2H), 3.86~3.70(m, 8H), 3.67~3.57(m, 10H), 3.30(br s, 1H), 3.30(br d, J=8.8Hz, 4H), 3.01~2.89(m, 3H), 2.86~2.75(m, 2H), 2.67~2.58(m, 3H), 2.47~2.39(m, 2H), 2.23~2.11(m, 2H), 2.08~1.97(m, 1H), 1.87~1.75(m, 2H), 1.46~1.35(m, 2H), 1.30(d, J=6.4Hz, 3H)。 | 12 | 991.16  |
| 425 | 1035.67 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(s, 1H), 8.26(s, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(m, 2H), 7.39(m, 1H), 7.33~7.22(m, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(m, 1H), 6.91~6.72(m, 3H), 6.15(m, 1H), 5.80~5.68(m, 1H), 5.21(d, J=6.0Hz, 1H), 5.07(m, 1H), 4.43~4.23(m, 2H), 4.20~4.13(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.79~3.55(m, 12H), 3.53~3.48(m, 18H), 2.94~2.65(m, 6H), 2.41~2.31(m, 2H), 2.18~1.92(m, 4H), 1.77(d, J=11.2Hz, 2H), 1.34(s, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H)。                                                                                                                                                                                        | 12 | 1035.21 |

30

40

【 3 3 5 6】

【表 1 1 - 3 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 426 | 920.45  | 922.45  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 8.29(br s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(br d, J=8.4Hz, 2H), 7.43(br s, 2H), 7.33(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.25~7.17(m, 2H), 7.06(d, J=2.6Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.23~6.11(m, 1H), 5.75(br d, J=12.3Hz, 1H), 5.37(br d, J=5.7Hz, 1H), 5.10(dd, J=5.6, 12.6Hz, 1H), 4.26(br s, 2H), 3.92(br s, 4H), 3.85(br s, 2H), 3.75(br d, J=16.0Hz, 6H), 2.98~2.83(m, 1H), 2.76(br s, 2H), 2.60(br s, 2H), 2.38(br s, 1H), 2.20~1.99(m, 4H), 1.75(br s, 2H), 1.30(br d, J=6.1Hz, 3H), 1.23(br s, 1H)。 | 12 | 920.39  |
| 427 | 964.48  | 966.49  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.12(s, 1H), 8.34~8.31(m, 1H), 8.01(s, 1H), 7.81(dd, J=1.9, 8.3Hz, 2H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.37~7.18(m, 4H), 7.07(dd, J=2.3, 5.4Hz, 1H), 6.84(dd, J=10.4, 16.7Hz, 1H), 6.24~6.13(m, 1H), 5.78~5.71(m, 1H), 5.44~5.31(m, 1H), 5.11(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.29(s, 2H), 3.97~3.69(m, 12H), 3.57~3.48(m, 2H), 3.22(d, J=8.6Hz, 2H), 2.92~2.80(m, 1H), 2.64~2.56(m, 4H), 2.47~2.36(m, 1H), 2.14~1.99(m, 3H), 1.71(s, 2H), 1.34~1.20(m, 5H)。                                                                                 | 12 | 964.45  |
| 428 | 1008.51 | 1010.52 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 8.31(s, 2H), 7.99(s, 1H), 7.80~7.78(d, J=8.0Hz, 2H), 7.47~7.40(m, 2H), 7.36~7.30(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.23~7.20(m, 1H), 7.08~7.04(m, 1H), 6.88~6.77(m, 1H), 6.25~6.13(m, 1H), 5.83~5.67(m, 2H), 5.43~5.31(m, 1H), 5.13~5.06(m, 1H), 4.29~4.24(m, 2H), 3.94~3.72(m, 12H), 3.58~3.52(m, 7H), 3.24~3.13(m, 2H), 2.94~2.71(m, 3H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.41~2.34(m, 1H), 2.21~1.91(m, 4H), 1.78~1.62(m, 2H), 1.30~1.27(m, 3H), 1.24~1.17(m, 1H)。                                                                 | 12 | 1008.50 |

10

20

【 3 3 5 7】

【表 1 1 - 3 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 429 | 1052.55 | 1054.55 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(br s, 1H), 10.55~9.72(m, 1H), 8.34(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.89~7.72(m, 2H), 7.55~7.40(m, 2H), 7.35(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.26~7.16(m, 2H), 7.07(dd, J=2.4, 5.2Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.0, 16.4Hz, 1H), 5.79~5.72(m, 1H), 5.45~5.33(m, 1H), 5.11(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.33~4.25(m, 2H), 3.95~3.76(m, 8H), 3.59~3.51(m, 12H), 2.61(br s, 8H), 2.17~2.00(m, 3H), 1.71(br s, 3H), 1.38~1.21(m, 6H)。                                                                                                                                                                                             | 12 | 1052.55 |
| 430 | 1096.73 | 1098.73 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.03(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81(dd, J=3.6, 8.0Hz, 2H), 7.48~7.41(m, 2H), 7.38~7.32(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.26~7.16(m, 2H), 7.06(dd, J=2.4, 5.2Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.18(dd, J=1.6, 16.8Hz, 1H), 5.81~5.68(m, 1H), 5.38(br dd, J=5.6, 12.4Hz, 1H), 5.11(dd, J=5.4, 13.6Hz, 1H), 4.29(br s, 2H), 3.91(br s, 4H), 3.85(br s, 2H), 3.77(br s, 4H), 3.56(br d, J=5.2Hz, 2H), 3.51(br d, J=2.8Hz, 3H), 3.47(br t, J=3.2Hz, 8H), 3.44(br d, J=3.6Hz, 4H), 3.21(br s, 1H), 2.97~2.78(m, 1H), 2.60(br s, 4H), 2.37(br s, 1H), 2.23~1.91(m, 4H), 1.70(br s, 2H), 1.30(br d, J=5.6Hz, 3H), 1.14(s, 1H)。 | 12 | 1096.60 |

30

40

【 3 3 5 8】

【表 1 1 - 3 7】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |        |
|-----|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 431 | 958.52 | 960.52 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80~7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.67~7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.46~7.38(m, 1H), 7.29~7.28(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26~7.15(m, 3H), 7.08~7.01(m, 1H), 6.90~6.72(m, 1H), 6.21~6.11(m, 1H), 5.80~5.67(m, 1H), 5.44(s, 1H), 5.13~4.98(m, 1H), 4.00~3.69(m, 7H), 3.26~3.14(m, 6H), 3.10~2.79(m, 2H), 2.77~2.69(m, 1H), 2.63~2.58(m, 1H), 2.57~2.53(m, 2H), 2.41(s, 4H), 2.25~1.92(m, 5H), 1.68~1.39(m, 3H), 1.31~1.30(d, J=4.0Hz, 3H), 1.10~0.83(m, 2H)。                                                        | 12 | 958.49 |
| 432 | 958.66 | 960.66 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49~7.41(m, 1H), 7.34~7.26(m, 2H), 7.25~7.17(m, 3H), 7.08(dd, J=2.4, 6.0Hz, 1H), 6.84(dd, J=10.4, 16.8Hz, 1H), 6.19(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.80~5.72(m, 1H), 5.42(td, J=6.0, 12.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.00(br d, J=12.4Hz, 9H), 3.39~3.31(m, 1H), 3.04~2.81(m, 4H), 2.69~2.56(m, 2H), 2.43(br d, J=14.8Hz, 4H), 2.37~2.23(m, 4H), 2.09(br s, 2H), 2.05~1.95(m, 1H), 1.74(br d, J=14.4Hz, 3H), 1.32(br d, J=5.4Hz, 3H), 1.27~1.02(m, 4H)。 | 12 | 958.49 |
| 433 | 940.58 | 942.58 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.03(br s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.49~7.38(m, 2H), 7.37~7.27(m, 2H), 7.26~7.16(m, 2H), 7.10~7.05(m, 1H), 6.38(br s, 1H), 5.45(dd, J=5.2, 10.0Hz, 1H), 5.37(br s, 1H), 5.11(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.28(br s, 2H), 4.04~3.68(m, 8H), 3.03~2.77(m, 5H), 2.71~2.53(m, 3H), 2.47~2.22(m, 3H), 2.10~2.00(m, 1H), 1.89~1.74(m, 2H), 1.44(br s, 2H), 1.33(d, J=5.6Hz, 3H)。                                                                                                                                 | 12 | 940.38 |

10

20

【 3 3 5 9】

【表 1 1 - 3 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 434 | 984.61  | 986.61  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.79(d, J=8.3Hz, 1H), 7.46~7.38(m, 2H), 7.34~7.30(m, 1H), 7.27(s, 1H), 7.23~7.14(m, 2H), 7.05(dd, J=2.4, 5.8Hz, 1H), 6.36(d, J=7.3Hz, 1H), 5.42~5.34(m, 1H), 5.09(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 3.92~3.80(m, 5H), 3.78~3.69(m, 4H), 3.54(d, J=2.6Hz, 3H), 3.48(dd, J=5.1, 10.9Hz, 4H), 2.93~2.81(m, 3H), 2.63~2.51(m, 5H), 2.23(s, 2H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.73(s, 2H), 1.37~1.24(m, 5H)。 | 12 | 984.43  |
| 435 | 1072.68 | 1074.68 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.02(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.18(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.86~7.73(m, 2H), 7.46~7.41(m, 2H), 7.34(dd, J=2.0, 8.1Hz, 1H), 7.30~7.14(m, 3H), 7.12~7.03(m, 1H), 6.37(d, J=7.5Hz, 1H), 5.43~5.30(m, 2H), 5.11(dd, J=5.6, 12.9Hz, 1H), 4.31~4.25(m, 2H), 3.87(d, J=13.5Hz, 7H), 3.73(d, J=19.3Hz, 7H), 3.56(dd, J=2.9, 5.6Hz, 10H), 2.93~2.79(m, 5H), 2.18~1.96(m, 4H), 1.70(s, 2H), 1.34~1.23(m, 1H), 1.32~1.23(m, 5H)。                         | 12 | 1072.54 |
| 436 | 1097.68 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.66(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.28(s, 1H), 8.00(d, J=7.7Hz, 1H), 7.66(d, J=8.8Hz, 1H), 7.37(d, J=6.6Hz, 1H), 7.26(s, 1H), 7.04~6.95(m, 2H), 6.87~6.76(m, 3H), 6.21~6.12(m, 2H), 5.72(d, J=12.3Hz, 1H), 5.20(s, 1H), 4.35~4.04(m, 8H), 3.85~3.63(m, 8H), 3.51(s, 14H), 2.90~2.73(m, 2H), 2.27~2.09(m, 9H), 2.04~1.77(m, 5H), 1.40(s, 2H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 2H), 0.79(d, J=6.6Hz, 2H), 0.69(d, J=6.2Hz, 1H), 0.57(d, J=6.7Hz, 1H)。    | 13 | 1097.35 |

30

40

【 3 3 6 0】

【表 1 1 - 3 9】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |         |
|-----|---------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 437 | 1097.69 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.68(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.37~8.26(m, 1H), 8.00(d, J=8.3Hz, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 7.39~7.33(m, 1H), 7.26(t, J=7.8Hz, 1H), 7.07~6.96(m, 2H), 6.87~6.73(m, 3H), 6.22~6.09(m, 2H), 5.75~5.68(m, 1H), 5.24~5.09(m, 1H), 4.42~3.90(m, 8H), 3.80~3.57(m, 8H), 3.55~3.36(m, 14H), 2.89(s, 1H), 2.74(s, 1H), 2.33~2.10(m, 8H), 2.06~1.75(m, 5H), 1.41(s, 2H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.92(d, J=6.6Hz, 3H), 0.78~0.71(m, 3H)。                                                          | 13 | 1097.35 |
| 438 | 1141.71 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.71(s, 1H), 9.10~8.90(m, 1H), 8.32~8.25(m, 1H), 8.24(s, 1H), 7.99(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.44~7.34(m, 1H), 7.31~7.21(m, 2H), 7.11~6.93(m, 2H), 6.89~6.73(m, 3H), 6.27~6.09(m, 2H), 5.77~5.67(m, 1H), 5.23~5.14(m, 1H), 4.52~4.10(m, 7H), 4.09~4.00(m, 2H), 3.93~3.55(m, 20H), 3.28~3.20(m, 4H), 2.93~2.83(m, 2H), 2.46~2.41(m, 3H), 2.28~2.16(m, 2H), 2.15~2.00(m, 5H), 1.96~1.83(m, 1H), 1.81~1.62(m, 2H), 1.39~1.27(m, 2H), 1.26~1.15(m, 3H), 0.97~0.51(m, 6H)。 | 13 | 1141.40 |

10

【 3 3 6 1】

【表 1 1 - 4 0】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |         |
|-----|---------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 439 | 1141.71 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.70(s, 1H), 8.95(s, 1H), 8.40~8.30(m, 1H), 8.26(s, 1H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.43~7.31(m, 2H), 7.29~7.23(m, 1H), 7.04~6.95(m, 2H), 6.85~6.74(m, 3H), 6.23~6.10(m, 2H), 5.75~5.68(m, 1H), 5.23~5.10(m, 2H), 4.42~4.33(m, 2H), 4.28~4.23(m, 2H), 4.20~4.11(m, 3H), 4.06~4.02(m, 2H), 3.78~3.62(m, 18H), 3.25~3.20(m, 4H), 2.91~2.85(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.28~2.22(m, 1H), 2.17(s, 3H), 2.11~1.99(m, 4H), 1.95~1.86(m, 1H), 1.80~1.70(m, 2H), 1.36~1.27(m, 2H), 1.23(d, J=6.0Hz, 3H), 0.91(d, J=6.0Hz, 3H), 0.76~0.72(m, 3H)。                                                                    | 13 | 1141.40 |
| 440 | 1185.97 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.17(s, 1H), 9.07(s, 1H), 8.97~8.18(m, 1H), 7.99(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.37~7.27(m, 1H), 7.25~7.23(m, 2H), 7.02~7.01(m, 2H), 6.85~6.76(m, 3H), 6.71~6.32(m, 1H), 6.20~6.12(m, 2H), 5.72(d, J=12.4Hz, 1H), 5.21~5.12(m, 1H), 4.45~4.42(m, 1H), 4.35~4.32(m, 1H), 4.29~4.15(m, 4H), 4.02~4.12(m, 2H), 3.82~3.75(m, 4H), 3.59~3.57(m, 6H), 3.56~3.51(m, 12H), 3.23~3.15(m, 1H), 2.92~2.83(m, 2H), 2.65~2.75(s, 2H), 2.62~2.59(m, 1H), 2.45~2.43(m, 3H), 2.33~2.24(m, 1H), 2.21~2.19(m, 1H), 2.18~1.98(m, 7H), 1.92~1.81(m, 1H), 1.72~1.64(m, 2H), 1.32~1.25(m, 2H), 1.23~1.22(m, 3H), 0.96~0.55(m, 6H)。 | 13 | 1185.45 |

20

30

【 3 3 6 2】

【表 1 1 - 4 1】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |         |
|-----|---------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 441 | 1185.97 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.61(s, 1H), 8.92~8.82(m, 1H), 8.56~8.24(m, 1H), 8.17(d, J=4.0Hz, 1H), 7.90(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56(d, J=8.0Hz, 1H), 7.33~7.23(m, 2H), 7.19~7.15(m, 1H), 6.97~6.87(m, 2H), 6.77~6.65(m, 3H), 6.12(s, 1H), 6.08~6.02(m, 1H), 5.67~5.58(m, 1H), 5.17~5.05(m, 1H), 4.34~4.23(m, 2H), 4.22~4.13(m, 2H), 4.11~4.04(m, 2H), 3.95(s, 2H), 3.72~3.64(m, 4H), 3.64~3.53(m, 6H), 3.52~3.47(m, 4H), 3.47~3.41(m, 10H), 3.17~3.11(m, 1H), 2.79(s, 2H), 2.69~2.61(m, 2H), 2.37~2.35(m, 3H), 2.23~2.13(m, 2H), 2.10(s, 3H), 2.05~1.87(m, 4H), 1.85~1.78(m, 1H), 1.70~1.57(m, 2H), 1.27~1.18(m, 2H), 1.14(d, J=4.0Hz, 3H), 0.89~0.80(m, 3H), 0.73~0.63(m, 3H)。 | 13 | 1185.45 |
| 442 | 1229.78 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.93~9.46(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.29(t, J=6.0Hz, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.67(d, J=7.6Hz, 1H), 7.39(t, J=7.2Hz, 1H), 7.30~7.23(m, 2H), 7.08~6.96(m, 2H), 6.87~6.77(m, 3H), 6.23~6.11(m, 2H), 5.75~5.70(m, 1H), 5.24~5.17(m, 1H), 4.55~4.13(m, 7H), 4.06(s, 2H), 3.78~3.55(m, 17H), 3.27(br d, J=9.7Hz, 8H), 2.90(br s, 2H), 2.76(br d, J=12.0Hz, 2H), 2.57(br d, J=6.8Hz, 5H), 2.38~2.25(m, 3H), 2.23~2.10(m, 6H), 1.91(ddd, J=5.2, 7.6, 12.6Hz, 1H), 1.75(br s, 2H), 1.34(br d, J=4.4Hz, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H), 0.97(d, J=6.8Hz, 2H), 0.80(d, J=6.8Hz, 2H), 0.69(d, J=6.8Hz, 1H), 0.57(d, J=6.8Hz, 1H)。                                | 13 | 1229.51 |

10

20

【 3 3 6 3 】

【表 1 1 - 4 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 443 | 1229.78 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.73(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.36(t, J=5.6Hz, 1H), 8.25(s, 1H), 8.01(d, J=8.8Hz, 1H), 7.67(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43~7.33(m, 2H), 7.27(t, J=7.2Hz, 1H), 7.08~6.97(m, 2H), 6.88~6.75(m, 3H), 6.23(s, 1H), 6.15(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.76~5.69(m, 1H), 5.24~5.14(m, 1H), 4.43~4.33(m, 2H), 4.26(br d, J=5.4Hz, 2H), 4.22~4.15(m, 2H), 4.06(s, 2H), 3.81~3.59(m, 13H), 3.54(br dd, J=3.6, 6.0Hz, 5H), 3.33~3.28(m, 6H), 2.90(br s, 2H), 2.74(br s, 2H), 2.49~2.43(m, 6H), 2.38~2.24(m, 3H), 2.20(s, 3H), 2.15~1.99(m, 4H), 1.93(ddd, J=4.8, 8.0, 12.8Hz, 1H), 1.75(br s, 2H), 1.41~1.29(m, 2H), 1.25(d, J=6.0Hz, 3H), 0.97~0.89(m, 3H), 0.81~0.73(m, 3H)。 | 13 | 1229.51 |
| 444 | 1273.81 | 1275.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.00(d, J=8.3Hz, 1H), 7.66(d, J=7.9Hz, 1H), 7.41~7.26(m, 3H), 7.04~6.97(m, 2H), 6.86~6.76(m, 3H), 6.22~6.10(m, 2H), 5.75~5.69(m, 1H), 5.22~5.17(m, 1H), 4.40~4.17(m, 7H), 4.05(s, 2H), 3.78~3.59(m, 13H), 3.54~3.47(m, 19H), 3.23(d, J=9.2Hz, 1H), 2.87~2.65(m, 5H), 2.44(s, 3H), 2.36~2.24(m, 4H), 2.14~2.02(m, 4H), 1.96~1.88(m, 1H), 1.74(s, 2H), 1.33(s, 2H), 1.24(d, J=6.2Hz, 3H), 0.93(d, J=6.6Hz, 3H), 0.76(d, J=6.7Hz, 3H)。                                                                                                                                                                                         | 13 | 1273.56 |

30

40

【 3 3 6 4 】

【表 1 1 - 4 3】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |
|-----|---------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 445 | 1119.74 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.32~8.18(m, 3H), 8.00(br d, J=8.2Hz, 1H), 7.95(br d, J=8.9Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.66(d, J=8.3Hz, 1H), 7.59(d, J=7.9Hz, 1H), 7.55~7.48(m, 2H), 7.38(t, J=7.3Hz, 1H), 7.26(t, J=7.5Hz, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.87~6.76(m, 3H), 6.14(dd, J=2.1, 16.7Hz, 1H), 5.76~5.68(m, 1H), 5.43(dd, J=2.8, 7.9Hz, 1H), 5.28~5.17(m, 1H), 4.55~4.49(m, 1H), 4.30(br s, 2H), 4.06(br s, 2H), 3.89(br s, 2H), 3.81(br t, J=6.5Hz, 2H), 3.67(br s, 6H), 3.51(br s, 2H), 3.05~2.99(m, 2H), 2.89(br s, 1H), 2.78(br s, 4H), 2.60~2.55(m, 4H), 2.38(br d, J=6.0Hz, 1H), 2.26(br d, J=8.7Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 2.17(br s, 2H), 2.09(s, 1H), 2.03(br s, 2H), 1.84(br s, 2H), 1.70(br s, 2H), 1.56(br s, 2H), 1.44(br s, 2H), 1.26(br d, J=6.1Hz, 3H), 1.13(br d, J=6.8Hz, 3H), 1.07(br s, 2H), 1.02(br d, J=6.8Hz, 1H), 0.96(br d, J=12.3Hz, 1H)。 | 14 | 1119.44 |
| 446 | 1163.77 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.33(s, 1H), 8.28~8.21(m, 2H), 8.04~7.90(m, 2H), 7.71~7.63(m, 2H), 7.60~7.48(m, 3H), 7.38(t, J=7.4Hz, 1H), 7.26(t, J=7.2Hz, 1H), 7.02(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86~6.75(m, 3H), 6.14(dd, J=2.4, 16.7Hz, 1H), 5.71(d, J=12.7Hz, 1H), 5.42(d, J=5.6Hz, 1H), 5.24~5.14(m, 1H), 4.57~4.48(m, 1H), 4.31(s, 2H), 4.05(s, 2H), 3.91(s, 2H), 3.80(t, J=7.1Hz, 2H), 3.71~3.63(m, 6H), 3.56(d, J=5.4Hz, 3H), 2.99(q, J=7.1Hz, 3H), 2.88(s, 2H), 2.75~2.65(m, 3H), 2.35~2.14(m, 10H), 2.12~2.02(m, 4H), 1.81~1.53(m, 10H), 1.36(s, 2H), 1.23(d, J=6.1Hz, 3H), 1.13~1.02(m, 7H)。                                                                                                                                                                                                                                                                   | 14 | 1163.49 |

10

20

【 3 3 6 5】

【表 1 1 - 4 4】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |         |
|-----|---------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 447 | 1207.96 |  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.29~8.20(m, 4H), 8.07~7.96(m, 2H), 7.71~7.62(m, 2H), 7.59~7.57(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56~7.49(m, 2H), 7.42~7.35(m, 1H), 7.30~7.20(m, 1H), 7.03~7.01(d, J=8.0Hz, 1H), 6.88~6.74(m, 3H), 6.19~6.10(m, 1H), 5.75~5.68(m, 1H), 5.48~5.39(m, 1H), 5.23~5.11(m, 1H), 4.55~4.47(m, 1H), 4.34~4.27(m, 2H), 4.05(s, 2H), 3.93~3.88(m, 2H), 3.82~3.77(m, 2H), 3.73~3.62(m, 8H), 3.58~3.55(m, 3H), 3.26~3.17(m, 6H), 3.14~3.05(m, 2H), 2.92~2.83(m, 2H), 2.79~2.68(m, 2H), 2.31~2.24(m, 2H), 2.23~2.17(m, 4H), 2.14~1.99(m, 5H), 1.88~1.47(m, 10H), 1.39~1.28(m, 2H), 1.23~1.21(d, J=8.0Hz, 3H), 1.16~0.94(m, 9H)。          | 14 | 1207.55 |
| 448 | 1251.84 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.31~9.18(m, 1H), 8.27~8.23(m, 2H), 8.22(s, 3H), 8.09~7.93(m, 2H), 7.71~7.64(m, 2H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56~7.50(m, 2H), 7.39(t, J=7.2Hz, 1H), 7.30~7.23(m, 1H), 7.03(d, J=8.0Hz, 1H), 6.89~6.75(m, 3H), 6.15(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.77~5.69(m, 1H), 5.43(dd, J=2.8, 8.0Hz, 1H), 5.24~5.14(m, 1H), 4.55~4.48(m, 1H), 4.34~4.28(m, 2H), 4.05(s, 2H), 3.93~3.89(m, 2H), 3.81(br t, J=6.8Hz, 2H), 3.67(br dd, J=3.6, 5.6Hz, 8H), 3.54~3.49(m, 14H), 2.90(br s, 4H), 2.27~2.19(m, 6H), 2.13~2.01(m, 4H), 1.79~1.53(m, 11H), 1.32(br s, 3H), 1.23(d, J=6.0Hz, 3H), 1.14(d, J=6.8Hz, 3H), 1.10~0.94(m, 5H)。 | 14 | 1251.60 |

30

40

【 3 3 6 6】

【表 1 1 - 4 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 449 | 1295.87 |         | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.28~8.22(m, 3H), 8.08~7.96(m, 2H), 7.71~7.64(m, 2H), 7.61~7.56(m, 1H), 7.55~7.49(m, 2H), 7.41~7.35(m, 1H), 7.31~7.22(m, 1H), 7.03~7.01(d, J=8.0Hz, 1H), 6.90~6.73(m, 3H), 6.20~6.10(m, 1H), 5.76~5.69(m, 1H), 5.46~5.39(m, 1H), 5.25~5.15(m, 1H), 4.56~4.48(m, 1H), 4.35~4.27(m, 2H), 4.04(s, 2H), 3.93~3.87(m, 2H), 3.84~3.77(m, 2H), 3.74~3.60(m, 8H), 3.60~3.51(m, 9H), 3.29~3.16(m, 6H), 3.14~3.05(m, 2H), 2.94~2.83(m, 2H), 2.78~2.63(m, 3H), 2.37~2.29(m, 2H), 2.27~2.17(m, 5H), 2.14~1.99(m, 5H), 1.87~1.47(m, 10H), 1.38~1.28(m, 2H), 1.23~1.22(d, J=4.0Hz, 3H), 1.17~0.92(m, 9H)。                                                                                                                              | 14 | 1295.65 |
| 450 | 1213.67 | 1215.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.40(s, 1H), 9.66(br s, 1H), 8.47(br t, J=5.2Hz, 1H), 8.31(d, J=8.3Hz, 1H), 8.08~7.96(m, 1H), 7.73(br t, J=6.6Hz, 1H), 7.66(br d, J=8.2Hz, 1H), 7.62~7.56(m, 1H), 7.55~7.50(m, 2H), 7.47(br d, J=9.7Hz, 1H), 7.42~7.38(m, 1H), 7.36(br d, J=3.3Hz, 1H), 7.35~7.32(m, 1H), 7.30~7.22(m, 1H), 6.86~6.82(m, 1H), 6.80~6.75(m, 1H), 6.15(dd, J=2.1, 16.6Hz, 1H), 5.75~5.69(m, 1H), 5.25~5.15(m, 1H), 4.61~4.55(m, 2H), 4.37(br s, 1H), 4.05(br s, 2H), 3.96(br d, J=10.6Hz, 2H), 3.90(s, 3H), 3.68(br d, J=12.1Hz, 3H), 3.50(br s, 10H), 2.88(br s, 2H), 2.76(br s, 2H), 2.58~2.54(m, 2H), 2.11(br s, 2H), 1.78(br d, J=9.0Hz, 2H), 1.64(br dd, J=9.7, 13.9Hz, 1H), 1.45~1.26(m, 3H), 1.24(br d, J=6.1Hz, 3H), 0.97(s, 9H)。 | 15 | 1214.25 |

10

20

【 3 3 6 7 】

【表 1 1 - 4 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 451 | 1257.7  | 1259.7  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.40(s, 1H), 9.66(br s, 1H), 8.51~8.43(m, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 8.00(d, J=8.2Hz, 1H), 7.72(br d, J=7.1Hz, 1H), 7.66(d, J=8.8Hz, 1H), 7.59~7.48(m, 4H), 7.42~7.31(m, 4H), 7.29~7.23(m, 1H), 6.88~6.73(m, 3H), 6.15(br d, J=18.6Hz, 1H), 5.72(br d, J=13.0Hz, 1H), 5.23~5.14(m, 1H), 4.61~4.54(m, 2H), 4.36(br s, 1H), 4.05(s, 2H), 3.98~3.87(m, 5H), 3.66(br s, 4H), 3.55~3.47(m, 10H), 3.40(br d, J=6.2Hz, 3H), 3.28~3.25(m, 2H), 2.89(br s, 2H), 2.72(br s, 2H), 2.08(br d, J=9.4Hz, 2H), 1.74(br s, 2H), 1.69~1.57(m, 1H), 1.40~1.26(m, 3H), 1.23(br d, J=6.2Hz, 3H), 0.97(s, 9H)。 | 15 | 1258.30 |
| 452 | 1301.73 | 1303.74 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.40(s, 1H), 9.67(s, 1H), 8.56~8.42(m, 1H), 8.31(d, J=8Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.00(d, J=8Hz, 1H), 7.75~7.69(m, 1H), 7.65(d, J=8Hz, 1H), 7.59~7.46(m, 4H), 7.41~7.31(m, 4H), 7.29~7.23(m, 1H), 6.90~6.74(m, 3H), 6.54(s, 1H), 6.19~6.12(m, 1H), 5.76~5.68(m, 1H), 5.24~5.14(m, 1H), 4.62~4.55(m, 2H), 4.41~4.32(m, 1H), 4.12~3.89(m, 6H), 3.75~3.63(m, 4H), 3.53~3.44(m, 19H), 2.94~2.85(m, 2H), 2.84~2.69(m, 2H), 2.15~2.04(m, 3H), 1.79~1.58(m, 4H), 1.37~1.29(m, 2H), 1.23(d, J=8.0Hz, 3H), 0.96(s, 9H)。                                                                                 | 15 | 1302.36 |

30

40

【 3 3 6 8 】

【表 1 1 - 4 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 453 | 1345.76 | 1347.77 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 9.68(br s, 1H), 8.49(t, J=5.6Hz, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.01(d, J=8.4Hz, 1H), 7.73(t, J=6.8Hz, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62~7.46(m, 4H), 7.42~7.32(m, 4H), 7.27(ddd, J=1.2, 6.8, 8.4Hz, 1H), 6.88~6.75(m, 3H), 6.15(dd, J=2.4, 16.8Hz, 1H), 5.75~5.69(m, 1H), 5.21(セクテット, J=6.0Hz, 1H), 4.62~4.54(m, 2H), 4.38(br dd, J=8.0, 11.6Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.97(br d, J=10.8Hz, 1H), 3.69(br d, J=12.4Hz, 4H), 3.55~3.44(m, 2H), 2.90(br s, 2H), 2.74(br t, J=12.4Hz, 2H), 2.56~2.52(m, 8H), 2.15~2.05(m, 2H), 1.81~1.72(m, 2H), 1.64(br dd, J=10.0, 14.4Hz, 1H), 1.40~1.29(m, 2H), 1.25(d, J=6.4Hz, 3H), 0.97(s, 9H)。 | 15   | 1346.41 |
| 454 | 1389.8  |         | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.39(s, 1H), 9.68(s, 1H), 8.49~8.47(m, 1H), 8.32~8.30(m, 1H), 8.01~7.98(m, 1H), 7.72~7.64(m, 1H), 7.68~7.64(m, 1H), 7.58~7.48(m, 4H), 7.38~7.34(m, 4H), 7.21~7.19(m, 1H), 6.85~6.76(m, 3H), 6.17~6.16(m, 1H), 5.73~5.72(m, 1H), 5.19~5.15(m, 1H), 4.58~4.57(m, 2H), 4.35~4.25(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.94~3.91(m, 1H), 3.89(s, 3H), 3.69~3.66(m, 4H), 2.94~2.85(m, 2H), 2.84~2.69(m, 2H), 2.15~2.04(m, 3H), 1.79~1.58(m, 4H), 1.37~1.29(m, 2H), 1.23(d, J=8.0Hz, 3H), 0.96(s, 9H)。                                                                                                                                                       | 15   | 1390.46 |
| 458 | 1045.77 | 1047.77 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.00~8.93(m, 1H), 8.48~8.32(m, 1H), 8.26(br s, 1H), 7.85~7.69(m, 2H), 7.47~7.08(m, 10H), 7.04(br s, 1H), 6.27~6.00(m, 1H), 5.04~4.75(m, 1H), 4.55~4.34(m, 1H), 4.27(br s, 1H), 4.09(br s, 1H), 3.66(br s, 7H), 2.96~2.86(m, 2H), 2.77(s, 2H), 2.68~2.57(m, 2H), 2.45~2.36(m, 4H), 2.16(br s, 3H), 2.05(br s, 4H), 1.90~1.58(m, 4H), 1.50(br s, 2H), 1.32(br d, J=6.2Hz, 3H)。                                                                                                                                                                                                                                                            | カスタム | 1045.63 |

10

20

【 3 3 6 9 】

【表 1 1 - 4 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |      |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 459 | 1045.77 | 1047.77 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.88~8.84(m, 1H), 7.84~7.76(m, 1H), 7.75~7.69(m, 1H), 7.43~7.28(m, 5H), 7.24(br s, 2H), 7.20~7.11(m, 1H), 7.06~6.98(m, 1H), 6.25~6.15(m, 1H), 5.05~4.91(m, 1H), 4.66~4.52(m, 1H), 4.46~4.28(m, 1H), 4.23~3.96(m, 1H), 3.62~3.54(m, 1H), 3.49~3.33(m, 4H), 3.05(s, 2H), 2.88(s, 1H), 2.76(br d, J=5.6Hz, 2H), 2.49~2.40(m, 3H), 2.08~1.74(m, 4H), 1.60(br d, J=7.3Hz, 3H), 1.46(br t, J=7.0Hz, 3H), 1.37(s, 1H), 1.35~1.20(m, 6H), 0.93~0.78(m, 3H)。 | カスタム | 1045.63 |
| 460 | 1059.78 | 1061.78 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.92(br d, J=5.6Hz, 1H), 8.21~8.03(m, 1H), 7.77(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.48~7.33(m, 5H), 7.29(s, 1H), 7.22(br s, 2H), 7.05(br s, 1H), 6.30~6.11(m, 1H), 5.00(br d, J=7.1Hz, 1H), 4.72~4.21(m, 7H), 3.89(br s, 7H), 3.65~3.46(m, 2H), 3.02(br d, J=3.2Hz, 2H), 2.92(s, 1H), 2.80(br s, 2H), 2.47(br d, J=3.2Hz, 3H), 2.23~1.87(m, 10H), 1.53~1.41(m, 3H)。                                                                                               | カスタム | 1059.66 |
| 461 | 1075.79 | 1077.79 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.91(d, J=3.3Hz, 1H), 8.10(br d, J=8.4Hz, 1H), 7.77(br d, J=7.8Hz, 1H), 7.50~7.28(m, 6H), 7.23(br d, J=4.5Hz, 2H), 7.12~6.99(m, 1H), 6.29~6.08(m, 1H), 5.08~4.90(m, 1H), 4.34(br d, J=16.6Hz, 4H), 3.93~3.76(m, 6H), 3.71~3.38(m, 7H), 3.11~3.05(m, 1H), 2.98(br d, J=6.4Hz, 2H), 2.88~2.65(m, 1H), 2.47(s, 3H), 2.32~1.88(m, 10H), 1.54~1.37(m, 3H)。                                                                                               | カスタム | 1075.66 |

30

40

【 3 3 7 0 】

【表 1 1 - 4 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |      |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 462 | 1119.82 | 1121.82 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90~8.75(m, 1H)、7.82~7.65(m, 2H)、7.45~7.29(m, 5H)、7.23(br s, 2H)、7.18~7.09(m, 1H)、7.03(br s, 1H)、6.27~6.04(m, 1H)、5.03~4.93(m, 1H)、4.61~4.52(m, 1H)、4.48~4.16(m, 2H)、3.84~3.41(m, 2H)、3.31(br d, J=1.5Hz, 2H)、3.07(br d, J=9.5Hz, 1H)、2.99~2.65(m, 4H)、2.43(s, 3H)、2.25~1.91(m, 10H)、1.46(br d, J=6.5Hz, 3H)、1.38~1.19(m, 2H)、0.88(br d, J=9.2Hz, 1H)。                                                           | カスタム | 1119.71 |
| 463 | 1163.85 | 1165.85 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.90~8.83(m, 1H)、7.78~7.70(m, 2H)、7.41~7.35(m, 5H)、7.23(br s, 2H)、7.20~7.11(m, 1H)、7.03(br s, 1H)、6.23~6.13(m, 1H)、5.00(td, J=7.0, 18.7Hz, 1H)、4.61~4.54(m, 1H)、4.48~4.27(m, 2H)、3.75(br d, J=16.5Hz, 8H)、3.58~3.51(m, 8H)、3.10(br d, J=7.6Hz, 1H)、2.91(br d, J=7.0Hz, 2H)、2.83~2.70(m, 2H)、2.65(s, 1H)、2.45(d, J=2.4Hz, 3H)、2.24~2.10(m, 10H)、1.47(br dd, J=3.1, 6.5Hz, 3H)、1.28(s, 1H)、0.88(br d, J=8.9Hz, 1H)。 | カスタム | 1163.76 |
| 464 | 1089.5  | 1091.5  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.88~8.81(m, 1H)、7.79~7.69(m, 2H)、7.43~7.35(m, 1H)、7.32~7.09(m, 4H)、7.03~6.86(m, 3H)、6.21~6.07(m, 1H)、4.63~4.11(m, 6H)、4.09~3.55(m, 16H)、3.26~3.22(m, 1H)、3.04~2.84(m, 2H)、2.51~2.33(m, 6H)、2.24~1.92(m, 6H)、1.19~1.12(m, 3H)、1.07~0.94(m, 3H)、0.90~0.75(m, 3H)。                                                                                                                                                  | カスタム | 1089.68 |
| 465 | 1089.5  | 1091.5  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.91~8.81(m, 1H)、7.80~7.60(m, 2H)、7.45~6.72(m, 8H)、6.24~6.05(m, 1H)、4.61~4.04(m, 7H)、4.01~3.52(m, 14H)、3.29~3.19(m, 2H)、3.06~2.85(m, 2H)、2.52~2.35(m, 6H)、2.27~1.92(m, 6H)、1.21~1.10(m, 3H)、1.09~0.93(m, 3H)、0.92~0.77(m, 3H)。                                                                                                                                                                                    | カスタム | 1089.68 |

10

20

【 3 3 7 1】

【表 1 1 - 5 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |      |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 466 | 851.38  | 853.38  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.95(br s, 1H)、8.18(br s, 1H)、7.84~7.74(m, 2H)、7.65~7.48(m, 1H)、7.47~7.36(m, 1H)、7.33~6.86(m, 7H)、5.06(br dd, J=5.1, 13.3Hz, 1H)、4.41~4.08(m, 4H)、3.97~3.47(m, 12H)、3.11~2.86(m, 4H)、2.77(br t, J=6.9Hz, 1H)、2.65~2.55(m, 2H)、2.42~2.24(m, 3H)、1.97(br dd, J=4.8, 10.3Hz, 1H)、1.10~0.93(m, 3H)。                                            | カスタム | 851.33  |
| 467 | 863.46  |         | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(s, 1H)、10.04(s, 1H)、8.06(s, 1H)、7.81(s, 3H)、7.45~7.22(m, 6H)、7.06(s, 1H)、6.82~6.78(m, 1H)、6.18(d, J=16.4Hz, 1H)、6.75(d, J=10.0Hz, 1H)、5.10(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H)、4.36~4.16(m, 5H)、3.80~3.65(m, 6H)、3.62~3.55(m, 4H)、3.08(s, 3H)、2.93~2.88(m, 2H)、2.83(s, 1H)、2.61~2.56(m, 1H)、2.07~2.01(m, 1H)。                                      | カスタム | 863.30  |
| 468 | 877.62  | 879.63  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.11(br s, 1H)、8.25(s, 1H)、7.87~7.77(m, 3H)、7.48~7.48(m, 1H)、7.45~7.35(m, 2H)、7.28~7.09(m, 4H)、7.04(s, 1H)、6.86~6.75(m, 1H)、6.73~6.62(m, 1H)、5.12(dd, J=5.1, 12.8Hz, 1H)、4.35(br t, J=6.4Hz, 2H)、3.92~3.64(m, 7H)、3.52~3.48(m, 3H)、2.97(br s, 3H)、2.89(br s, 1H)、2.79(br s, 3H)、2.73(br d, J=6.0Hz, 2H)、2.65~2.54(m, 4H)、2.10~1.99(m, 1H)。 | カスタム | 877.33  |
| 469 | 1367.97 | 1369.97 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 0.57(d, J=6.72Hz, 1H)、0.73(d, J=6.72Hz, 1H)、0.90(dd, J=6.60, 1.83Hz, 2H)、1.05(d, J=6.72Hz, 2H)、2.02~2.37(m, 5H)、2.50(d, J=1.71Hz, 3H)、2.77~3.11(m, 5H)、3.56~3.96(m, 29H)、4.13~4.73(m, 11H)、5.86~6.03(m, 1H)、6.95~7.49(m, 12H)、7.71~7.87(m, 2H)、8.87(d, J=1.47Hz, 1H)。                                                                      | カスタム | 1367.99 |

30

40

【 3 3 7 2】

【表 1 1 - 5 1】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |      |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 470 | 1367.97 | 1369.97 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 0.87(br d, J=6.72Hz, 3H), 1.03(br d, J=6.24Hz, 3H), 2.03~2.42(m, 5H), 2.05~2.47(m, 1H), 2.45~2.57(m, 3H), 2.87(br d, J=15.04Hz, 2H), 3.00~3.19(m, 3H), 3.53~4.02(m, 26H), 4.02~4.86(m, 16H), 5.62~6.08(m, 1H), 6.95~7.39(m, 10H), 7.41~7.52(m, 2H), 7.76~7.85(m, 1H), 8.12~8.26(m, 1H), 8.89~8.94(m, 1H)。                                                         | カスタム | 1367.99 |
| 471 | 1089.79 | 1091.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 11.08(s, 1H), 10.06(s, 1H), 8.71(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 2H), 7.48~7.42(m, 2H), 7.38(dd, J=2.3, 8.3Hz, 1H), 7.30(d, J=2.2Hz, 1H), 7.26~7.18(m, 2H), 7.10(d, J=2.3Hz, 1H), 5.11(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 4.36~4.30(m, 2H), 3.92(s, 4H), 3.78~3.67(m, 6H), 3.50(s, 2H), 2.93~2.82(m, 1H), 2.62~2.54(m, 2H), 2.39(s, 2H), 2.08~1.98(m, 1H), 1.58(s, 4H)。 | カスタム | 1089.68 |
| 472 | 1089.8  | 1091.8  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.36~8.78(m, 1H), 7.77~7.72(m, 2H), 7.39~7.02(m, 9H), 6.20~6.14(m, 1H), 5.01(s, 1H), 4.75~4.48(m, 2H), 4.56~4.39(m, 1H), 3.84~3.58(m, 18H), 3.70~2.87(m, 3H), 2.80~2.58(m, 2H), 2.43~2.37(m, 4H), 2.22~2.17(m, 7H), 1.94~1.93(m, 1H), 1.04~0.92(m, 3H), 0.87~0.77(m, 3H)。                                                                                          | カスタム | 1089.68 |

10

【 3 3 7 3 】

【表 1 1 - 5 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |      |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 473 | 1196.9  | 1198.9  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 9.01~8.89(m, 1H), 8.17~8.05(m, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58~7.38(m, 5H), 7.28(d, J=2.4Hz, 1H), 7.25~7.16(m, 2H), 7.05(d, J=2.4Hz, 1H), 6.89~6.73(m, 1H), 6.36~6.23(m, 1H), 5.86~5.75(m, 1H), 5.04~4.94(m, 1H), 4.82~4.75(m, 1H), 4.69~4.63(m, 1H), 4.58~4.51(m, 1H), 4.46~4.31(m, 1H), 4.16~4.06(m, 4H), 4.05~3.99(m, 2H), 3.98~3.89(m, 4H), 3.88~3.80(m, 3H), 3.80~3.39(m, 18H), 3.11~2.99(m, 3H), 2.51~2.42(m, 3H), 2.40~2.13(m, 1H), 2.03~1.90(m, 1H), 1.60~1.43(m, 3H), 1.07~0.96(m, 9H)。 | カスタム | 1196.83 |
| 474 | 1222.92 | 1224.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 9.56(brs, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42(d, J=7.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.51~6.99(m, 10H), 6.83(dd, J=10.4, 16.4Hz, 1H), 6.25~6.10(m, 1H), 5.83~5.69(m, 1H), 5.44~5.13(m, 1H), 4.97~4.80(m, 1H), 4.53(d, J=9.6Hz, 1H), 4.42(t, J=8.4Hz, 1H), 4.32~4.20(m, 1H), 4.07~3.70(m, 10H), 3.59~3.53(m, 16H), 3.35~3.05(m, 6H), 3.02~2.86(m, 1H), 2.44(s, 3H), 2.38~2.32(m, 1H), 2.24~2.10(m, 2H), 2.09~1.88(m, 2H), 1.82~1.70(m, 1H), 1.49~1.32(m, 3H), 0.92(s, 9H)。                      | カスタム | 1222.87 |

30

【 3 3 7 4 】

【表 1 1 - 5 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |      |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 475 | 1202.88 | 1204.88 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.74~8.38(m, 1H), 8.27(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, J=8.3Hz, 1H), 7.74~7.49(m, 1H), 7.46~7.39(m, 3H), 7.38~7.32(m, 2H), 7.28(d, J=2.3Hz, 1H), 7.25~7.16(m, 2H), 7.06(d, J=2.3Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.5, 16.6Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.03(td, J=4.4, 8.3Hz, 1H), 4.88(クインゼット, J=7.0Hz, 1H), 4.53~4.33(m, 2H), 4.30~4.20(m, 1H), 3.92(br d, J=2.5Hz, 4H), 3.85(br s, 2H), 3.77(br s, 2H), 3.60~3.55(m, 4H), 3.49(br s, 10H), 3.02(br d, J=16.1Hz, 1H), 2.91~2.83(m, 2H), 2.78(br s, 2H), 2.47(br s, 4H), 2.45(s, 3H), 2.30~2.22(m, 2H), 2.10~1.95(m, 3H), 1.80~1.62(m, 1H), 1.80~1.62(m, 2H), 1.48~1.33(m, 3H), 0.90(s, 8H)。 | カスタム | 1202.89 |
| 476 | 1119.81 | 1121.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 0.90(br s, 3H), 1.01~1.11(m, 4H), 2.19(s, 4H), 2.46(d, J=1.83Hz, 3H), 2.88~3.08(m, 9H), 3.69~3.97(m, 18H), 4.27~4.65(m, 8H), 6.00(br s, 1H), 7.11(br s, 1H), 7.26~7.49(m, 10H), 7.79(d, J=9.29Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.88(d, J=2.45Hz, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | カスタム | 1119.71 |
| 477 | 1119.81 | 1121.81 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 0.86(br d, J=6.60Hz, 3H), 1.03(dd, J=6.60, 1.96Hz, 3H), 1.01~1.05(m, 1H), 2.19(s, 4H), 2.42~2.50(m, 4H), 2.88~3.10(m, 10H), 3.72~4.03(m, 16H), 4.20~4.56(m, 13H), 5.99(br s, 1H), 7.07~7.52(m, 12H), 7.79(d, J=8.44Hz, 1H), 8.13(s, 1H), 8.90(s, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | カスタム | 1119.71 |
| 478 | 831.56  | 833.56  | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.83~7.54(m, 2H), 7.39~7.04(m, 3H), 6.83~6.64(m, 3H), 6.35~6.17(m, 1H), 5.86~5.72(m, 1H), 5.08(br dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.24(br s, 2H), 4.07~3.54(m, 12H), 3.22(br s, 1H), 3.05~2.64(m, 7H), 2.16~2.04(m, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | カスタム | 831.23  |

10

20

【 3 3 7 5】

【表 1 1 - 5 4】

|     |         |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |      |         |
|-----|---------|--------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 479 | 831.56  | 833.56 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.72(br d, J=8.7Hz, 2H), 7.37~7.06(m, 3H), 6.86~6.64(m, 3H), 6.25(dd, J=5.2, 15.2Hz, 1H), 5.79(br dd, J=4.8, 12.0Hz, 1H), 5.09(br d, J=13.2Hz, 1H), 4.25(br s, 2H), 4.00~3.58(m, 12H), 3.02(s, 2H), 2.94~2.79(m, 3H), 2.77~2.62(m, 3H), 2.11(br s, 1H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | カスタム | 831.23  |
| 480 | 1228.95 |        | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.97(s, 1H), 8.41(br d, J=7.8Hz, 1H), 8.23~8.14(m, 1H), 7.97~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.1Hz, 1H), 7.58~7.51(m, 2H), 7.49~7.41(m, 3H), 7.36(br d, J=8.1Hz, 3H), 7.22(d, J=7.5Hz, 1H), 6.87(br s, 1H), 6.19(br d, J=16.1Hz, 1H), 5.81~5.74(m, 1H), 5.00~4.85(m, 2H), 4.54(d, J=9.5Hz, 1H), 4.48~4.36(m, 2H), 4.33~4.21(m, 3H), 4.19~4.08(m, 4H), 4.07~3.97(m, 4H), 3.95(s, 2H), 3.58(br d, J=8.6Hz, 6H), 3.54(s, 4H), 3.51(s, 3H), 3.50~3.43(m, 4H), 3.19(br d, J=13.8Hz, 3H), 3.10~2.84(m, 4H), 2.78~2.68(m, 2H), 2.45(br s, 2H), 2.45~2.44(m, 1H), 2.17(br dd, J=5.9, 9.4Hz, 2H), 2.01(br s, 2H), 1.90~1.81(m, 2H), 1.76(br d, J=4.5Hz, 1H), 1.48~1.32(m, 3H), 0.93(s, 9H)。 | カスタム | 1228.52 |
| 481 | 1000.73 |        | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.71(br s, 1H), 8.23~8.14(m, 1H), 7.96~7.89(m, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.58~7.51(m, 2H), 7.49~7.43(m, 2H), 7.36(dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.27~7.20(m, 1H), 6.87(br s, 1H), 6.20(br d, J=16.5Hz, 1H), 5.78(br d, J=12.2Hz, 1H), 5.12(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 5.05~4.70(m, 1H), 4.48~4.24(m, 3H), 4.22~3.93(m, 7H), 3.83~3.75(m, 2H), 3.63~3.53(m, 5H), 3.53~3.42(m, 8H), 3.30~3.13(m, 4H), 3.13~2.78(m, 6H), 2.76~2.67(m, 1H), 2.56(br d, J=9.4Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.17(dd, J=6.1, 9.5Hz, 1H), 2.07~1.98(m, 1H), 1.93~1.74(m, 2H)。                                                                                                               | カスタム | 1000.12 |

30

40

【 3 3 7 6】

【表 1 1 - 5 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |           |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| 482 | 1142.84 | 1144.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.53(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.46~8.23(m, 2H), 7.87(s, 1H), 7.80(d, J=8.4Hz, 1H), 7.83~7.69(m, 1H), 7.61~7.13(m, 8H), 7.56~7.10(m, 2H), 7.07(d, J=2.4Hz, 1H), 6.95~6.78(m, 3H), 6.18(d, J=16.8Hz, 1H), 5.74(d, J=10.4Hz, 1H), 4.99~4.78(m, 1H), 4.60~4.40(m, 2H), 4.28(s, 1H), 4.08(s, 2H), 4.00~3.91(m, 2H), 3.89~3.71(m, 10H), 3.65(s, 4H), 3.59~3.53(m, 2H), 2.44(s, 3H), 2.10~1.95(m, 1H), 1.80~1.65(m, 1H), 1.33(d, J=6.8Hz, 3H), 1.24(s, 1H), 0.93(s, 9H)。                                      | カスタム<br>1 | 1142.74 |
| 483 | 1186.87 | 1188.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.53(s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.41(d, J=7.6Hz, 1H), 8.32~8.25(m, 1H), 7.92~7.68(m, 4H), 7.49~7.31(m, 6H), 7.30~7.19(m, 3H), 7.08(d, J=2.1Hz, 1H), 6.92~6.78(m, 3H), 6.24~6.10(m, 1H), 5.80~5.70(m, 1H), 4.95~4.81(m, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.44(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28(s, 1H), 4.04(t, J=3.6Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 3.88~3.69(m, 9H), 3.66~3.51(m, 11H), 2.44(s, 3H), 2.10~1.98(m, 1H), 1.82~1.71(m, 1H), 1.44~1.27(m, 3H), 0.93(s, 9H)。                                                             | カスタム<br>1 | 1186.80 |
| 484 | 1230.91 | 1232.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> +D <sub>2</sub> O)δ9.53(br s, 1H), 8.97(s, 1H), 8.41(br d, J=7.6Hz, 1H), 7.92~7.69(m, 4H), 7.48~7.40(m, 3H), 7.39~7.32(m, 3H), 7.30~7.21(m, 3H), 7.08(d, J=2.4Hz, 1H), 6.92~6.81(m, 3H), 6.19(dd, J=2.0, 16.4Hz, 1H), 5.80~5.70(m, 1H), 5.27~4.80(m, 2H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.45(t, J=8.4Hz, 1H), 4.28(br s, 1H), 4.04(br d, J=4.4Hz, 2H), 3.95(s, 2H), 3.86(br s, 8H), 3.76~3.68(m, 3H), 3.63~3.53(m, 14H), 2.45(s, 3H), 2.11~1.98(m, 1H), 1.84~1.72(m, 1H), 1.37(d, J=7.2Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | カスタム<br>1 | 1230.85 |

10

20

【 3 3 7 7】

【表 1 1 - 5 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |           |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| 485 | 1133.84 | 1135.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.92~8.82(m, 1H), 8.33(br s, 1H), 7.84(br s, 1H), 7.75(d, J=8.2Hz, 1H), 7.48~7.36(m, 5H), 7.31~7.13(m, 3H), 7.04(d, J=2.4Hz, 1H), 6.27~6.19(m, 1H), 5.16~5.06(m, 1H), 4.60(br t, J=8.2Hz, 2H), 4.44(br s, 1H), 3.90~3.71(m, 12H), 3.66~3.42(m, 18H), 3.19~2.90(m, 3H), 2.90~2.73(m, 2H), 2.51(s, 1H), 2.52~2.32(m, 4H), 2.25(d, J=2.2Hz, 3H), 2.19(s, 3H), 2.02~1.92(m, 1H), 1.11~1.03(m, 3H), 0.90~0.83(m, 3H)。                       | カスタム<br>2 | 1133.74 |
| 486 | 1133.84 | 1135.84 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.06(br s, 1H), 8.96(d, J=3.3Hz, 1H), 8.41(br d, J=8.1Hz, 1H), 7.82~7.73(m, 2H), 7.49~7.31(m, 5H), 7.26(d, J=2.3Hz, 1H), 7.21(br s, 2H), 7.04(d, J=2.2Hz, 2H), 6.24~6.07(m, 1H), 5.28~4.89(m, 2H), 4.83~4.35(m, 1H), 4.26(br s, 1H), 3.81~3.58(m, 11H), 3.55~3.39(m, 12H), 3.00~2.73(m, 3H), 2.66~2.54(m, 2H), 2.46~2.41(m, 3H), 2.28~2.14(m, 4H), 2.05(d, J=2.7Hz, 4H), 1.93~1.70(m, 1H), 0.95(br d, J=6.4Hz, 3H), 0.80~0.70(m, 3H)。 | カスタム<br>2 | 1133.74 |
| 487 | 1177.87 | 1179.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, メタノール-d <sub>4</sub> )δ8.90~8.79(m, 1H), 7.79(s, 1H), 7.72(d, J=8.3Hz, 1H), 7.41~7.29(m, 5H), 7.25~7.11(m, 3H), 7.03~6.98(m, 1H), 6.22~6.16(m, 1H), 5.06~4.97(m, 1H), 4.71~4.55(m, 3H), 4.45~4.29(m, 1H), 3.81(br dd, J=8.7, 19.6Hz, 12H), 3.62~3.48(m, 12H), 3.14~3.07(m, 2H), 2.91(br s, 4H), 2.48~2.33(m, 4H), 2.24~2.14(m, 7H), 1.99~1.86(m, 1H), 1.06~0.91(m, 3H), 0.87~0.74(m, 3H)。                                                                    | カスタム<br>2 | 1177.79 |

30

40

【 3 3 7 8】

【表 1 1 - 5 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| 488 | 1177.87 | 1179.87 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.84(d, J=1.2Hz, 1H)、7.80(br s, 1H)、7.73(br d, J=8.6Hz, 1H)、7.42~7.33(m, 5H)、7.25~7.13(m, 3H)、7.03~6.98(m, 1H)、6.21~6.18(m, 1H)、5.06(br s, 1H)、4.69~4.52(m, 3H)、4.44~4.33(m, 1H)、3.84~3.71(m, 12H)、3.62~3.49(m, 12H)、3.16~3.07(m, 2H)、2.94~2.70(m, 4H)、2.45~2.37(m, 4H)、2.23~2.14(m, 7H)、2.01~1.88(m, 1H)、1.04(d, J=6.5Hz, 3H)、0.84(br d, J=6.8Hz, 3H)。                                                     | カスタム<br>2 | 1177.79 |
| 489 | 1221.91 | 1223.91 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.89~8.83(m, 1H)、8.43(br s, 1H)、7.81(br s, 1H)、7.73(d, J=8.2Hz, 1H)、7.46~7.32(m, 5H)、7.24(d, J=2.1Hz, 2H)、7.18(br t, J=7.2Hz, 1H)、7.02(q, J=2.4Hz, 1H)、6.25~6.19(m, 1H)、5.18~5.00(m, 1H)、4.67~4.60(m, 2H)、4.45~4.32(m, 1H)、3.86~3.68(m, 12H)、3.64~3.44(m, 18H)、3.13~2.90(m, 3H)、2.86~2.80(m, 1H)、2.75(br t, J=6.9Hz, 1H)、2.50~2.35(m, 4H)、2.26~2.14(m, 7H)、1.95(br s, 1H)、1.06~0.91(m, 3H)、0.89~0.75(m, 3H)。 | カスタム<br>2 | 1221.84 |
| 490 | 1221.92 | 1223.92 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.92~8.82(m, 1H)、8.33(br s, 1H)、7.84(br s, 1H)、7.75(d, J=8.2Hz, 1H)、7.48~7.36(m, 5H)、7.31~7.13(m, 3H)、7.04(d, J=2.4Hz, 1H)、6.27~6.19(m, 1H)、5.16~5.06(m, 1H)、4.60(br t, J=8.2Hz, 2H)、4.44(br s, 1H)、3.90~3.71(m, 12H)、3.66~3.42(m, 18H)、3.19~2.90(m, 3H)、2.90~2.73(m, 2H)、2.51(s, 1H)、2.52~2.32(m, 4H)、2.25(d, J=2.2Hz, 3H)、2.19(s, 3H)、2.02~1.92(m, 1H)、1.11~1.03(m, 3H)、0.90~0.83(m, 3H)。                  | カスタム<br>2 | 1221.84 |

10

20

【 3 3 7 9 】

【表 1 1 - 5 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |           |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| 491 | 1265.94 | 1267.94 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.92~8.82(m, 1H)、8.33(br s, 1H)、7.84(br s, 1H)、7.75(d, J=8.2Hz, 1H)、7.48~7.36(m, 5H)、7.24(br d, J=2.3Hz, 2H)、7.19(br d, J=6.0Hz, 1H)、7.02(s, 1H)、6.25~6.18(m, 1H)、5.16~5.06(m, 1H)、4.60(br t, J=8.2Hz, 2H)、4.44(br s, 1H)、3.90~3.71(m, 12H)、3.66~3.42(m, 22H)、3.19~2.90(m, 3H)、2.90~2.73(m, 1H)、2.51(s, 1H)、2.52~2.32(m, 4H)、2.25(d, J=2.2Hz, 4H)、2.19(s, 3H)、2.02~1.92(m, 1H)、1.11~1.03(m, 3H)、0.90~0.83(m, 3H)。                                            | カスタム<br>2 | 1265.89 |
| 492 | 1265.95 | 1267.95 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、MeOD-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.85(s, 1H)、8.46(br s, 1H)、7.82(s, 1H)、7.73(d, J=8.4Hz, 1H)、7.46~7.35(m, 5H)、7.24(br d, J=2.3Hz, 2H)、7.19(br d, J=6.0Hz, 1H)、7.02(s, 1H)、6.25~6.18(m, 1H)、5.09(s, 1H)、4.62~4.54(m, 2H)、4.46~4.34(m, 1H)、3.89~3.72(m, 12H)、3.65~3.41(m, 22H)、3.15~2.90(m, 3H)、2.83(br t, J=7.0Hz, 1H)、2.75(br t, J=6.8Hz, 1H)、2.45(s, 3H)、2.42~2.31(m, 1H)、2.29~2.08(m, 7H)、2.04~1.90(m, 1H)、1.05(d, J=6.6Hz, 3H)、0.89~0.81(m, 3H)。                                           | カスタム<br>2 | 1265.89 |
| 493 | 1133.85 | 1135.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.61(dd, J=6.6, 2.4Hz, 1H)、0.77(dd, J=6.6, 2.4Hz, 1H)、0.88(d, J=6.4Hz, 2H)、1.03(d, J=6.4Hz, 2H)、1.86~2.01(m, 2H)、2.03~2.11(m, 1H)、2.17(s, 3H)、2.19~2.27(m, 1H)、2.28~2.39(m, 1H)、2.42~2.47(m, 3H)、2.76~2.91(m, 5H)、3.02~3.18(m, 3H)、3.52~3.59(m, 2H)、3.65~4.01(m, 16H)、4.15(br d, J=4.8Hz, 1H)、4.36~4.42(m, 2H)、4.54~4.64(m, 4H)、5.83~5.99(m, 1H)、7.02(d, J=2.0Hz, 1H)、7.14~7.21(m, 1H)、7.22~7.28(m, 2H)、7.32~7.50(m, 5H)、7.71~7.82(m, 2H)、8.81~8.87(m, 1H)。 | カスタム<br>3 | 1133.74 |

30

40

【 3 3 8 0 】

【表 1 1 - 5 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |           |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------|
| 494 | 1133.83 | 1135.83 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 0.82~0.88(m, 3H)、1.02(dd, J=6.0、2.02Hz、3H)、1.92~2.04(m, 2H)、2.05~2.13(m, 1H)、2.17(s, 3H)、2.19~2.27(m, 1H)、2.29~2.41(m, 1H)、2.41~2.49(m, 3H)、2.75~2.95(m, 5H)、3.01~3.21(m, 3H)、3.60~3.64(m, 2H)、3.65~4.06(m, 16H)、4.22(br d, J=5.2Hz、1H)、4.38~4.45(m, 1H)、4.46~4.54(m, 2H)、4.58(s, 4H)、5.96(s, 1H)、6.98~7.07(m, 1H)、7.14~7.22(m, 1H)、7.22~7.30(m, 2H)、7.34~7.49(m, 5H)、7.74(d, J=8.0Hz、1H)、7.78~7.84(m, 1H)、8.80~8.90(m, 1H)。                                                         | カスタム<br>3 | 1133.74 |
| 495 | 1147.85 | 1149.85 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 0.57~0.65(m, 1H)、0.76(d, J=6.4Hz、1H)、0.85~0.92(m, 2H)、1.03(d, J=6.4Hz、2H)、1.54~1.79(m, 4H)、2.01~2.10(m, 1H)、2.14(s, 3H)、2.19~2.27(m, 1H)、2.27~2.38(m, 1H)、2.40~2.47(m, 3H)、2.76~2.93(m, 5H)、2.99~3.16(m, 3H)、3.42~3.49(m, 2H)、3.63~3.81(m, 12H)、3.84~4.15(m, 6H)、4.34~4.42(m, 2H)、4.47(br s, 1H)、4.54~4.69(m, 2H)、5.84~5.98(m, 1H)、6.97~7.05(m, 1H)、7.10~7.19(m, 1H)、7.23(br d, J=2.4Hz、2H)、7.30~7.40(m, 4H)、7.41~7.50(m, 1H)、7.72(d, J=8.4Hz、1H)、7.75~7.80(m, 1H)、8.79~8.89(m, 1H)。 | カスタム<br>3 | 1147.76 |
| 496 | 1147.86 | 1149.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 0.82~0.90(m, 3H)、1.02(br d, J=6.0Hz、3H)、1.58~1.87(m, 4H)、1.99~2.13(m, 1H)、2.17(s, 3H)、2.19~2.27(m, 1H)、2.30~2.41(m, 1H)、2.42(br d, J=1.2Hz、3H)、2.72~2.97(m, 5H)、3.07~3.16(m, 2H)、3.47~3.55(m, 2H)、3.59~3.86(m, 12H)、3.87~4.20(m, 6H)、4.45~4.49(m, 1H)、4.57~4.60(m, 5H)、5.86~6.09(m, 1H)、6.95~7.07(m, 1H)、7.11~7.22(m, 1H)、7.23~7.32(m, 2H)、7.34~7.51(m, 5H)、7.73(d, J=8.4Hz、1H) 7.78~7.84(m, 1H)、8.81~8.90(m, 1H)。                                                                   | カスタム<br>3 | 1147.76 |

10

20

【 3 3 8 1 】

【表 1 1 - 6 0】

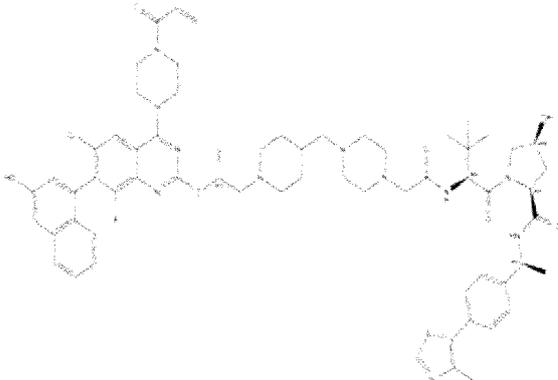
|     |           |           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |      |         |
|-----|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|
| 497 | 1210.9388 | 1212.9395 | <sup>1</sup> H NMR(400Hz、メタノール-d <sub>4</sub> ) $\delta$ ppm 8.83(s, 1H)、7.97(s, 1H)、7.73(d, J=8Hz、1H)、7.38(m, 5H)、7.24~7.14(m, 3H)、7.02(s, 1H)、6.78(dd, J=16、12Hz、1H)、6.25(d, J=12Hz、1H)、5.78(d, J=12Hz、1H)、4.97(m, 1H)、4.64(s, 1H)、4.45~4.40(m, 4H)、4.00~3.80(m, 8H)、3.65~3.54(m, 14H)、2.76~2.63(m, 5H)、2.44(s, 3H)、2.31(s, 3H)、2.16(m, 1H)、2.20~1.87(m, 3H)、1.47(d, J=8Hz、3H)、1.00(s, 9H)。 | カスタム | 1210.86 |
|-----|-----------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|---------|

30

【 3 3 8 2 】

## 【表 1 2 - 1】

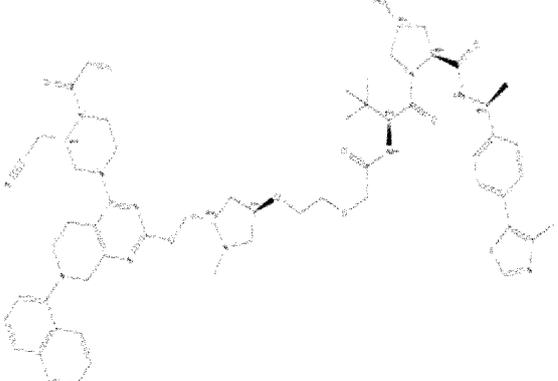
表 1 2. スキーム 1 7 ~ 2 4 によって調製された化合物

| 実施例番号 | 構造                                                                                | 化合物名                                                                                                                                                                                                              | 合成スキーム |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| 498   |  | (2S,4S)-1-((2S)-2-(2-(4-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 11     |

10

## 【 3 3 8 3 】

## 【表 1 2 - 2】

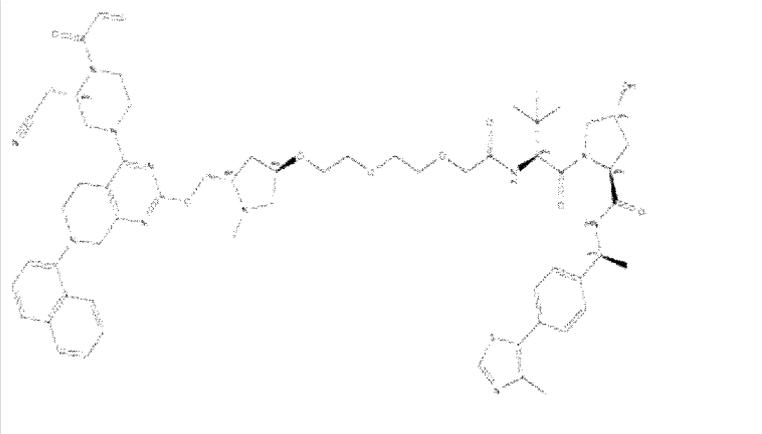
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 499 |  | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 17 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

## 【 3 3 8 4 】

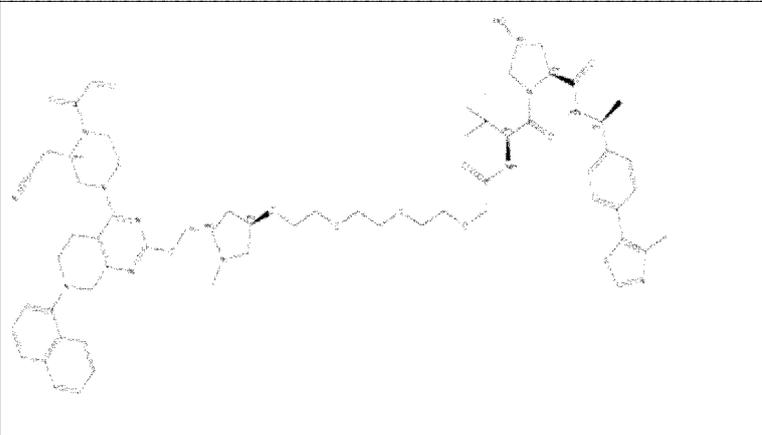
【表 1 2 - 3】

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 500 |  A complex chemical structure featuring a central chain of rings including a piperazine, a pyridine, a tetrahydropyridine, and a piperidine, connected by various linkers. It has multiple substituents including a naphthalene ring, a phenyl ring, and a methyl group. | (2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 17 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 3 8 5】

【表 1 2 - 4】

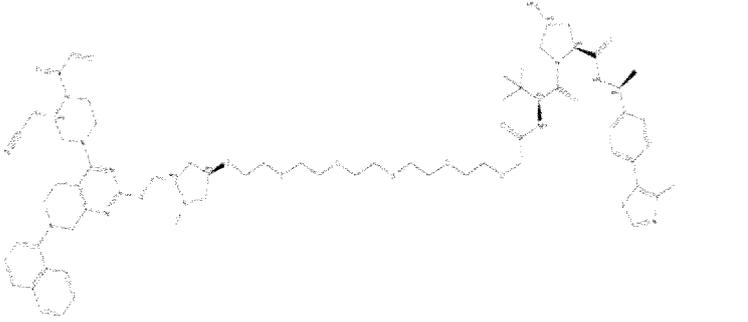
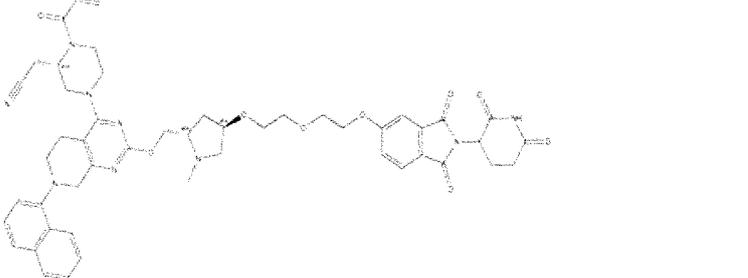
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 501 |  A complex chemical structure similar to compound 500, but with a different central ring arrangement and substituents, including a naphthalene ring, a phenyl ring, and a methyl group. | (2S,4R)-1-((S)-14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 17 |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 3 8 6】

【表 1 2 - 5】

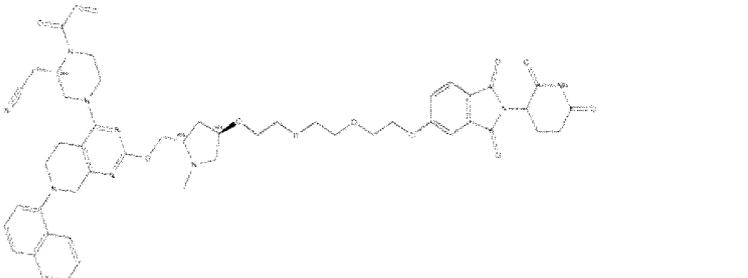
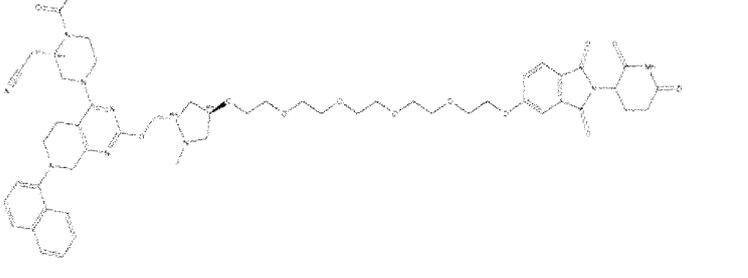
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 502 |  | (2S,4R)-1-((S)-20-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-2-(tert-ブチル)-4-オキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 17 |
| 503 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル                                                                          | 18 |

10

20

【 3 3 8 7 】

【表 1 2 - 6】

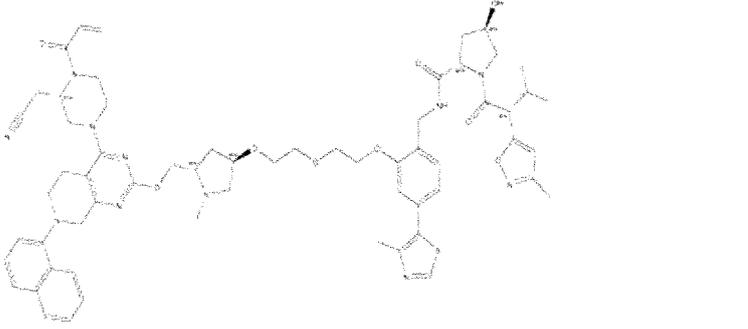
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 504 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル            | 18 |
| 505 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキサソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル | 18 |

30

40

【 3 3 8 8 】

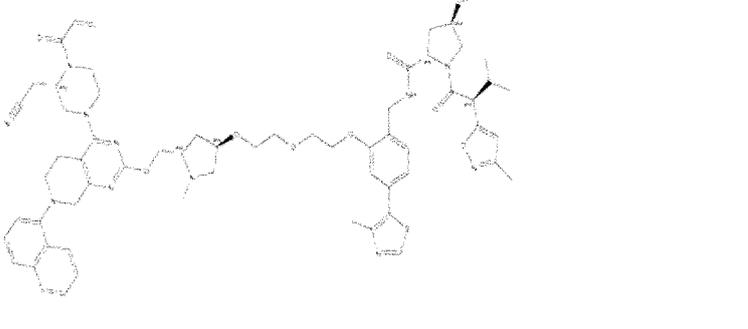
【表 1 2 - 7】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 506 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアンメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 3 8 9 】

【表 1 2 - 8】

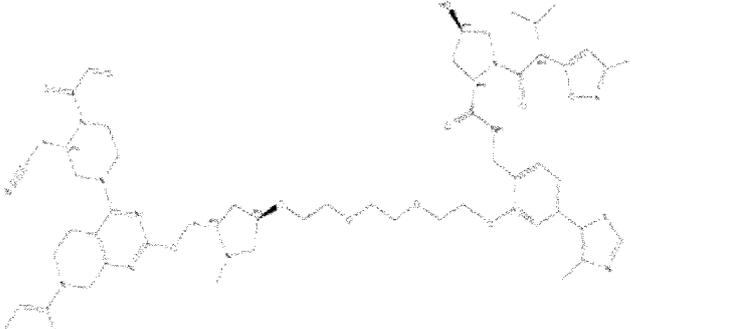
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 507 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアンメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 3 9 0 】

【表 1 2 - 9】

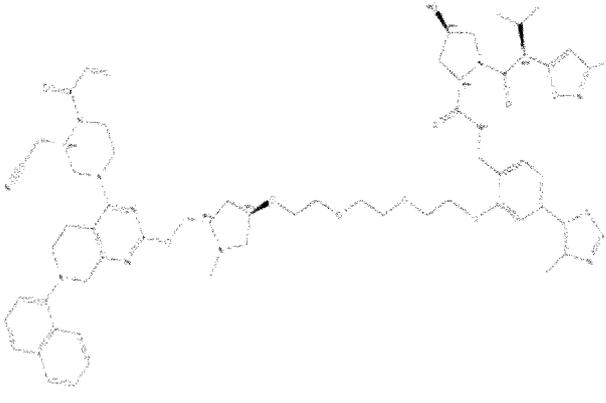
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 508 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアンメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

50

【 3 3 9 1 】

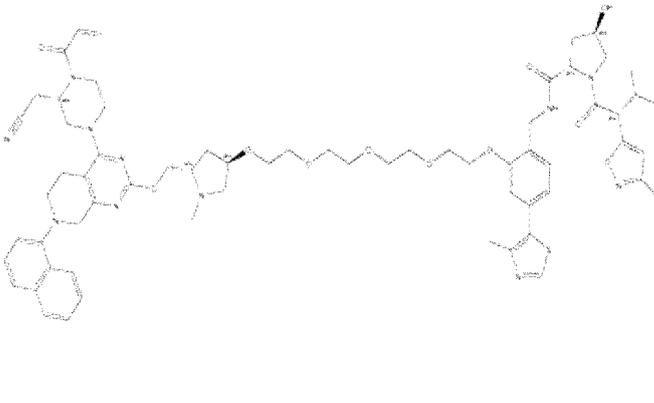
【 表 1 2 - 1 0 】

|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 509 |  <p>The chemical structure of compound 509 is a complex molecule. It features a central chain of four piperazine rings connected by amide bonds. This central chain is substituted with various groups: a 4-(4-(S)-4-acryloyl-3-(4-(naphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)oxy)methyl-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxyethyl ethoxyethyl ethoxyethyl group, a 4-(4-methylchazone-5-yl)benzyl-4-hydroxy-1-((S)-3-methyl-2-(3-methylisoxazone-5-yl)butanoyl)pyrrolidin-2-carboxamide group, and a 4-(4-(naphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)oxyethyl ethoxyethyl ethoxyethyl group.</p> | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 19 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 3 9 2 】

【 表 1 2 - 1 1 】

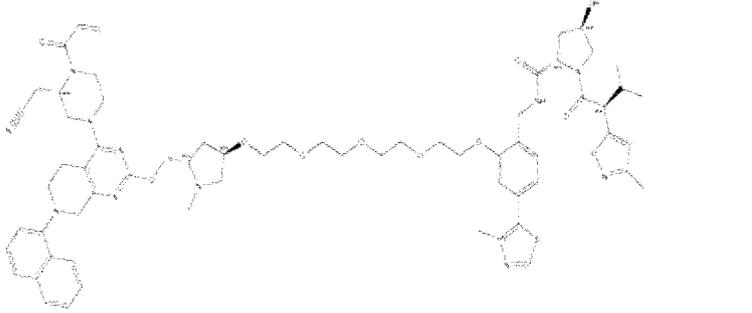
|     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 510 |  <p>The chemical structure of compound 510 is similar to compound 509, but with a different stereochemistry at the chiral center of the pyrrolidine ring. It features a central chain of four piperazine rings connected by amide bonds. The substituents are: a 4-(4-(S)-4-acryloyl-3-(4-(naphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)oxy)methyl-1-methylpyrrolidin-3-yl)oxyethyl ethoxyethyl ethoxyethyl group, a 4-(4-methylchazone-5-yl)benzyl-4-hydroxy-1-((R)-3-methyl-2-(3-methylisoxazone-5-yl)butanoyl)pyrrolidin-2-carboxamide group, and a 4-(4-(naphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-2H-pyridin-2-yl)oxyethyl ethoxyethyl ethoxyethyl group.</p> | (2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 19 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 3 9 3 】

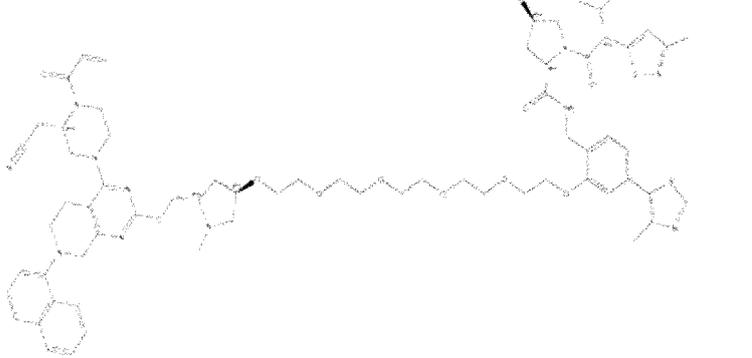
## 【表 1 2 - 1 2】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 511 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-(2-(2-(2-((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)プタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

## 【 3 3 9 4】

## 【表 1 2 - 1 3】

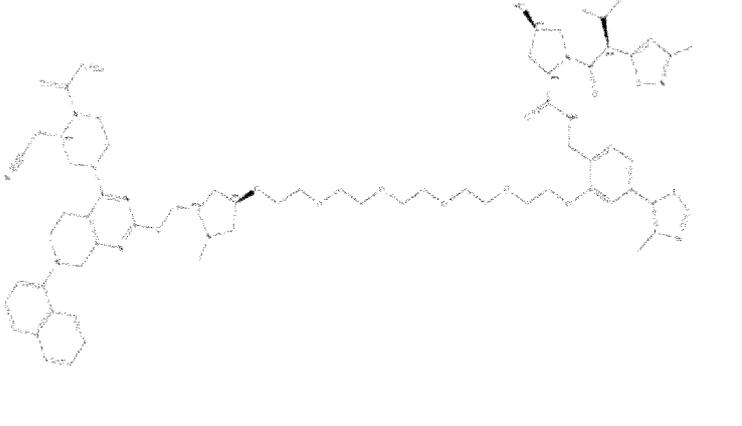
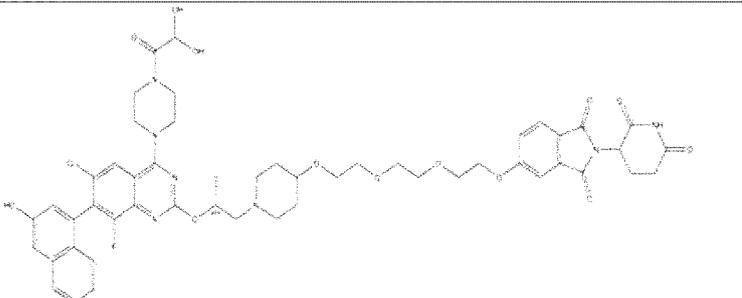
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 512 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((14-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)プタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

## 【 3 3 9 5】

【表 1 2 - 1 4】

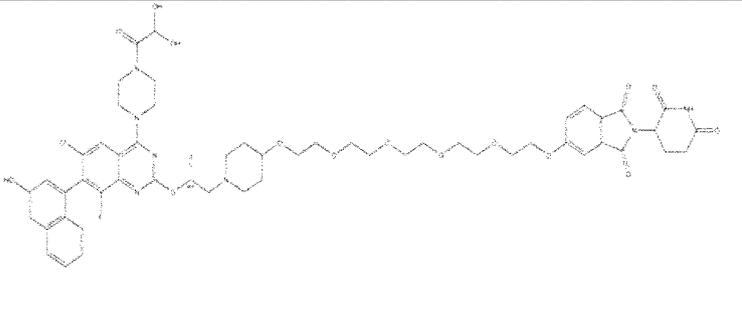
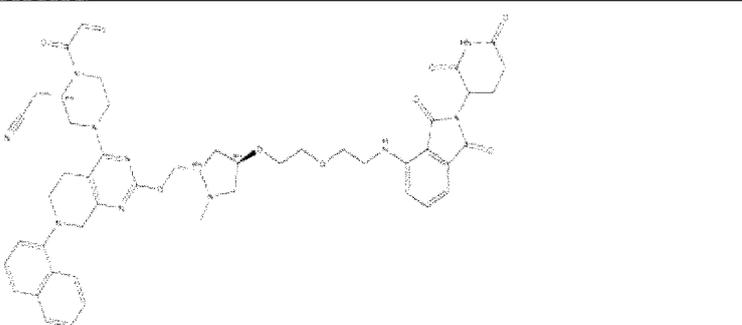
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 513 |  | <p>(2S,4R)-N-(2-((14-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 19 |
| 514 |  | <p>5-(2-(2-(2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン</p>                                                                                        | 12 |

10

20

【 3 3 9 6 】

【表 1 2 - 1 5】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 515 |  | <p>5-((14-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン</p>  | 12 |
| 516 |  | <p>2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル</p> | 20 |

30

40

【 3 3 9 7 】

【表 1 2 - 1 6】

|     |  |                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 517 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル      | 20 |
| 518 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル | 20 |

10

20

【 3 3 9 8】

【表 1 2 - 1 7】

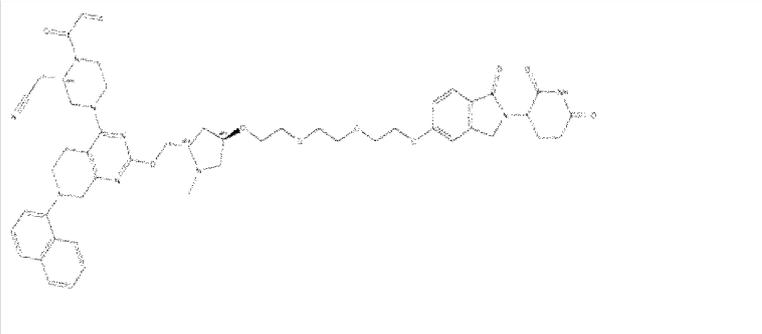
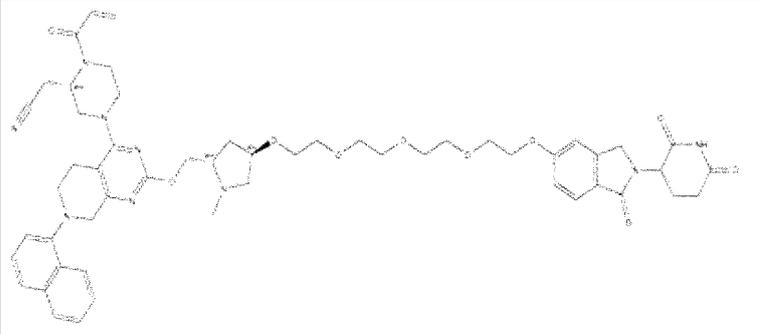
|     |  |                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 519 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(((14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル | 20 |
| 520 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル                   | 21 |

30

40

【 3 3 9 9】

【表 1 2 - 1 8】

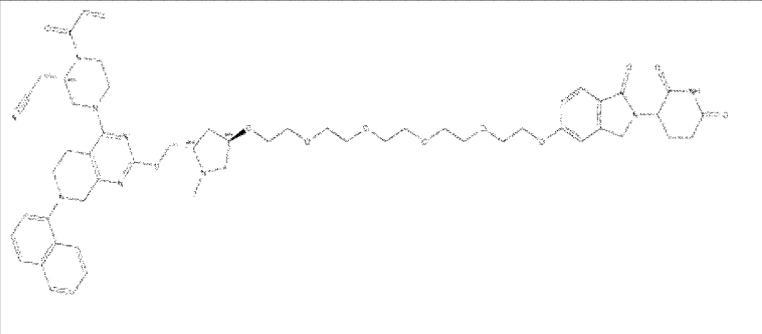
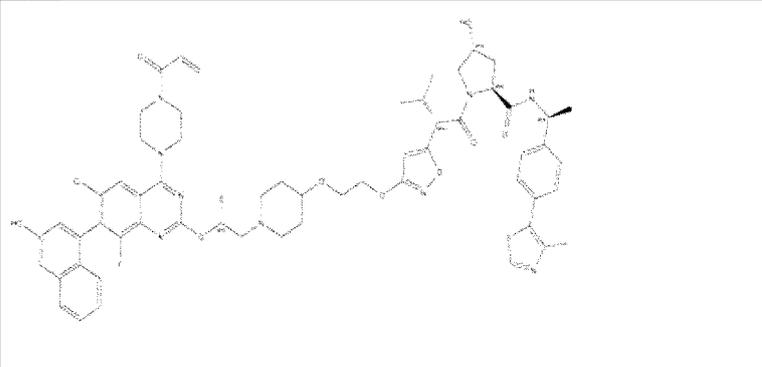
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 521 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル      | 21 |
| 522 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル | 21 |

10

20

【 3 4 0 0】

【表 1 2 - 1 9】

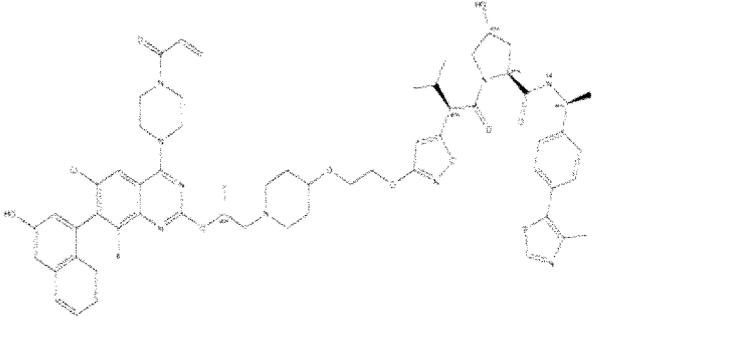
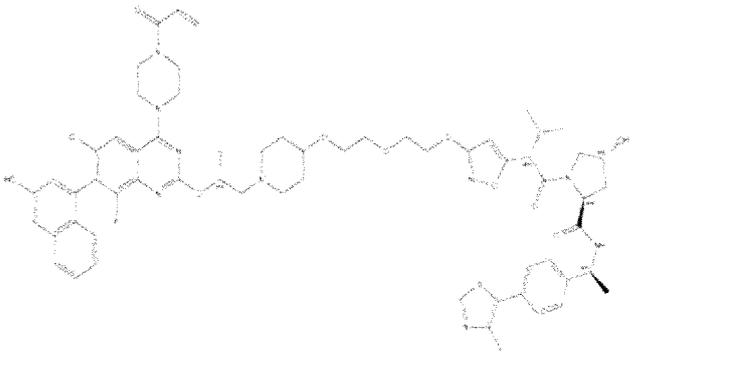
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 523 |  | 2-((2S)-1-アクリロイル-4-(2-(((2S,4R)-4-(14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル                  | 21 |
| 524 |  | (2S,4R)-1-(2S)-2-(3-(2-((1-(2R)-2-(4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド | 9  |

30

40

【 3 4 0 1】

## 【表 1 2 - 2 0】

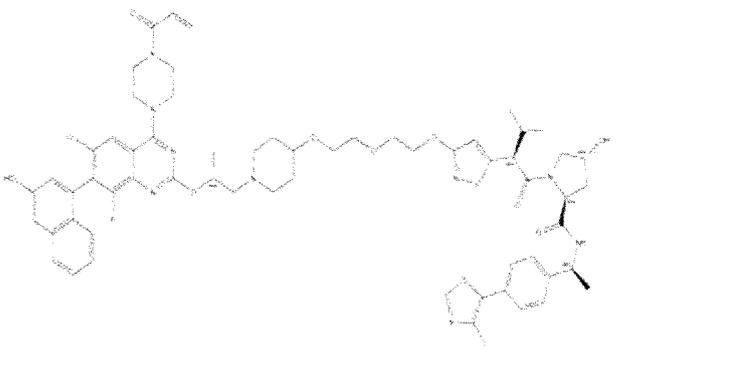
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 525 |   | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p>      | 9 |
| 526 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |

10

20

## 【 3 4 0 2】

## 【表 1 2 - 2 1】

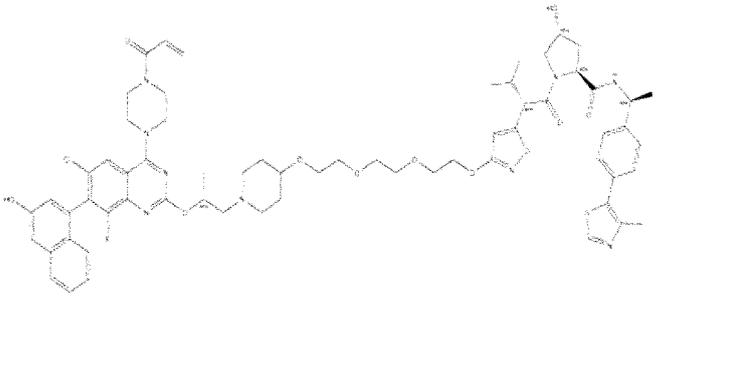
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 527 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

30

40

## 【 3 4 0 3】

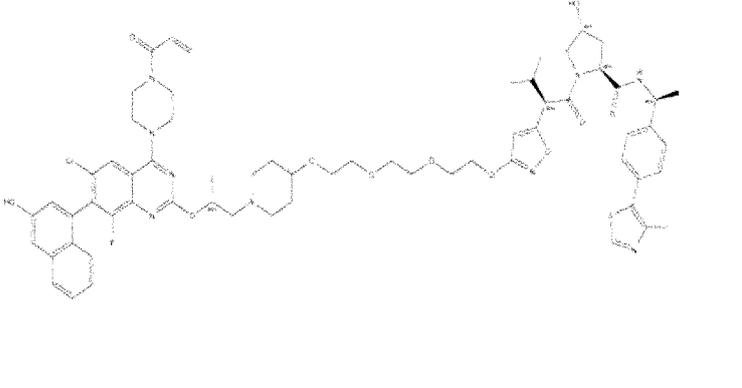
## 【表 1 2 - 2 2】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 528 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

## 【 3 4 0 4】

## 【表 1 2 - 2 3】

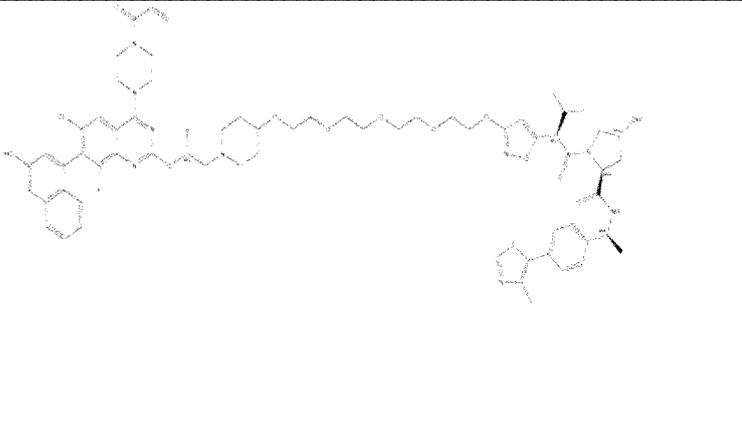
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 529 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

## 【 3 4 0 5】

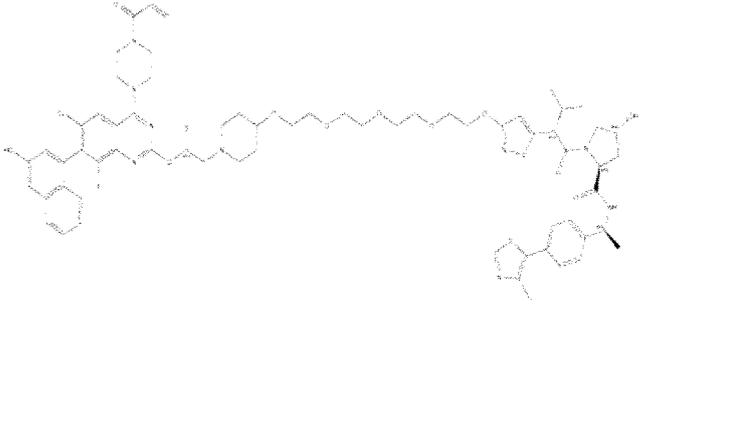
## 【表 1 2 - 2 4】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                       |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 530 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

## 【 3 4 0 6】

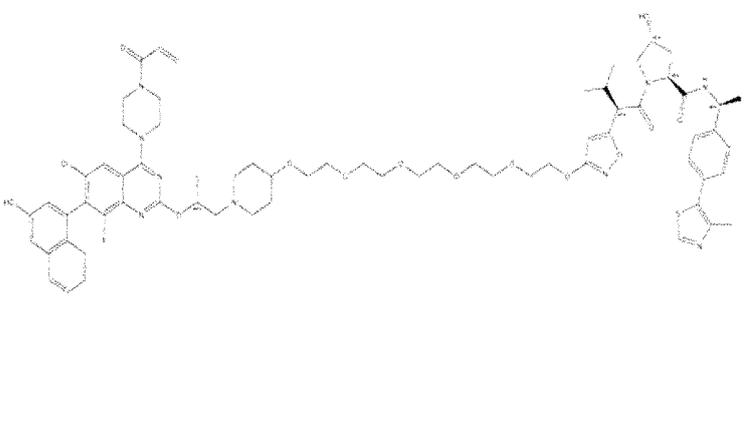
【表 1 2 - 2 5】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                            |   |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 531 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルプタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

10

【 3 4 0 7】

【表 1 2 - 2 6】

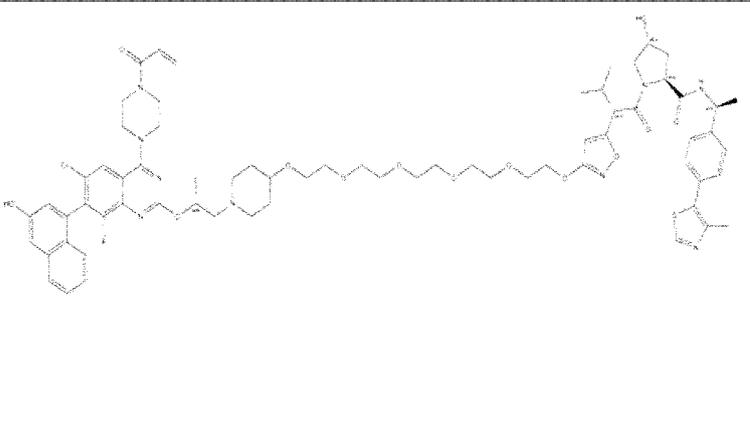
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 532 |  | <p>(2S,4R)-1-((2R)-2-(3-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルプタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

20

30

【 3 4 0 8】

【表 1 2 - 2 7】

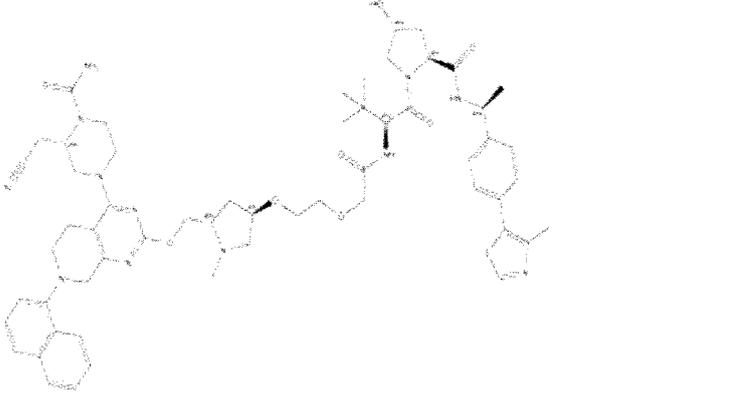
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                               |   |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 533 |  | <p>(2S,4R)-1-((2S)-2-(3-((14-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)イソキサゾール-5-イル)-3-メチルプタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 9 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

40

50

【 3 4 0 9 】

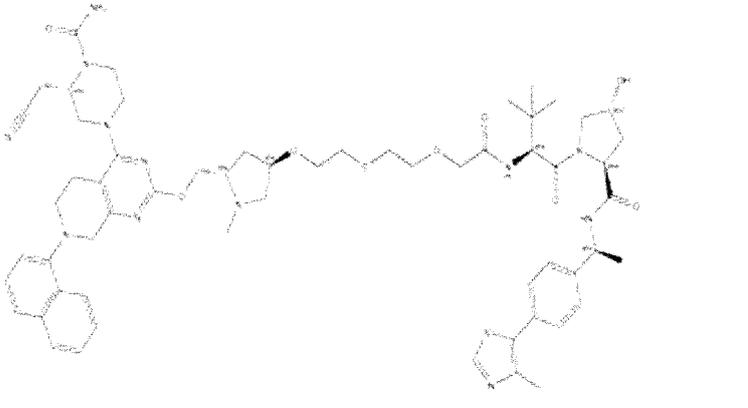
【 表 1 2 - 2 8 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 534 |  | (S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(((S)-1-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 17 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 4 1 0 】

【 表 1 2 - 2 9 】

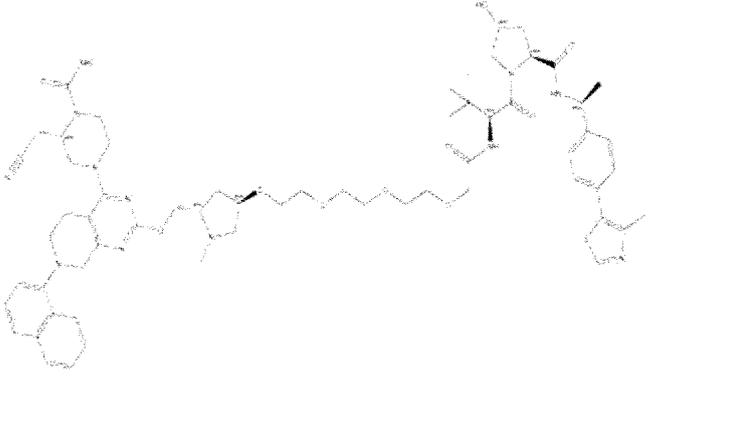
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 535 |  | (S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((S)-1-(2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 17 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 4 1 1 】

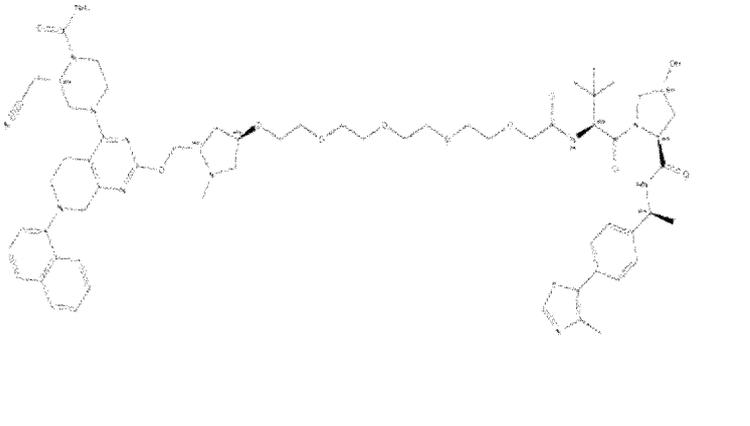
## 【表 1 2 - 3 0】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 536 |  | <p>(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-13-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-14,14-ジメチル-11-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザペンタデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 17 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

## 【 3 4 1 2】

## 【表 1 2 - 3 1】

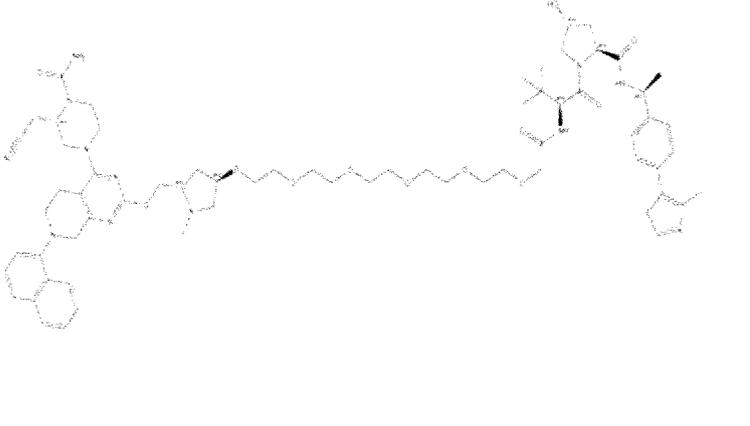
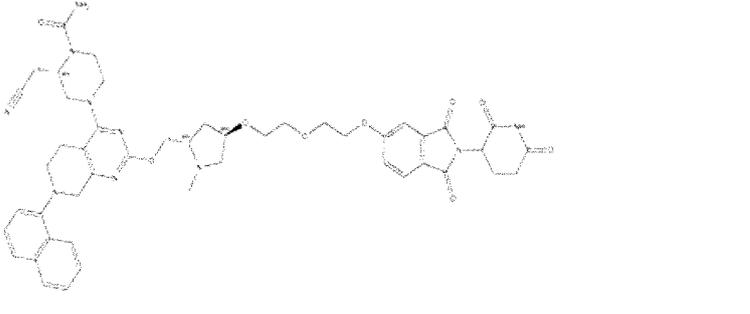
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 537 |  | <p>(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-16-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-17,17-ジメチル-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-15-アザオクタデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 17 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

## 【 3 4 1 3】

【表 1 2 - 3 2】

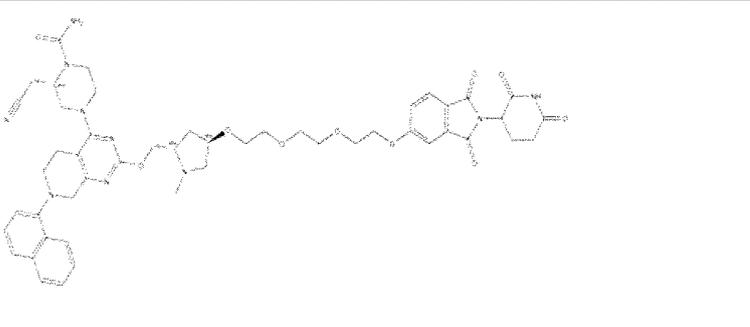
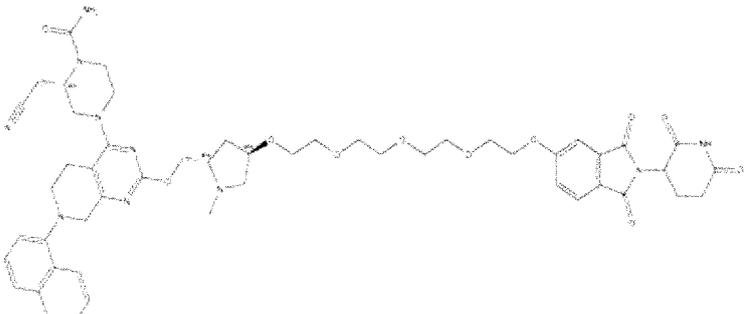
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 538 |   | (S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(((S)-19-((2S,4R)-4-ヒドロキシ-2-(((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-20,20-ジメチル-17-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18-アザヘニコシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 17 |
| 539 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                                                                       | 18 |

10

20

【 3 4 1 4 】

【表 1 2 - 3 3】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 540 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド      | 18 |
| 541 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 18 |

30

40

【 3 4 1 5 】

【表 1 2 - 3 4】

|     |  |                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 542 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 18 |
| 543 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                 | 20 |

10

20

【 3 4 1 6】

【表 1 2 - 3 5】

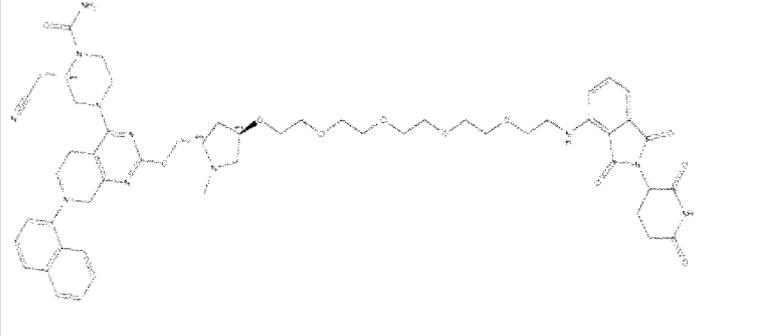
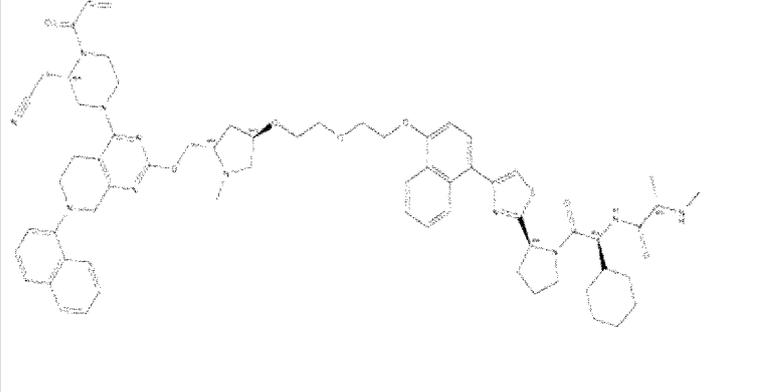
|     |  |                                                                                                                                                                                                             |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 544 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド         | 20 |
| 545 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 20 |

30

40

【 3 4 1 7】

【表 1 2 - 3 6】

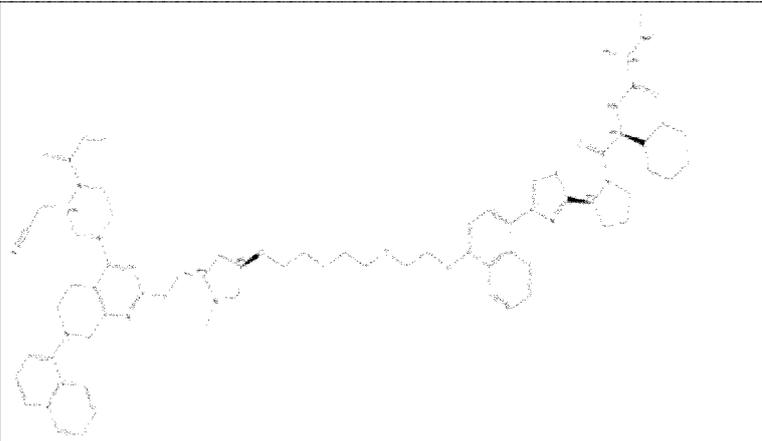
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 546 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-((14-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド                                         | 20 |
| 547 |  | (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド | 22 |

10

20

【 3 4 1 8】

【表 1 2 - 3 7】

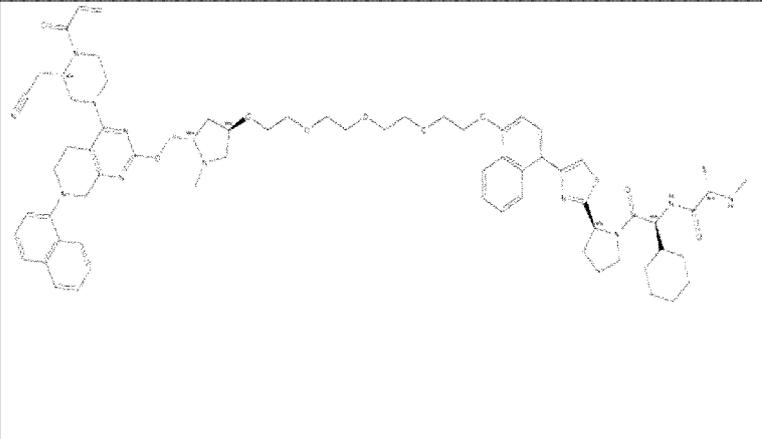
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 548 |  | (S)-N-((S)-2-((S)-2-(4-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド | 22 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

30

40

【 3 4 1 9】

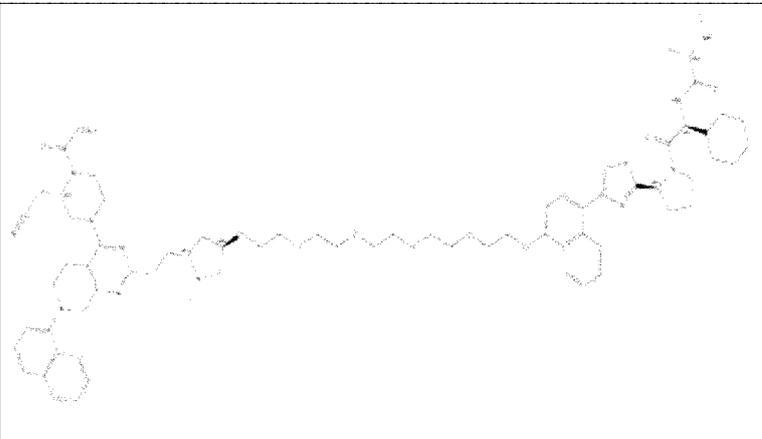
【表 1 2 - 3 8】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 549 |  | <p>(S)-N-((S)-2-(4-(4-(2-(2-(2-((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 22 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 4 2 0】

【表 1 2 - 3 9】

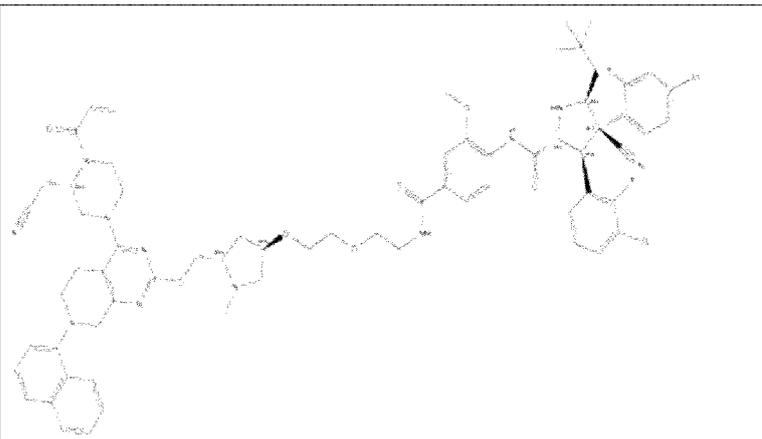
|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 550 |  | <p>(S)-N-((S)-2-(4-(4-(14-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ナフタレン-1-イル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-シクロヘキシル-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド</p> | 22 |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 4 2 1】

【表 1 2 - 4 0】

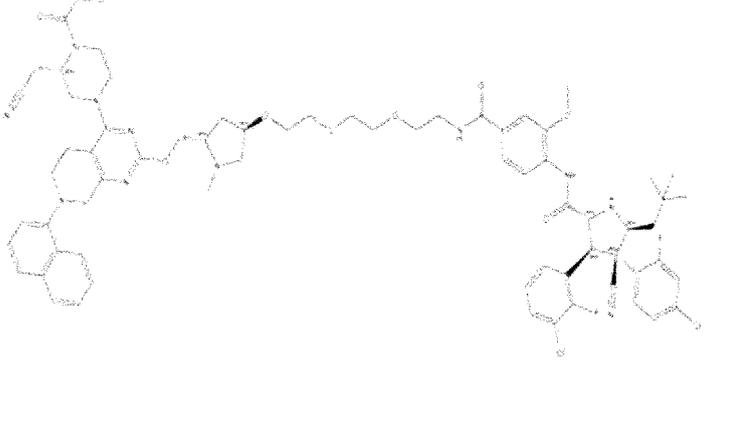
|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 551 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-(2-(2-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 23 |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

40

50

【 3 4 2 2 】

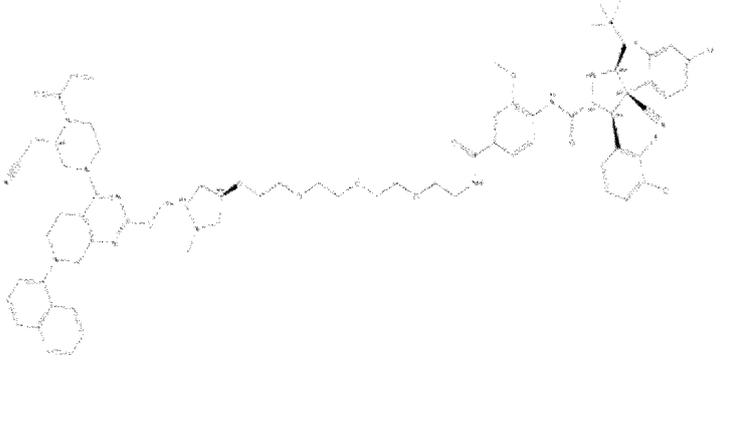
【 表 1 2 - 4 1 】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 552 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 23 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 4 2 3 】

【 表 1 2 - 4 2 】

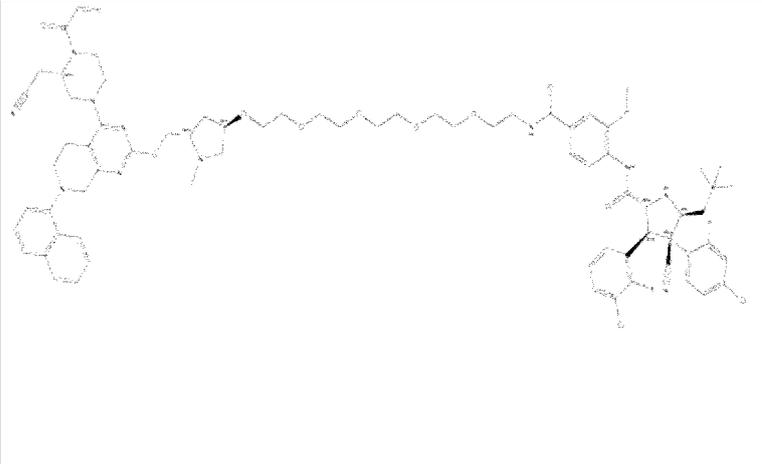
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 553 |  | <p>(2R,3S,4R,5S)-N-(4-((2-(2-((3R,5S)-5-(((4-((S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド</p> | 23 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

【 3 4 2 4 】

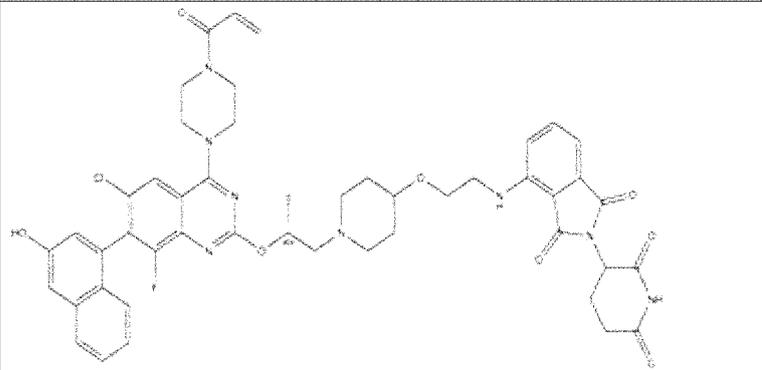
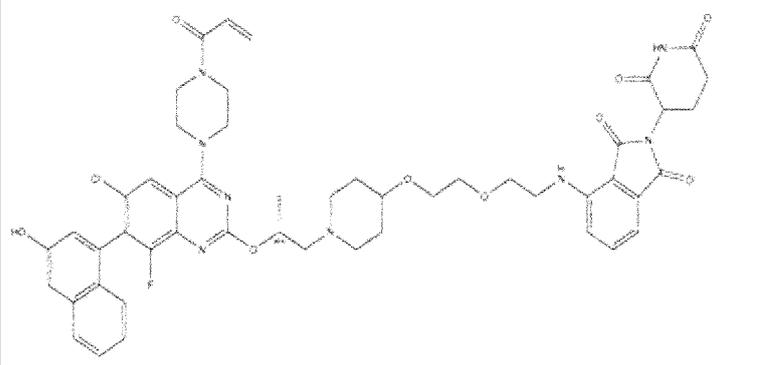
【表 1 2 - 4 3】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 554 |  | (2R,3S,4R,5S)-N-(4-((14-(((3R,5S)-5-(((4-(S)-4-アクリロイル-3-(シアノメチル)ピペラジン-1-イル)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)オキシ)メチル)-1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)カルバモイル)-2-メトキシフェニル)-3-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-シアノ-5-ネオペンチルピロリジン-2-カルボキサミド | 23 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

【 3 4 2 5】

【表 1 2 - 4 4】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                         |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 555 |   | 4-((2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン          | 12 |
| 556 |  | 4-((2-((2-((1-((2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

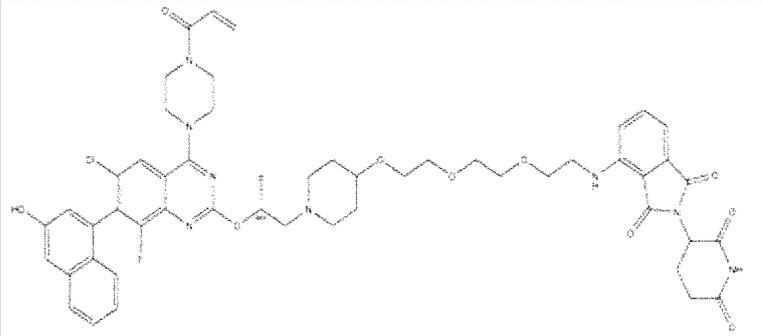
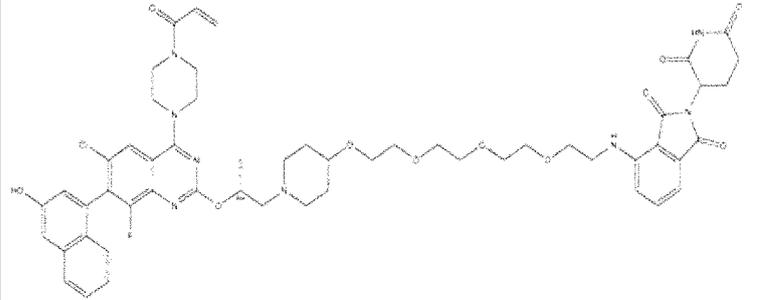
20

30

【 3 4 2 6】

40

【表 1 2 - 4 5】

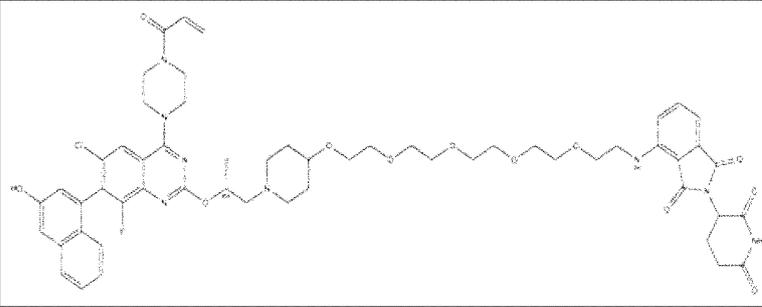
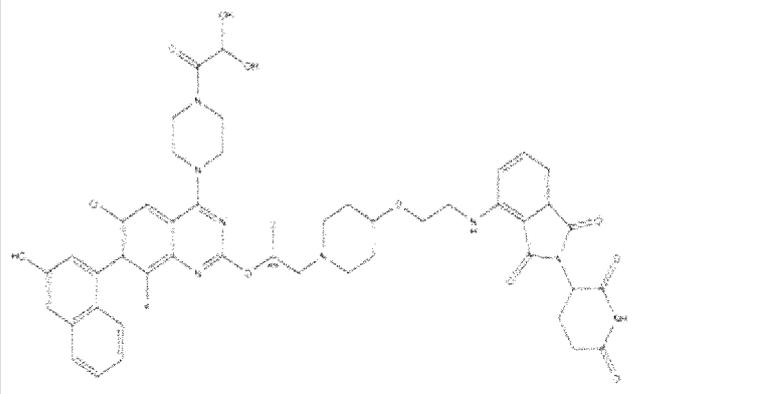
|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 557 |  | 4-((2-(2-(2-(1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン    | 12 |
| 558 |  | 4-((2-(2-(2-(2-(1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

10

20

【 3 4 2 7 】

【表 1 2 - 4 6】

|     |                                                                                      |                                                                                                                                                                                   |    |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 559 |  | 4-((14-((1-(2R)-2-((4-(4-アクリロイルピペラジン-1-イル)-6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |
| 560 |  | 4-((2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン           | 12 |

30

40

【 3 4 2 8 】

【表 1 2 - 4 7】

|     |  |                                                                                                                                                                                        |    |
|-----|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 561 |  | 4-((2-(2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン        | 12 |
| 562 |  | 4-((2-(2-2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |

10

20

【 3 4 2 9 】

【表 1 2 - 4 8】

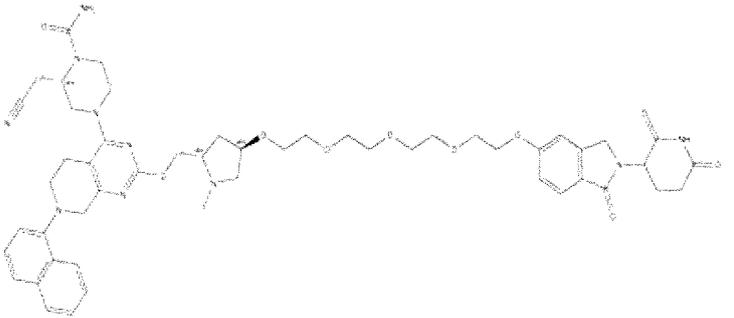
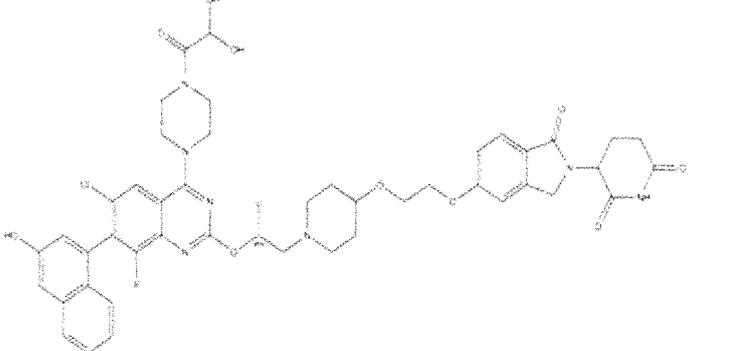
|     |  |                                                                                                                                                                                               |    |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 563 |  | 4-((2-(2-2-2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン | 12 |
| 564 |  | 4-((14-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン   | 12 |

30

40

【 3 4 3 0 】

【表 1 2 - 4 9】

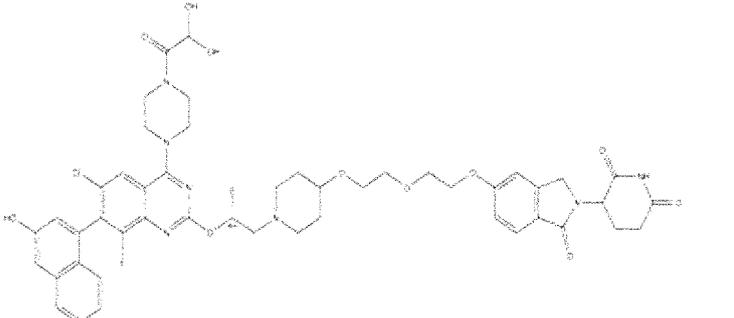
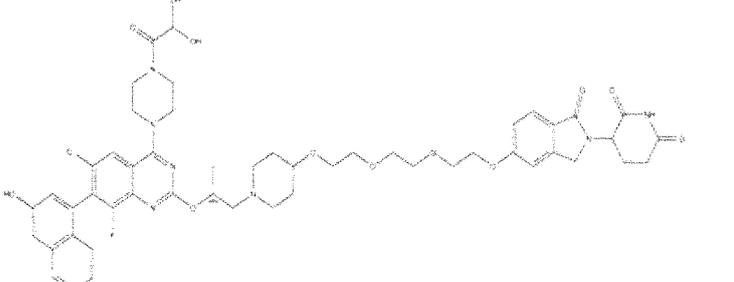
|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                      |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 565 |  | (2S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 21 |
| 566 |  | 3-(5-(2-(2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン                                  | 12 |

10

20

【 3 4 3 1】

【表 1 2 - 5 0】

|     |                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 567 |  | 3-(5-(2-(2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン        | 12 |
| 568 |  | 3-(5-(2-(2-2-((1-(2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン | 12 |

30

40

【 3 4 3 2】

【表 1 2 - 5 1】

|     |  |                                                                                                                                                                                           |    |
|-----|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 569 |  | 3-(5-(2-(2-(2-(2-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン | 12 |
| 570 |  | 3-(5-((14-((1-((2R)-2-((6-クロロ-4-(4-(2,2-ジヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル)-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシナフタレン-1-イル)キナゾリン-2-イル)オキシ)プロピル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン | 12 |

10

20

【 3 4 3 3 】

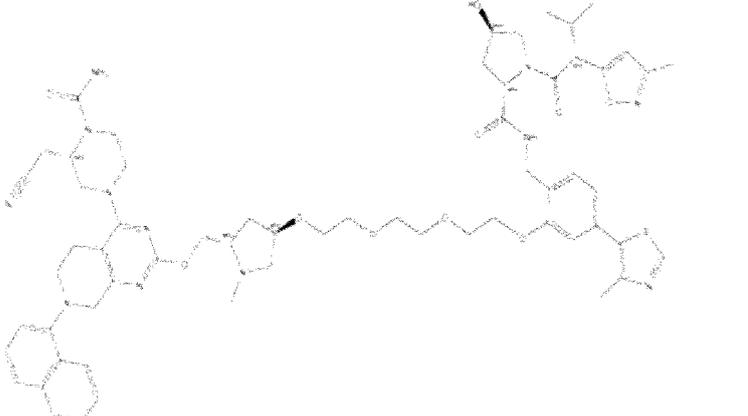
【表 1 2 - 5 2】

|     |  |                                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 571 |  | (S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド | 19 |
|-----|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

30

【 3 4 3 4 】

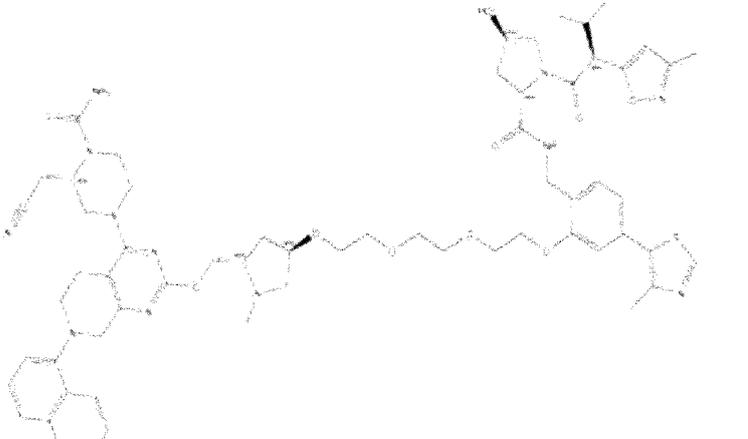
## 【表 1 2 - 5 3】

|     |                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 572 |  | <p>(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((R)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

10

## 【 3 4 3 5】

## 【表 1 2 - 5 4】

|     |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 573 |  | <p>(S)-2-(シアノメチル)-4-(2-(((2S,4R)-4-(2-(2-(2-(((2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)メチル)-5-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェノキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-1-カルボキサミド</p> | 19 |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

20

30

## 【 3 4 3 6】

## 【表 1 3 - 1】

表 1 3. 表 1 2 の化合物のデータ

| 実施例番号 | MH+(1)  | MH+(2)  | NMR 転写産物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 合成スキーム | Mol 重量  |
|-------|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| 498   | 1186.71 | 1188.71 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.17~9.95(m, 1H), 8.98(s, 1H), 8.39(d, J=7.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81(d, J=8.3Hz, 1H), 7.69~7.62(m, 1H), 7.46~7.42(m, 3H), 7.40~7.36(m, 2H), 7.29(d, J=2.1Hz, 1H), 7.26~7.17(m, 2H), 7.09~7.05(m, 1H), 6.83(dd, J=10.4, 16.6Hz, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.78~5.71(m, 1H), 5.52~5.23(m, 2H), 4.91(t, J=6.9Hz, 1H), 4.43(d, J=9.3Hz, 1H), 4.33(dd, J=6.8, 8.4Hz, 1H), 4.24~4.15(m, 1H), 4.02~3.70(m, 12H), 3.03~2.79(m, 5H), 2.45(s, 7H), 2.10~1.86(m, 5H), 1.65~1.51(m, 3H), 1.42~1.25(m, 8H), 0.96~0.89(m, 12H)。                                                                    | 11     | 1186.87 |
| 499   | 1096.69 |         | <sup>1</sup> H-NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.44(d, J=4.0Hz, 1H), 8.36(s, 2H), 8.22~8.15(m, 1H), 7.96~7.90(m, 1H), 7.64(d, J=4.0Hz, 1H), 7.56~7.51(m, 2H), 7.48~7.41(m, 3H), 7.38~7.33(m, 3H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 6.98~6.77(m, 1H), 6.25~6.14(m, 1H), 5.83~5.73(m, 1H), 4.92~4.87(m, 1H), 4.54(d, J=9.6Hz, 1H), 4.48~4.41(m, 2H), 4.31~4.27(m, 2H), 4.16~4.12(m, 3H), 4.05~4.00(m, 3H), 3.96(s, 2H), 3.62~3.46(m, 6H), 3.23~3.17(m, 2H), 3.06~3.00(m, 2H), 2.96~2.91(m, 3H), 2.77~2.70(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.35~2.32(m, 3H), 2.28~2.23(m, 2H), 2.09~2.01(m, 2H), 1.96~1.88(m, 2H), 1.88~1.75(m, 3H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 17     | 1096.34 |

10

20

## 【 3 4 3 7 】

## 【表 1 3 - 2】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |         |
|-----|---------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 500 | 1140.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.44(br d, J=7.6Hz, 1H), 8.30(s, 1H), 8.22~8.14(m, 1H), 7.97~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.59~7.49(m, 2H), 7.48~7.39(m, 3H), 7.38~7.33(m, 2H), 7.22(d, J=7.2Hz, 1H), 6.88(br s, 1H), 6.20(br d, J=17.4Hz, 1H), 5.78(br d, J=11.6Hz, 1H), 5.06~4.63(m, 2H), 4.55(br d, J=9.5Hz, 1H), 4.45(br t, J=8.1Hz, 1H), 4.34~4.22(m, 2H), 4.17~4.09(m, 3H), 4.08~3.98(m, 3H), 3.98~3.91(m, 2H), 3.61(br d, J=3.1Hz, 2H), 3.58(br d, J=3.9Hz, 4H), 3.56~3.53(m, 1H), 3.54(br s, 2H), 3.53~3.48(m, 4H), 3.29(br dd, J=6.2, 9.5Hz, 2H), 3.24~3.17(m, 2H), 3.07~2.90(m, 4H), 2.78~2.63(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.19(br dd, J=6.0, 9.4Hz, 1H), 2.10~2.00(m, 1H), 1.92~1.72(m, 3H), 1.37(br d, J=7.0Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 17 | 1140.40 |
| 501 | 1184.75 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 8.98(s, 1H), 8.42(br d, J=8.4Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(br d, J=0.6Hz, 1H), 7.93(br d, J=5.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.2Hz, 1H), 7.54(br d, J=8.3Hz, 2H), 7.50~7.41(m, 3H), 7.37(br d, J=7.9Hz, 2H), 7.23(d, J=7.7Hz, 1H), 6.87(br s, 1H), 6.20(br d, J=16.4Hz, 1H), 5.78(br d, J=11.1Hz, 1H), 5.16~4.98(m, 1H), 4.91(br t, J=6.8Hz, 2H), 4.55(br d, J=9.8Hz, 1H), 4.45(br t, J=8.3Hz, 1H), 4.30~4.23(m, 2H), 4.16~4.10(m, 3H), 4.03(br d, J=16.9Hz, 4H), 3.98~3.91(m, 3H), 3.60(br d, J=7.3Hz, 4H), 3.55(br s, 6H), 3.50(br d, J=10.3Hz, 10H), 2.96(br d, J=18.8Hz, 3H), 2.73(br s, 1H), 2.45(s, 3H), 2.22~2.15(m, 2H), 2.10~1.99(m, 2H), 1.94~1.74(m, 4H), 1.38(br d, J=6.7Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。                                           | 17 | 1184.45 |

30

40

## 【 3 4 3 8 】

【表 1 3 - 3】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |         |
|-----|---------|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 502 | 1272.83 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ9.18(s, 1H), 8.26~8.24(m, 1H), 7.91~7.88(m, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55~7.39(m, 7H), 7.24(d, J=7.2Hz, 1H), 6.95~6.75(m, 1H), 6.33(d, J=16.4Hz, 1H), 5.87(d, J=10.4Hz, 1H), 5.06~5.01(m, 2H), 4.85~4.78(m, 2H), 4.69(s, 1H), 4.61~4.50(m, 2H), 4.45~4.37(m, 2H), 4.32(s, 2H), 4.26~4.15(m, 2H), 4.11~4.02(m, 2H), 3.96~3.80(m, 2H), 3.85~3.60(m, 24H), 3.54~3.35(m, 4H), 3.19(s, 3H), 3.15~2.90(m, 4H), 2.61~2.53(m, 1H), 2.52, 2.51(s, 3H), 2.25~2.15(m, 2H), 2.00~1.92(m, 1H), 1.58, 1.51(d, J=7.2Hz, 3H), 1.06, 1.04(s, 9H)。 | 17 | 1272.56 |
| 503 | 912.52  |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO)δ11.09(s, 1H), 8.19~8.17(m, 1H), 7.93~7.91(m, 1H), 7.83(d, J=8.0Hz, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55~7.52(m, 2H), 7.48~7.44(m, 2H), 7.38(dd, J=8.0Hz, J=2.4Hz, 1H), 7.23(d, J=7.6Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.21~6.16(m, 1H), 5.79(dd, J=10.4Hz, J=2.4Hz, 1H), 5.13~5.08(m, 1H), 4.98~4.78(m, 1H), 4.32~4.23(m, 3H), 4.15~3.98(m, 6H), 3.80~3.78(m, 2H), 3.59~3.44(m, 5H), 3.28~3.19(m, 6H), 3.08~2.88(m, 6H), 2.70~2.67(m, 1H), 2.61~2.56(m, 1H), 2.32(s, 3H), 2.18~2.14(m, 1H), 2.05~2.03(m, 1H), 1.87~1.76(m, 2H)。                                   | 18 | 912.00  |
| 504 | 956.55  |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 8.37~8.06(m, 2H), 7.96~7.77(m, 2H), 7.63(br s, 1H), 7.58~7.42(m, 4H), 7.36(br s, 1H), 7.22(br s, 1H), 6.86(br s, 1H), 6.19(br d, J=17.0Hz, 1H), 5.78(br d, J=8.8Hz, 1H), 5.11(br d, J=7.9Hz, 1H), 5.03~4.71(m, 1H), 4.41(br s, 1H), 4.34~4.23(m, 3H), 4.13(br s, 4H), 4.02(br d, J=12.3Hz, 4H), 3.78(br s, 4H), 3.59(br s, 2H), 3.54(br s, 2H), 3.49(br s, 4H), 3.30~3.16(m, 1H), 3.06~2.86(m, 6H), 2.67(br s, 1H), 2.32(br s, 3H), 2.16(br s, 1H), 2.04(br s, 1H), 1.85(br s, 3H)。                             | 18 | 956.05  |

10

20

【 3 4 3 9】

【表 1 3 - 4】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |         |
|-----|---------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 505 | 1044.62 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.66(d, J=18.0Hz, 1H), 8.19~8.16(m, 1H), 7.88~7.85(m, 1H), 7.77(d, J=8.0Hz, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55~7.48(m, 2H), 7.44(t, J=8.0Hz, 1H), 7.37(d, J=2.0Hz, 1H), 7.23(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 7.15(d, J=7.6Hz, 1H), 6.70~6.50(m, 1H), 6.41(d, J=16.4Hz, 1H), 5.85(d, J=10.8Hz, 1H), 5.10~4.87(m, 3H), 4.80(d, J=10.8Hz, 1H), 4.60(d, J=8.4Hz, 1H), 4.40(s, 2H), 4.35~4.20(m, 4H), 4.15~3.95(m, 3H), 3.90(t, J=4.8Hz, 2H), 3.80~3.52(m, 17H), 3.50~3.30(m, 3H), 3.28~3.18(m, 1H), 3.13(s, 3H), 3.05~2.65(m, 7H), 2.44(dd, J=6.8, 14.4Hz, 1H), 2.26~2.10(m, 2H)。 | 18 | 1044.16 |
| 506 | 1136.69 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.98(s, 1H), 8.33~8.30(m, 1H), 8.19~8.17(m, 1H), 7.95~7.92(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.55~7.53(m, 2H), 7.47(t, J=7.6Hz, 1H), 7.32~7.21(m, 2H), 7.08~6.97(m, 2H), 6.87(s, 1H), 6.22~6.18(m, 2H), 5.81~5.78(m, 1H), 5.00~4.76(m, 1H), 4.62~4.59(m, 1H), 4.48~4.41(m, 3H), 4.33~4.08(m, 12H), 3.98~3.88(m, 1H), 3.85(d, J=8.4Hz, 1H), 3.83~3.71(m, 3H), 3.65~3.59(m, 6H), 3.55~3.44(m, 1H), 3.41~3.33(m, 1H), 3.31~3.14(m, 4H), 3.08~3.29(m, 7H), 2.46~2.44(m, 3H), 2.37~2.23(m, 2H), 2.21~2.13(m, 3H), 2.08~1.86(m, 2H), 1.00~0.55(m, 6H)。                    | 19 | 1136.37 |

30

40

【 3 4 4 0】

【表 1 3 - 5】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |         |
|-----|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 507 | 1136.69 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99(s, 1H), 8.65~8.37(m, 1H), 8.20~8.17(m, 1H), 7.95~7.93(m, 1H), 7.67(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56~7.54(m, 2H), 7.47(t, J=7.6Hz, 1H), 7.36(d, J=7.6Hz, 1H), 7.24~7.22(m, 1H), 7.06~7.00(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.23~6.18(m, 2H), 5.81~5.78(m, 1H), 4.99~4.78(m, 1H), 4.63~4.59(m, 1H), 4.48~4.17(m, 12H), 4.10~4.07(m, 3H), 3.96~3.92(m, 1H), 3.82~3.73(m, 5H), 3.67~3.55(m, 5H), 3.46~3.37(m, 2H), 3.30~3.17(m, 4H), 3.00~2.97(m, 7H), 2.48~2.44(m, 3H), 2.39~2.22(m, 2H), 2.21~2.13(m, 3H), 2.09~1.88(m, 2H), 0.97~0.93(m, 3H), 0.79~0.76(m, 3H)。                                                                                                                                                                                                                  | 19 | 1136.37 |
| 508 | 1180.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.75(t, J=5.9Hz, 1H), 8.32~8.25(m, 1H), 8.22~8.14(m, 1H), 7.96~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.3Hz, 1H), 7.58~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.32~7.19(m, 2H), 7.09~6.94(m, 2H), 6.87(br s, 1H), 6.25~6.14(m, 2H), 5.81~5.74(m, 1H), 5.17~4.69(m, 2H), 4.52~4.19(m, 6H), 4.19~4.15(m, 2H), 4.14~4.06(m, 3H), 4.02(br d, J=12.8Hz, 2H), 3.98~3.92(m, 1H), 3.86~3.71(m, 3H), 3.65~3.52(m, 6H), 3.52~3.47(m, 3H), 3.47~3.41(m, 2H), 3.26(br dd, J=6.3, 9.3Hz, 2H), 3.19(br s, 2H), 3.08~2.97(m, 2H), 2.94(br s, 1H), 2.73~2.68(m, 1H), 2.46~2.44(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26(br dd, J=6.8, 15.1Hz, 1H), 2.13(s, 4H), 2.09~1.99(m, 1H), 1.97~1.76(m, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 2.5H), 0.79(d, J=6.8Hz, 2.5H), 0.69(d, J=6.6Hz, 0.5H), 0.56(d, J=6.8Hz, 0.5H)。 | 19 | 1180.42 |

10

20

【 3 4 4 1 】

【表 1 3 - 6】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |         |
|-----|---------|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 509 | 1180.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.64~8.32(m, 1H), 8.23~8.13(m, 1H), 7.98~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.3Hz, 1H), 7.59~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.35(d, J=7.9Hz, 1H), 7.27~7.16(m, 1H), 7.10~6.96(m, 2H), 6.87(br s, 1H), 6.22~5.91(m, 2H), 5.83~5.74(m, 1H), 5.22~4.92(m, 2H), 4.86~4.64(m, 1H), 4.39(br t, J=7.8Hz, 1H), 4.35(br s, 1H), 4.29~4.21(m, 3H), 4.20~4.16(m, 2H), 4.13(s, 2H), 4.09(br dd, J=5.8, 10.9Hz, 1H), 4.04~3.94(m, 3H), 3.82~3.76(m, 3H), 3.74(d, J=9.6Hz, 1H), 3.66~3.58(m, 3H), 3.58~3.53(m, 3H), 3.52~3.48(m, 3H), 3.47~3.41(m, 4H), 3.27~3.24(m, 2H), 3.20(br s, 2H), 3.05~2.97(m, 2H), 2.93(br s, 2H), 2.74~2.70(m, 1H), 2.47~2.42(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.28~2.21(m, 1H), 2.20~2.11(m, 4H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.99~1.74(m, 3H), 0.98~0.90(m, 3H), 0.79~0.73(m, 3H)。 | 19 | 1180.42 |
| 510 | 1224.74 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.76~8.24(m, 2H), 8.20~8.14(m, 1H), 7.96~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.1Hz, 1H), 7.58~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.33~7.17(m, 2H), 7.11~6.94(m, 2H), 6.86(br s, 1H), 6.25~6.15(m, 2H), 5.78(br d, J=12.4Hz, 1H), 5.13(br s, 1H), 4.98(br s, 1H), 4.86~4.67(m, 1H), 4.54~4.32(m, 3H), 4.31~4.19(m, 4H), 4.17~4.06(m, 5H), 4.06~3.91(m, 4H), 3.88~3.73(m, 4H), 3.64~3.59(m, 3H), 3.57~3.52(m, 4H), 3.50(br s, 4H), 3.47(br s, 2H), 3.26(br d, J=2.9Hz, 2H), 3.17(br s, 2H), 3.10~2.83(m, 3H), 2.74~2.69(m, 1H), 2.46~2.44(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26(br dd, J=6.9, 15.1Hz, 1H), 2.20~2.11(m, 4H), 2.10~2.01(m, 1H), 1.99~1.76(m, 3H), 0.96(d, J=6.6Hz, 2H), 0.79(d, J=6.8Hz, 2H), 0.68(d, J=6.5Hz, 1H), 0.56(d, J=6.8Hz, 1H)。                                      | 19 | 1224.47 |

30

40

【 3 4 4 2 】

【表 1 3 - 7】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |
|-----|---------|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 511 | 1224.75 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.97(s, 1H), 8.60~8.35(m, 1H), 8.17(br d, J=4.9Hz, 1H), 7.98~7.87(m, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.35(d, J=7.6Hz, 1H), 7.26~7.16(m, 1H), 7.08~6.96(m, 2H), 6.86(br s, 1H), 6.24~6.15(m, 2H), 5.77(br d, J=11.5Hz, 1H), 5.10(br s, 1H), 4.99(s, 2H), 4.86~4.61(m, 1H), 4.45~4.32(m, 2H), 4.29~4.21(m, 3H), 4.18(br d, J=3.8Hz, 2H), 4.13(s, 2H), 4.10~3.91(m, 5H), 3.82~3.72(m, 4H), 3.65~3.58(m, 3H), 3.57~3.52(m, 3H), 3.50(br s, 4H), 3.47(br s, 2H), 3.42(br d, J=6.1Hz, 2H), 3.27~3.24(m, 2H), 3.21~3.16(m, 3H), 2.96(br d, J=16.4Hz, 3H), 2.70(br s, 1H), 2.46(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.26(br d, J=10.1Hz, 1H), 2.20~2.12(m, 4H), 2.08~1.99(m, 1H), 1.97~1.89(m, 1H), 1.89~1.76(m, 2H), 0.98~0.89(m, 3H), 0.76(d, J=6.8Hz, 3H) | 19 | 1224.47 |
| 512 | 1268.80 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.98~8.91(m, 1H), 8.28~8.15(m, 1H), 7.91~7.83(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.56~7.47(m, 2H), 7.47~7.39(m, 1H), 7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.24~7.17(m, 1H), 7.13~6.97(m, 2H), 6.94~6.71(m, 1H), 6.31(d, J=16.8Hz, 1H), 6.22~6.10(m, 1H), 5.85(d, J=10.8Hz, 1H), 5.15~4.94(m, 1H), 4.86~4.49(m, 4H), 4.49~4.12(m, 11H), 3.99~3.78(m, 4H), 3.77~3.55(m, 21H), 3.54~3.34(m, 4H), 3.20~2.85(m, 6H), 2.56~2.45(m, 4H), 2.44~2.29(m, 1H), 2.27~2.11(m, 5H), 2.08~1.97(m, 1H), 1.07~0.49(m, 6H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 19 | 1268.52 |

10

20

【 3 4 4 3 】

【表 1 3 - 8】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |         |
|-----|---------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 513 | 1268.79 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.75(s, 1H), 8.16~8.09(m, 1H), 7.80~7.71(m, 1H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.44~7.20(m, 4H), 7.08(d, J=7.2Hz, 1H), 6.99~6.88(m, 2H), 6.87~6.58(m, 1H), 6.19(d, J=16.8Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 5.73(d, J=10.4Hz, 1H), 5.00~4.97(m, 1H), 4.48~3.93(m, 14H), 3.83~3.72(m, 3H), 3.71~3.35(m, 20H), 3.27(dd, J=6.0, 10.4Hz, 2H), 3.17~2.74(m, 7H), 2.42~2.22(m, 8H), 2.17~2.03(m, 4H), 2.03~1.88(m, 2H), 1.87~1.72(m, 1H), 0.98~0.86(m, 3H), 0.79~0.65(m, 3H)。 | 19 | 1268.52 |
| 514 | 1028.64 | 1030.64 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CDCl <sub>3</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.48~9.49(m, 1H), 8.16(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 2H), 7.48~7.39(m, 2H), 7.37~7.14(m, 4H), 7.07(dd, J=2.4, 5.2Hz, 1H), 6.55~6.11(m, 1H), 5.51~5.28(m, 2H), 5.11(dd, J=5.2, 12.8Hz, 1H), 4.27(s, 2H), 3.96~3.69(m, 12H), 3.56(dd, J=2.8, 5.6Hz, 6H), 2.93~2.56(m, 7H), 2.33~1.92(m, 4H), 1.72(s, 2H), 1.38~1.13(m, 5H)。                                                                                                   | 12 | 1028.47 |
| 515 | 1116.56 | 1118.56 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.23~9.86(m, 1H), 8.31(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.87~7.73(m, 2H), 7.48~7.39(m, 2H), 7.37~7.31(m, 1H), 7.30~7.26(m, 1H), 7.24~7.16(m, 2H), 7.08~7.04(m, 1H), 6.46~6.32(m, 1H), 5.51~5.27(m, 2H), 5.20~5.02(m, 1H), 4.34~4.23(m, 2H), 3.96~3.82(m, 6H), 3.80~3.67(m, 5H), 3.59~3.54(m, 3H), 3.52~3.50(m, 2H), 3.49~3.46(m, 10H), 3.45~3.44(d, J=4.0Hz, 6H), 2.17~2.00(m, 4H), 1.75~1.66(m, 2H), 1.35~1.15(m, 6H)。                       | 12 | 1116.58 |

30

40

【 3 4 4 4 】

【表 1 3 - 9】

|     |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |        |
|-----|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 516 | 911.54 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.19(br s, 1H), 7.99~7.89(m, 1H), 7.65(d, J=8.2Hz, 1H), 7.59(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57~7.52(m, 2H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.3Hz, 1H), 7.15(d, J=8.4Hz, 1H), 7.04(d, J=7.1Hz, 1H), 6.85(s, 1H), 6.66~6.58(m, 1H), 6.20(br d, J=16.3Hz, 1H), 5.79(br d, J=10.4Hz, 1H), 5.05(br dd, J=5.4, 13.0Hz, 1H), 4.86~4.39(m, 1H), 4.25(br d, J=9.9Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.12~4.07(m, 1H), 4.02(br d, J=17.9Hz, 3H), 3.64~3.61(m, 2H), 3.55(br d, J=4.5Hz, 4H), 3.50~3.46(m, 6H), 3.24(br s, 1H), 3.03~2.83(m, 6H), 2.70(br s, 1H), 2.61~2.58(m, 3H), 2.31(s, 3H), 2.16(br dd, J=6.1, 9.3Hz, 1H), 2.03(br s, 1H), 1.89~1.79(m, 2H)。                          | 20 | 911.02 |
| 517 | 955.58 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(br s, 1H), 8.22~8.14(m, 1H), 7.98~7.88(m, 1H), 7.65(d, J=8.1Hz, 1H), 7.61~7.51(m, 3H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.1Hz, 1H), 7.14(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03(d, J=7.0Hz, 1H), 6.87(br s, 1H), 6.61(t, J=5.7Hz, 1H), 6.20(dd, J=2.0, 16.6Hz, 1H), 5.83~5.72(m, 1H), 5.05(dd, J=5.4, 12.9Hz, 1H), 4.85~4.34(m, 1H), 4.25(dd, J=4.8, 10.9Hz, 1H), 4.17~4.12(m, 2H), 4.11~4.07(m, 1H), 4.03(br d, J=13.0Hz, 2H), 3.99~3.92(m, 1H), 3.66~3.60(m, 2H), 3.59~3.51(m, 5H), 3.51~3.49(m, 2H), 3.48~3.40(m, 5H), 3.27~3.24(m, 2H), 3.21~3.14(m, 3H), 3.04~2.82(m, 5H), 2.75~2.69(m, 1H), 2.63~2.56(m, 2H), 2.32(s, 3H), 2.16(dd, J=6.0, 9.5Hz, 1H), 2.08~1.98(m, 1H), 1.94~1.71(m, 2H)。 | 20 | 955.07 |

10

20

【 3 4 4 5】

【表 1 3 - 1 0】

|     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |         |
|-----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 518 | 999.60  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.22~8.16(m, 1H), 7.97~7.90(m, 1H), 7.65(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61~7.51(m, 3H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.3Hz, 1H), 7.14(d, J=8.7Hz, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.88(br s, 1H), 6.60(br t, J=5.7Hz, 1H), 6.20(dd, J=2.0, 16.6Hz, 1H), 5.85~5.75(m, 1H), 5.05(dd, J=5.4, 12.9Hz, 1H), 5.02~4.73(m, 1H), 4.26(br dd, J=4.6, 10.9Hz, 1H), 4.14(s, 2H), 4.12~4.07(m, 1H), 4.06~3.94(m, 3H), 3.62(br t, J=5.4Hz, 2H), 3.57~3.53(m, 4H), 3.52~3.49(m, 4H), 3.49~3.47(m, 2H), 3.46(br s, 2H), 3.43(br d, J=6.1Hz, 2H), 3.27(br dd, J=6.2, 9.5Hz, 3H), 3.21~3.17(m, 2H), 3.10~2.83(m, 4H), 2.75~2.66(m, 2H), 2.60(br d, J=2.7Hz, 4H), 2.35~2.31(m, 3H), 2.17(br dd, J=6.0, 9.5Hz, 1H), 2.07~1.98(m, 1H), 1.91~1.78(m, 2H)。 | 20 | 999.12  |
| 519 | 1043.64 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.50(s, 1H), 8.28~8.19(m, 1H), 7.90~7.83(m, 1H), 7.61(d, J=8.0Hz, 1H), 7.55~7.47(m, 3H), 7.43(t, J=8.0Hz, 1H), 7.20(d, J=7.2Hz, 1H), 7.08~7.00(m, 2H), 6.93~6.72(m, 1H), 6.29(d, J=16.8Hz, 1H), 5.84(d, J=9.6Hz, 1H), 5.17~4.98(m, 2H), 4.67~4.03(m, 8H), 3.77~3.34(m, 26H), 3.11~2.62(m, 12H), 2.34~2.20(m, 1H), 2.15~1.94(m, 2H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 20 | 1043.17 |
| 520 | 898.55  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 8.23~8.11(m, 2H), 7.94~7.90(m, 1H), 7.63~7.6(m, 2H), 7.56~7.51(m, 2H), 7.46~7.32(m, 1H), 7.22~7.18(m, 1H), 7.17(s, 1H), 7.1~7.04(m, 1H), 6.87~6.7(m, 1H), 6.19~6.05(m, 1H), 5.78~5.6(m, 1H), 5.09~4.74(m, 2H), 4.42~4.33(m, 2H), 4.28~3.97(m, 12H), 3.80~3.76(m, 2H), 3.63~3.56(m, 2H), 3.52~3.47(m, 2H), 3.25~3.15(m, 2H), 3.1~2.6(m, 5H), 2.56~2.54(m, 1H), 2.32~2.29(m, 5H), 2.28~2.13(m, 2H), 2.02~1.79(m, 4H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 21 | 898.02  |

30

40

【 3 4 4 6】

【表 1 3 - 1 1】

|     |        |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |        |
|-----|--------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 521 | 942.58 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.20~8.14(m, 1H), 7.95~7.89(m, 1H), 7.66~7.58(m, 2H), 7.56~7.51(m, 2H), 7.45~7.3(m, 1H), 7.25~7.2(m, 1H), 7.18~7.1(m, 1H), 7.06~6.9(m, 1H), 6.88~6.5(m, 1H), 6.23~6.14(m, 1H), 5.8~5.5(m, 1H), 5.06~5.0(m, 1H), 4.98~4.6(m, 1H), 4.49~4.32(m, 2H), 4.27~4.21(m, 2H), 4.19~4.15(m, 2H), 4.15~3.93(m, 8H), 3.79~3.74(m, 2H), 3.61~3.57(m, 3H), 3.55~3.53(m, 3H), 3.51~3.49(m, 4H), 3.30~3.14(m, 2H), 3.04~2.84(m, 4H), 2.75~2.65(m, 2H), 2.39~2.33(m, 5H), 2.16~2.1(m, 1H), 2.00~1.92(m, 1H), 1.88~1.79(m, 2H)。                                                                                                                                                                                                      | 21 | 942.07 |
| 522 | 986.62 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.98(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.20~8.14(m, 1H), 7.97~7.89(m, 1H), 7.62(br dd, J=8.4, 12.1Hz, 2H), 7.57~7.50(m, 2H), 7.46(br t, J=7.8Hz, 1H), 7.22(br d, J=7.4Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.05(br d, J=8.3Hz, 1H), 6.97~6.77(m, 1H), 6.19(br d, J=16.6Hz, 1H), 5.78(br d, J=10.8Hz, 1H), 5.07(br dd, J=4.9, 13.2Hz, 1H), 5.01~4.75(m, 1H), 4.50~4.30(m, 2H), 4.29~4.21(m, 2H), 4.17(br s, 2H), 4.14~4.07(m, 3H), 4.04~3.94(m, 3H), 3.76(br s, 2H), 3.59~3.57(m, 2H), 3.54(br d, J=5.1Hz, 2H), 3.51(br s, 4H), 3.48(br s, 2H), 3.43(br d, J=5.8Hz, 2H), 3.27(br dd, J=6.3, 9.1Hz, 2H), 3.18(br s, 2H), 3.06~2.83(m, 6H), 2.76~2.64(m, 2H), 2.59(br s, 1H), 2.39(br dd, J=4.4, 13.1Hz, 1H), 2.32(s, 3H), 2.16(br dd, J=6.1, 9.2Hz, 1H), 2.01~1.77(m, 3H)。 | 21 | 986.12 |

10

20

【 3 4 4 7】

【表 1 3 - 1 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 523 | 1030.65 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.49(brs, 1H), 8.24~8.21(m, 1H), 7.89~7.86(m, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.54~7.49(m, 2H), 7.45(t, J=7.6Hz, 1H), 7.15(d, J=7.2Hz, 1H), 7.02(dd, J=2.0, 8.4Hz, 1H), 6.98(s, 1H), 6.70~6.55(m, 1H), 6.42(dd, J=1.2, 16.8Hz, 1H), 5.84(d, J=10.8Hz, 1H), 5.19(dd, J=4.8, 13.2Hz, 1H), 5.15(brs, 1H), 4.80~4.40(m, 2H), 4.33~4.10(m, 8H), 4.07~3.95(m, 2H), 3.90(t, J=4.8Hz, 2H), 3.80~3.71(m, 2H), 3.70~3.47(m, 18H), 3.41~3.25(m, 2H), 3.14~2.78(m, 7H), 2.54(s, 3H), 2.50~2.40(m, 1H), 2.39~2.27(m, 1H), 2.25~2.10(m, 2H), 2.06~1.98(m, 1H)。 | 21 | 1030.17 |
| 524 | 1144.75 | 1146.75 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ9.03~8.93(m, 1H), 8.12(br d, J=5.9Hz, 1H), 7.75(br d, J=8.3Hz, 1H), 7.48~7.33(m, 5H), 7.30~7.15(m, 3H), 7.05(s, 1H), 6.86~6.76(m, 1H), 6.30(dd, J=1.7, 16.8Hz, 1H), 6.06~5.98(m, 1H), 5.86~5.72(m, 2H), 4.97(q, J=7.2Hz, 2H), 4.57(t, J=8.1Hz, 1H), 4.42(br s, 1H), 4.28(br s, 2H), 4.16(br s, 4H), 3.95(br s, 4H), 3.82~3.52(m, 9H), 3.50~3.33(m, 3H), 2.51~2.44(m, 3H), 2.41~2.30(m, 1H), 2.26~2.17(m, 1H), 2.10~1.88(m, 4H), 1.55~1.43(m, 6H), 1.04(d, J=6.5Hz, 3H), 0.95~0.85(m, 3H)。                                                                         | 9  | 1144.75 |
| 525 | 1144.60 | 1146.60 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.97~8.91(m, 1H), 8.13~8.07(m, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47~7.35(m, 5H), 7.28(d, J=2.4Hz, 1H), 7.25~7.16(m, 2H), 7.05(dd, J=2.4, 4.8Hz, 1H), 6.85~6.76(m, 1H), 6.30(dd, J=1.6, 16.8Hz, 1H), 6.02~5.95(m, 1H), 5.85~5.63(m, 2H), 5.07~4.95(m, 1H), 4.76(br t, J=7.6Hz, 2H), 4.51(t, J=8.4Hz, 1H), 4.46~4.25(m, 3H), 4.14(br s, 4H), 3.94(br s, 4H), 3.86~3.40(m, 11H), 2.50~2.44(m, 3H), 2.42~2.29(m, 1H), 2.18(br dd, J=8.6, 12.0Hz, 1H), 2.04(br s, 1H), 2.03~1.83(m, 3H), 1.60~1.45(m, 6H), 1.04(br d, J=6.4Hz, 3H), 0.92~0.83(m, 3H)。                       | 9  | 1144.75 |

30

40

【 3 4 4 8】

【表 1 3 - 1 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |   |         |
|-----|---------|---------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 526 | 1188.79 | 1190.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.86(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76(d, J=8Hz, 1H), 7.48~7.34(m, 5H), 7.29~7.15(m, 3H), 7.07~7.03(m, 1H), 6.99~6.77(m, 1H), 6.35~6.25(m, 1H), 6.06~5.97(m, 1H), 5.86~5.80(m, 1H), 5.65(s, 1H), 5.02~4.93(m, 1H), 4.58(t, J=8Hz, 2H), 4.43(s, 1H), 4.32~4.22(m, 2H), 4.04(s, 4H), 3.94(s, 4H), 3.80~3.48(m, 10H), 3.27~3.07(s, 3H), 3.00~2.64(m, 3H), 2.52~2.45(m, 3H), 2.42~2.30(m, 1H), 2.27~2.16(m, 1H), 1.97~1.66(m, 4H), 1.61~1.40(m, 6H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 0.90(d, J=6.4Hz, 3H)。                     | 9 | 1188.80 |
| 527 | 1188.79 | 1190.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.86(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76(d, J=8Hz, 1H), 7.48~7.37(m, 5H), 7.31~7.18(m, 3H), 7.07~7.03(m, 1H), 6.90~6.78(m, 1H), 6.35~6.25(m, 1H), 6.03~5.94(m, 1H), 5.86~5.80(m, 1H), 5.65(s, 1H), 5.08~4.99(m, 1H), 4.60~4.42(m, 3H), 4.32~4.27(m, 2H), 4.04(s, 4H), 3.95(s, 4H), 3.87~3.75(m, 3H), 3.69~3.50(m, 7H), 3.19~2.95(s, 3H), 2.84~2.54(m, 3H), 2.52~2.45(m, 3H), 2.42~2.30(m, 1H), 2.27~2.16(m, 1H), 2.04~1.83(m, 3H), 1.71~1.61(m, 1H), 1.55~1.40(m, 6H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 0.90(d, J=6.4Hz, 3H)。 | 9 | 1188.80 |
| 528 | 1232.82 | 1234.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.87(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.48~7.34(m, 5H), 7.30~7.17(m, 3H), 7.07~7.03(m, 1H), 6.89~6.77(m, 1H), 6.35~6.25(m, 1H), 6.06~5.97(m, 1H), 5.86~5.80(m, 1H), 5.67(s, 1H), 5.02~4.93(m, 1H), 4.56(t, J=8Hz, 2H), 4.43(s, 1H), 4.32~4.22(m, 2H), 4.05(s, 4H), 3.94(s, 4H), 3.80~3.53(m, 15H), 3.27~3.14(m, 2H), 3.12~2.85(m, 2H), 2.52~2.45(m, 3H), 2.42~2.30(m, 1H), 2.27~2.16(m, 1H), 1.97~1.73(m, 4H), 1.52~1.43(m, 6H), 1.05(d, J=6.8Hz, 3H), 0.90(d, J=6.4Hz, 3H)。                     | 9 | 1232.85 |

10

20

【 3 4 4 9】

【表 1 3 - 1 4】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---------|
| 529 | 1232.82 | 1234.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.89(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.77(d, J=8Hz, 1H), 7.48~7.40(m, 5H), 7.30~7.17(m, 3H), 7.07~7.03(m, 1H), 6.89~6.78(m, 1H), 6.34~6.27(m, 1H), 6.03~5.94(m, 1H), 5.86~5.80(m, 1H), 5.66(s, 1H), 5.08~5.00(m, 1H), 4.61~4.49(m, 2H), 4.48~4.37(m, 1H), 4.32~4.25(m, 2H), 4.05(s, 4H), 3.94(s, 4H), 3.87~3.77(m, 3H), 3.70~3.49(m, 12H), 3.25~3.03(m, 3H), 2.94~2.69(m, 2H), 2.52~2.45(m, 3H), 2.42~2.30(m, 1H), 2.23~2.14(m, 1H), 2.02~1.69(m, 4H), 1.55~1.41(m, 6H), 1.05(d, J=6.4Hz, 3H), 0.90(d, J=6.4Hz, 3H)。                                                 | 9 | 1232.85 |
| 530 | 1276.86 | 1278.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.99~8.92(m, 1H), 8.12(d, J=1.6Hz, 1H), 7.78(d, J=8.8Hz, 1H), 7.49~7.38(m, 5H), 7.30(d, J=2.4Hz, 1H), 7.27~7.20(m, 2H), 7.07(d, J=2.4, 1H), 6.88~6.78(m, 1H), 6.32(d, J=1.6Hz, 1H), 6.04~5.94(m, 1H), 5.84(d, J=2.0Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 5.04(q, J=7.2Hz, 1H), 4.77(t, J=7.6Hz, 1H), 4.55~4.49(m, 1H), 4.48~4.37(m, 1H), 4.34~4.26(m, 2H), 4.19~4.10(m, 4H), 3.97(s, 4H), 3.84(d, J=4.0Hz, 1H), 3.81~3.52(m, 20H), 3.52~3.37(m, 3H), 2.53~2.46(m, 3H), 2.37(d, J=7.2Hz, 1H), 2.24~2.15(m, 1H), 2.13~1.79(m, 4H), 1.62~1.48(m, 6H), 1.09~1.00(m, 3H), 0.93~0.84(m, 3H)。 | 9 | 1276.90 |
| 531 | 1276.86 | 1278.86 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.96~8.89(m, 1H), 8.11(d, J=1.6Hz, 1H), 7.78(d, J=8.0Hz, 1H), 7.50~7.40(m, 3H), 7.40~7.34(m, 2H), 7.30(d, J=2.4Hz, 1H), 7.27~7.18(m, 2H), 7.09~7.01(m, 1H), 6.83(d, J=10.4, 1H), 6.31(d, J=2.0, 1H), 6.07~5.97(m, 1H), 5.86~5.81(m, 1H), 5.75(s, 1H), 5.19~4.91(m, 2H), 4.59(t, J=8.0Hz, 1H), 4.47~4.21(m, 3H), 4.12(d, J=4.4Hz, 4H), 3.96(s, 4H), 3.81~3.37(m, 24H), 2.52~2.43(m, 3H), 2.42~2.32(m, 1H), 2.28~2.18(m, 1H), 2.15~1.83(m, 4H), 1.61~1.46(m, 6H), 1.24~0.99(m, 3H), 0.97~0.84(m, 3H)。                                                                    | 9 | 1276.90 |

30

40

【 3 4 5 0】

【表 1 3 - 1 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 532 | 1320.89 | 1322.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CDCl <sub>3</sub> )δ9.10~8.92(m, 1H), 8.20~8.08(m, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.57~7.33(m, 5H), 7.31~7.15(m, 3H), 7.06(d, J=2.0Hz, 1H), 6.91~6.73(m, 1H), 6.30(dd, J=1.6, 16.8Hz, 1H), 6.06~5.96(m, 1H), 5.87~5.70(m, 2H), 4.97(d, J=7.2Hz, 2H), 4.57(t, J=8.0Hz, 1H), 4.46~4.33(m, 1H), 4.31~4.10(m, 6H), 3.95(s, 4H), 3.77~3.53(m, 25H), 3.47(d, J=13.2Hz, 1H), 3.35(d, J=9.6Hz, 1H), 3.51~3.33(m, 1H), 2.51~2.43(m, 3H), 2.42~2.28(m, 1H), 2.20(d, J=10.0Hz, 1H), 2.14~1.81(m, 4H), 1.61~1.43(m, 6H), 1.04(d, J=6.8Hz, 3H), 0.96~0.85(m, 3H)。                                                                                     | 9  | 1320.96 |
| 533 | 1320.88 | 1322.89 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, CDCl <sub>3</sub> )δ9.05~8.97(m, 1H), 8.13(d, J=6.4Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53~7.38(m, 5H), 7.32~7.18(m, 3H), 7.06(s, 1H), 6.81(dd, J=10.8, 16.8Hz, 1H), 6.30(d, J=16.8Hz, 1H), 6.05~5.90(m, 1H), 5.83(d, J=10.4Hz, 2H), 5.08~4.99(m, 2H), 4.82~4.70(m, 1H), 4.56~4.34(m, 2H), 4.32~4.13(m, 6H), 3.95(s, 4H), 3.77(s, 4H), 3.65(s, 21H), 3.48(d, J=12.0Hz, 3H), 3.35(s, 1H), 2.48(s, 3H), 2.42~1.89(m, 6H), 1.60~1.46(m, 6H), 1.03(d, J=6.4Hz, 3H), 0.94~0.81(m, 3H)。                                                                                                                                                        | 9  | 1320.96 |
| 534 | 1085.69 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.99~8.97(s, 1H), 8.44(d, J=8.0Hz, 1H), 8.32~8.25(m, 2H), 8.22~8.17(m, 1H), 7.95~7.91(m, 1H), 7.66~7.63(m, 1H), 7.56~7.52(m, 2H), 7.49~7.46(m, 1H), 7.44~7.41(m, 2H), 7.37~7.34(m, 3H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 6.24(s, 2H), 4.93~4.88(m, 1H), 4.57~4.52(m, 1H), 4.49~4.41(m, 2H), 4.31~4.27(m, 2H), 4.15~4.13(m, 2H), 4.12~4.10(m, 1H), 4.04~3.99(m, 3H), 3.97~3.94(m, 2H), 3.58~3.54(m, 6H), 3.16~3.14(m, 2H), 2.97~2.94(m, 2H), 2.94~2.91(m, 3H), 2.76~2.74(m, 2H), 2.45(s, 3H), 2.36~2.34(m, 3H), 2.28~2.23(m, 2H), 2.09~2.02(m, 2H), 1.96~1.89(m, 2H), 1.87~1.76(m, 3H), 1.36(d, J=6.8Hz, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 17 | 1085.32 |

10

20

【 3 4 5 1】

【表 1 3 - 1 6】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |    |         |
|-----|---------|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 535 | 1129.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.95~8.87(m, 1H), 8.23(br d, J=5.6Hz, 1H), 7.92~7.85(m, 1H), 7.68~7.61(m, 1H), 7.54~7.48(m, 2H), 7.47~7.35(m, 5H), 7.20(d, J=7.5Hz, 1H), 5.05~4.92(m, 2H), 4.84~4.77(m, 2H), 4.72~4.64(m, 2H), 4.60~4.48(m, 2H), 4.42(br d, J=16.0Hz, 2H), 4.36~4.15(m, 4H), 4.08(s, 2H), 3.99~3.67(m, 12H), 3.63~3.34(m, 6H), 3.18(br s, 3H), 3.14~2.94(m, 3H), 2.88~2.78(m, 1H), 2.56(br d, J=7.1Hz, 1H), 2.49~2.43(m, 3H), 2.26~2.18(m, 1H), 2.03~1.91(m, 1H), 1.60~1.47(m, 3H), 1.09~1.02(m, 9H)。                                                                        | 17 | 1129.37 |
| 536 | 1173.75 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.93(br s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.40(d, J=7.7Hz, 1H), 8.22~8.13(m, 1H), 7.96~7.88(m, 1H), 7.65(d, J=8.3Hz, 1H), 7.57~7.51(m, 2H), 7.51~7.43(m, 2H), 7.43~7.38(m, 2H), 7.38~7.30(m, 3H), 7.23(d, J=7.1Hz, 1H), 6.26(br s, 2H), 4.90(クインテット, J=7.0Hz, 1H), 4.69~4.39(m, 6H), 4.27(br s, 2H), 4.16(s, 2H), 4.12~3.90(m, 7H), 3.84(br d, J=13.6Hz, 8H), 3.56(br s, 8H), 3.41~3.18(m, 3H), 3.00(br s, 3H), 2.97~2.80(m, 4H), 2.52(br s, 2H), 2.45(s, 3H), 2.03(br d, J=8.8Hz, 1H), 1.81~1.73(m, 1H), 1.47~1.36(m, 3H), 0.93(s, 9H)。                                | 17 | 1173.43 |
| 537 | 1217.93 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ9.20(br s, 1H), 9.30~8.95(m, 1H), 8.76~8.36(m, 1H), 8.33(s, 1H), 8.23~8.15(m, 1H), 7.96~7.85(m, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.59~7.51(m, 2H), 7.50~7.30(m, 6H), 7.27~7.14(m, 1H), 6.23(s, 2H), 4.97~4.85(m, 1H), 4.71~4.40(m, 3H), 4.33~4.21(m, 2H), 4.19~4.06(m, 3H), 4.04~3.93(m, 4H), 3.85(br d, J=13.0Hz, 1H), 3.66~3.57(m, 6H), 3.57~3.53(m, 4H), 3.53~3.46(m, 10H), 3.23~3.13(m, 4H), 3.00~2.81(m, 4H), 2.76~2.70(m, 1H), 2.45(s, 3H), 2.34(s, 3H), 2.18(br dd, J=6.1, 9.4Hz, 1H), 2.09~1.99(m, 1H), 1.92~1.74(m, 3H), 1.50~1.33(m, 3H), 0.94(s, 9H)。 | 17 | 1217.48 |

30

40

【 3 4 5 2】

【表 13 - 17】

|     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 538 | 1261.82 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.93(s, 1H), 8.26~8.24(m, 1H), 7.91~7.87(m, 1H), 7.65(d, J=8.4Hz, 1H), 7.55~7.49(m, 2H), 7.48~7.39(m, 5H), 7.23(d, J=8.0Hz, 1H), 5.04~4.98(m, 1H), 4.80~4.50(m, 5H), 4.45~4.35(m, 2H), 4.34~4.24(m, 3H), 4.21~4.10(m, 1H), 4.06(d, J=2.0Hz, 2H), 4.55~3.80(m, 3H), 3.78~3.61(m, 22H), 3.55~3.36(m, 6H), 3.18(s, 3H), 3.16~2.96(m, 3H), 2.87~2.81(m, 1H), 2.55(dd, J=6.8, 14.0Hz, 1H), 2.49, 2.48(s, 3H), 2.41~2.21(m, 2H), 2.11~1.93(m, 1H), 1.57, 1.51(d, J=6.8Hz, 3H), 1.06, 1.04(s, 9H)。                                                      | 17 | 1261.53 |
| 539 | 901.52  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 9.97(br s, 1H), 8.22~8.15(m, 1H), 7.95~7.89(m, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.65(d, J=8.3Hz, 1H), 7.57~7.52(m, 2H), 7.49~7.43(m, 2H), 7.35(dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.22(d, J=7.3Hz, 1H), 6.25(br s, 2H), 5.10(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.65~4.54(m, 2H), 4.46(dd, J=7.0, 12.3Hz, 1H), 4.35~4.30(m, 2H), 4.26(br s, 1H), 4.15(s, 2H), 4.11~3.91(m, 4H), 3.88~3.71(m, 4H), 3.62(s, 3H), 3.39~3.14(m, 6H), 3.06~2.82(m, 9H), 2.62~2.55(m, 1H), 2.36(br d, J=6.8Hz, 1H), 2.09~1.98(m, 2H)。                                               | 18 | 900.98  |
| 540 | 945.56  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.13(s, 1H), 10.04(br s, 1H), 8.27~8.13(m, 1H), 7.98~7.88(m, 1H), 7.83(d, J=8.3Hz, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 7.59~7.51(m, 2H), 7.50~7.43(m, 2H), 7.36(dd, J=2.2, 8.3Hz, 1H), 7.23(d, J=7.2Hz, 1H), 6.29(br s, 2H), 5.12(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.67~4.54(m, 3H), 4.48(br dd, J=6.9, 12.5Hz, 1H), 4.35~4.29(m, 2H), 4.26(br s, 1H), 4.16(s, 2H), 4.11~3.91(m, 3H), 3.85(br d, J=12.7Hz, 1H), 3.81~3.70(m, 3H), 3.65~3.52(m, 8H), 3.43~3.13(m, 5H), 3.10~2.96(m, 5H), 2.94~2.80(m, 3H), 2.64~2.53(m, 2H), 2.40~2.33(m, 1H), 2.09~1.98(m, 2H)。 | 18 | 945.03  |

10

20

【 3 4 5 3 】

【表 13 - 18】

|     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |         |
|-----|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 541 | 989.72  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CDCl <sub>3</sub> )δ8.42~8.35(m, 1H), 8.25~8.18(m, 1H), 7.91~7.83(m, 1H), 7.78(d, J=8.3Hz, 1H), 7.61(d, J=8.2Hz, 1H), 7.54~7.47(m, 2H), 7.46~7.40(m, 1H), 7.38~7.25(s, 1H), 7.25~7.22(m, 1H), 7.14(d, J=7.0Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.0~4.9(m, 1H), 4.89~4.71(m, 2H), 4.38~4.3(m, 1H), 4.29~4.23(m, 3H), 4.20~4.15(m, 1H), 4.05~3.92(m, 2H), 3.92~3.87(m, 2H), 3.84~3.75(m, 1H), 3.75~3.70(m, 2H), 3.70~3.60(m, 10H), 3.59~3.49(m, 2H), 3.47~3.35(m, 2H), 3.32~3.20(m, 2H), 3.1~2.98(m, 1H), 2.94~2.85(m, 1H), 2.84~2.78(m, 3H), 2.76~2.7(m, 3H), 2.75~2.68(m, 2H), 2.23~2.2(m, 1H), 2.18~2.1(m, 4H)。 | 18 | 989.08  |
| 542 | 1033.62 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.21~8.15(m, 1H), 7.93~7.91(m, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.58~7.50(m, 2H), 7.48~7.44(m, 2H), 7.36(dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 7.22(d, J=7.6Hz, 1H), 6.25(br s, 2H), 5.12(dd, J=4.8, 12.8Hz, 1H), 4.58(s, 1H), 4.31~4.24(m, 3H), 4.16~4.08(m, 3H), 4.05~3.92(m, 3H), 3.90~3.75(m, 3H), 3.63~3.58(m, 2H), 3.56~3.41(m, 15H), 3.30~3.11(m, 5H), 3.10~2.83(m, 6H), 2.76~2.65(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.16(dd, J=6.0, 9.2Hz, 1H), 2.08~2.01(m, 1H), 1.92~1.75(m, 2H)。                                                                                | 18 | 1033.14 |
| 543 | 900.53  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 8.24~8.17(m, 1H), 7.95~7.88(m, 1H), 7.64(d, J=8.1Hz, 1H), 7.60~7.51(m, 3H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.15(d, J=8.7Hz, 1H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.61(br t, J=5.8Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 5.05(dd, J=5.7, 12.9Hz, 1H), 4.58(br s, 1H), 4.29~4.22(m, 1H), 4.13(s, 3H), 4.03~3.78(m, 4H), 3.63(t, J=5.2Hz, 2H), 3.57~3.53(m, 2H), 3.51~3.44(m, 4H), 3.28~3.11(m, 3H), 3.07~2.82(m, 6H), 2.60(br s, 2H), 2.36~2.27(m, 4H), 2.17(br s, 1H), 2.08~1.95(m, 1H), 1.92~1.75(m, 2H), 1.51(br s, 1H)。                                                    | 20 | 899.99  |

30

40

【 3 4 5 4 】

【表 13 - 19】

|     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |    |
|-----|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|----|
| 544 | 944.57  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.53~9.92(m, 1H), 8.31~8.13(m, 1H), 7.99~7.87(m, 1H), 7.69~7.63(m, 1H), 7.60~7.51(m, 3H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.27~7.19(m, 1H), 7.12(d, J=8.6Hz, 1H), 7.07~6.98(m, 1H), 6.58(br s, 1H), 6.26(br s, 2H), 5.05(br dd, J=5.4, 12.7Hz, 1H), 4.70~4.41(m, 3H), 4.24(br s, 1H), 4.15(br s, 2H), 4.11~3.89(m, 4H), 3.86~3.71(m, 4H), 3.64~3.60(m, 4H), 3.56(br s, 10H), 3.30~3.18(m, 2H), 3.03(br d, J=12.3Hz, 2H), 2.98(br s, 3H), 2.94~2.81(m, 4H), 2.60(br d, J=2.5Hz, 1H), 2.08~1.96(m, 2H)。                                               | 20 | 944.05  |    |
| 545 | 988.61  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.11(s, 1H), 10.42~9.85(m, 1H), 8.25~8.12(m, 1H), 7.97~7.89(m, 1H), 7.66(d, J=8.2Hz, 1H), 7.61~7.51(m, 3H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.2Hz, 1H), 7.16~7.10(m, 1H), 7.04(d, J=7.0Hz, 1H), 6.60(br s, 1H), 6.28(br s, 2H), 5.06(dd, J=5.4, 12.8Hz, 1H), 4.71~4.43(m, 3H), 4.24(br s, 1H), 4.16(s, 2H), 4.11~3.99(m, 2H), 3.94(br s, 1H), 3.85(br d, J=12.3Hz, 1H), 3.73(br s, 2H), 3.68~3.56(m, 13H), 3.33~3.16(m, 6H), 3.07~2.95(m, 6H), 2.94~2.80(m, 4H), 2.63~2.56(m, 2H), 2.37~2.33(m, 1H), 2.13~1.96(m, 2H)。                                  | 20 | 988.10  | 10 |
| 546 | 1032.64 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(br s, 1H), 8.33(br s, 2H), 8.20~8.18(m, 1H), 7.94~7.91(m, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60~7.52(m, 3H), 7.46(t, J=7.6Hz, 1H), 7.22(d, J=7.2Hz, 1H), 7.14(d, J=8.4Hz, 1H), 7.03(d, J=6.8Hz, 1H), 6.60(t, J=6.0Hz, 1H), 6.25(br s, 2H), 5.05(dd, J=5.6, 13.2Hz, 1H), 4.60~4.50(m, 1H), 4.26(dd, J=4.4, 10.8Hz, 1H), 4.15~4.08(m, 3H), 4.02~3.94(m, 4H), 3.85(d, J=12.0Hz, 2H), 3.65~3.51(m, 18H), 3.3~3.15(m, 5H), 3.10~2.84(m, 6H), 2.75~6.68(m, 1H), 2.60~2.55(m, 2H), 2.33(s, 3H), 2.16(dd, J=6.0, 9.6Hz, 1H), 2.05~1.97(m, 1H), 1.90~1.80(m, 2H)。 | 20 | 1032.15 | 20 |

【 3 4 5 5 】

【表 13 - 20】

|     |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |    |         |    |
|-----|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|----|
| 547 | 1158.76 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.29~8.23(m, 2H), 8.23~8.21(m, 1H), 8.20~8.14(m, 1H), 8.04~7.98(m, 1H), 7.95~7.89(m, 1H), 7.72~7.67(m, 1H), 7.66~7.57(m, 2H), 7.57~7.49(m, 4H), 7.48~7.41(m, 1H), 7.24~7.19(m, 1H), 7.07~7.01(m, 1H), 6.95~6.76(m, 1H), 6.23~6.14(m, 1H), 5.81~5.74(m, 1H), 5.65~5.37(m, 1H), 5.03~4.72(m, 1H), 4.58~4.47(m, 1H), 4.37~4.28(m, 2H), 4.27~4.20(m, 1H), 4.15~4.07(m, 3H), 4.05~3.97(m, 3H), 3.95~3.88(m, 2H), 3.84~3.77(m, 2H), 3.69~3.65(m, 2H), 3.56~3.50(m, 4H), 3.30~3.24(m, 2H), 3.22~3.11(m, 3H), 3.11~3.03(m, 2H), 3.01~2.90(m, 3H), 2.73~2.65(m, 1H), 2.35~2.27(m, 4H), 2.25~2.14(m, 5H), 2.09~1.97(m, 2H), 1.92~1.53(m, 8H), 1.21~1.11(m, 4H), 1.11~0.90(m, 4H)。 | 22 | 1158.46 | 30 |
| 548 | 1202.79 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.13~9.85(m, 1H), 8.83~8.70(m, 2H), 8.28~8.22(m, 1H), 8.20~8.13(m, 1H), 7.97~7.90(m, 1H), 7.73~7.63(m, 2H), 7.61~7.50(m, 5H), 7.49~7.43(m, 1H), 7.21~7.19(d, J=7.46Hz, 1H), 7.03~7.01(d, J=8.0Hz, 1H), 6.94~6.73(m, 1H), 6.25~6.12(m, 1H), 5.82~5.72(m, 1H), 5.47~5.39(m, 1H), 5.06~4.91(m, 1H), 4.81~4.70(m, 1H), 4.65~4.38(m, 5H), 4.34~4.29(m, 2H), 4.27~4.22(m, 1H), 4.14(s, 2H), 4.10~4.00(m, 3H), 3.94~3.67(m, 12H), 3.63~3.54(m, 9H), 3.24~3.15(m, 2H), 3.01~2.93(m, 5H), 2.89(s, 1H), 2.73(s, 1H), 2.28~2.17(m, 2H), 2.08~1.96(m, 3H), 1.79~1.64(m, 4H), 1.62~1.53(m, 2H), 1.35~1.33(d, J=6.85Hz, 3H), 1.24~1.00(m, 6H)。                                       | 22 | 1202.51 | 40 |

【 3 4 5 6 】

【表 1 3 - 2 1】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |         |
|-----|---------|--|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 549 | 1246.82 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ8.30~8.21(m, 3H), 8.21~8.13(m, 1H), 8.00~7.88(m, 2H), 7.68(s, 1H), 7.61(dd, J=8.0, 18.0Hz, 2H), 7.57~7.50(m, 4H), 7.45(t, J=7.8Hz, 1H), 7.21(d, J=7.5Hz, 1H), 7.03(d, J=8.1Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 6.19(br d, J=16.8Hz, 1H), 5.81~5.73(m, 1H), 5.43(dd, J=2.8, 7.8Hz, 1H), 5.06~4.68(m, 1H), 4.57~4.47(m, 1H), 4.31(br d, J=4.9Hz, 2H), 4.24(br dd, J=4.9, 10.9Hz, 1H), 4.15~4.07(m, 3H), 4.05~3.94(m, 3H), 3.94~3.89(m, 2H), 3.80(br t, J=6.8Hz, 2H), 3.70~3.65(m, 2H), 3.60~3.56(m, 2H), 3.56~3.46(m, 8H), 3.45~3.40(m, 6H), 3.27~3.22(m, 3H), 3.19(br s, 2H), 3.07~2.86(m, 4H), 2.73~2.66(m, 1H), 2.37~2.32(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.25(br d, J=9.5Hz, 1H), 2.21(s, 3H), 2.15(br dd, J=6.2, 9.5Hz, 1H), 2.09~1.98(m, 2H), 1.90~1.78(m, 2H), 1.77~1.52(m, 6H), 1.13(d, J=6.7Hz, 3H), 1.08(br d, J=8.9Hz, 2H), 1.02(br d, J=7.1Hz, 1H), 0.96(br d, J=11.7Hz, 1H)。 | 22 | 1246.56 |
| 550 | 1290.85 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.36~8.29(m, 1H), 8.27~8.17(m, 1H), 8.17~8.08(m, 1H), 7.95~7.81(m, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60~7.40(m, 7H), 7.27~7.11(m, 1H), 6.99~6.91(m, 1H), 6.90~6.68(m, 1H), 6.30(d, J=16.4Hz, 1H), 5.84(d, J=11.2Hz, 1H), 5.64~5.45(m, 1H), 5.10~4.91(m, 1H), 4.85~4.74(m, 1H), 4.69~4.56(m, 2H), 4.54~4.40(m, 1H), 4.40~4.03(m, 8H), 4.03~3.85(m, 5H), 3.85~3.75(m, 3H), 3.73~3.58(m, 15H), 3.57~3.33(m, 4H), 3.23~2.77(m, 8H), 2.69~2.52(m, 3H), 2.52~2.44(m, 1H), 2.41~1.97(m, 5H), 1.89~1.58(m, 6H), 1.53~1.30(m, 3H), 1.29~1.04(m, 5H)。                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 22 | 1290.61 |

10

20

【 3 4 5 7】

【表 1 3 - 2 2】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |    |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 551 | 1252.67 | 1254.67 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.39(s, 1H), 8.50~8.45(m, 1H), 8.33~8.32(m, 1H), 8.31~8.29(m, 1H), 8.19~8.17(m, 1H), 7.94~7.90(m, 1H), 7.74~7.71(m, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 1H), 7.56~7.32(m, 11H), 7.24(d, J=7.6Hz, 1H), 6.94~6.78(m, 1H), 6.23~6.14(m, 1H), 5.81~5.74(m, 1H), 5.03~4.70(m, 1H), 4.62~4.54(m, 2H), 4.40~4.32(m, 1H), 4.27~4.21(m, 1H), 4.16~3.93(m, 8H), 3.91(s, 3H), 3.59~3.45(m, 8H), 3.41~3.38(m, 2H), 3.26~3.22(m, 2H), 3.05~2.83(m, 2H), 2.70~2.65(m, 1H), 2.34~2.31(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.17~2.11(m, 1H), 1.89~1.75(m, 2H), 1.68~1.59(m, 1H), 1.29~1.22(m, 1H), 0.96(s, 9H)。                                                                                                                      | 23 | 1253.27 |
| 552 | 1296.72 | 1298.72 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 8.49(br t, J=5.5Hz, 1H), 8.31(d, J=8.4Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.20~8.14(m, 1H), 7.96~7.89(m, 1H), 7.72(br t, J=6.8Hz, 1H), 7.64(d, J=8.3Hz, 1H), 7.60~7.50(m, 5H), 7.50~7.43(m, 2H), 7.41~7.32(m, 3H), 7.21(d, J=7.3Hz, 1H), 6.98~6.74(m, 1H), 6.25~6.11(m, 1H), 5.78(br d, J=12.5Hz, 1H), 5.06~4.72(m, 1H), 4.62~4.51(m, 2H), 4.51~4.28(m, 2H), 4.24(br dd, J=4.7, 10.8Hz, 1H), 4.15~3.93(m, 8H), 3.91(s, 3H), 3.55~3.51(m, 6H), 3.50~3.47(m, 4H), 3.45~3.43(m, 4H), 3.25(br d, J=3.4Hz, 1H), 3.16(br s, 1H), 3.06~2.92(m, 4H), 2.74~2.68(m, 1H), 2.31(s, 3H), 2.14(dd, J=6.1, 9.4Hz, 1H), 1.91~1.74(m, 2H), 1.63(br dd, J=9.9, 14.1Hz, 1H), 1.31~1.10(m, 2H), 0.96(s, 9H)。 | 23 | 1297.32 |

30

40

【 3 4 5 8】

【表 1 3 - 2 3】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |    |         |
|-----|---------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 553 | 1340.74 | 1342.74 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.41(s, 1H), 8.49(br t, J=5.3Hz, 1H), 8.32(d, J=8.3Hz, 1H), 8.20(s, 1H), 8.18(br d, J=6.2Hz, 1H), 7.96~7.88(m, 1H), 7.73(br t, J=6.9Hz, 1H), 7.64(d, J=8.2Hz, 1H), 7.60~7.51(m, 5H), 7.50~7.44(m, 2H), 7.42~7.33(m, 3H), 7.22(d, J=7.5Hz, 1H), 6.88(br s, 1H), 6.20(br d, J=17.9Hz, 1H), 5.78(br d, J=12.2Hz, 1H), 5.07~4.73(m, 1H), 4.62~4.55(m, 2H), 4.39(br d, J=11.0Hz, 2H), 4.26(br dd, J=4.8, 10.9Hz, 1H), 4.18~4.07(m, 4H), 4.07~3.94(m, 5H), 3.92(s, 3H), 3.56~3.52(m, 10H), 3.48(br d, J=8.1Hz, 9H), 3.27(br dd, J=6.1, 9.7Hz, 1H), 3.06~2.89(m, 2H), 2.77~2.68(m, 1H), 2.33(s, 3H), 2.17(br dd, J=5.9, 9.4Hz, 1H), 1.89~1.60(m, 4H), 1.27(br d, J=13.8Hz, 2H), 0.97(s, 9H)。 | 23 | 1341.37 |
| 554 | 1384.76 | 1386.76 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, CD <sub>3</sub> OD)δ8.52(s, 1H), 8.32(d, J=8.4Hz, 1H), 8.26~8.15(m, 1H), 7.91~7.83(m, 1H), 7.70(t, J=6.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.53(d, J=2.0Hz, 1H), 7.52~7.46(m, 2H), 7.45~7.35(m, 3H), 7.35~7.14(m, 5H), 6.95~6.68(m, 1H), 6.29(d, J=17.2Hz, 1H), 5.83(d, J=10.4Hz, 1H), 5.17~4.92(m, 1H), 4.73(d, J=8.4Hz, 1H), 4.55(d, J=8.4Hz, 1H), 4.50~4.34(m, 2H), 4.31~4.00(m, 7H), 3.97(s, 3H), 3.69~3.45(m, 22H), 3.43~3.36(m, 1H), 3.30~3.10(m, 4H), 3.09~2.84(m, 4H), 2.74~2.59(m, 4H), 2.26~2.12(m, 1H), 2.06~1.89(m, 1H), 1.72~1.61(m, 1H), 1.37~1.29(m, 1H), 1.00(s, 9H)。                                                                                                                            | 23 | 1385.43 |

10

【 3 4 5 9】

20

【表 1 3 - 2 4】

|     |                  |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |        |
|-----|------------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 555 | 919.47<br>919.46 | 921.48<br>921.47 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.06(s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(dd, J=4.1, 7.9Hz, 1H), 7.55(dd, J=7.8, 12.8Hz, 1H), 7.43(dd, J=3.4, 11.1Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24~7.17(m, 2H), 7.12(dd, J=2.7, 8.7Hz, 1H), 7.08~7.04(m, 1H), 7.01(d, J=7.1Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.6, 16.7Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.6Hz, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.36(d, J=5.6Hz, 1H), 5.09~4.98(m, 1H), 3.95~3.77(m, 8H), 3.61~3.53(m, 2H), 3.41(s, 2H), 2.90~2.71(m, 3H), 2.65~2.56(m, 2H), 2.52(d, J=1.8Hz, 4H), 2.37(s, 1H), 2.16(d, J=8.7Hz, 2H), 2.04~1.95(m, 1H), 1.74(d, J=10.9Hz, 2H), 1.41~1.28(m, 5H)。 | 12 | 919.39 |
| 556 | 963.50<br>963.49 | 965.51<br>965.49 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.22(s, 2H), 8.01(s, 1H), 7.82(d, J=8.3Hz, 1H), 7.55(br t, J=9.1Hz, 1H), 7.44(d, J=5.6Hz, 1H), 7.29(s, 1H), 7.22(d, J=6.8Hz, 2H), 7.12(dd, J=3.3, 8.3Hz, 1H), 7.07(dd, J=2.3, 4.5Hz, 1H), 7.02(d, J=7.0Hz, 1H), 6.84(dd, J=10.5, 16.8Hz, 1H), 6.59(s, 1H), 6.19(dd, J=2.2, 16.9Hz, 1H), 5.79~5.73(m, 1H), 5.38(dd, J=5.5, 11.5Hz, 1H), 5.05(d, J=12.7Hz, 1H), 3.97~3.77(m, 9H), 3.63~3.58(m, 3H), 3.53~3.43(m, 3H), 3.12~2.99(m, 1H), 2.96~2.71(m, 4H), 2.60(s, 2H), 2.47~2.36(m, 2H), 2.17~1.98(m, 3H), 1.78~1.65(m, 2H), 1.43~1.11(m, 6H)。                  | 12 | 963.45 |

30

【 3 4 6 0】

【表 1 3 - 2 5】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 557 | 1007.53 | 1009.53 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.35~9.83(m, 1H), 8.26(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(dd, J=2.5, 8.1Hz, 1H), 7.59~7.51(m, 1H), 7.47~7.39(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.26~7.16(m, 2H), 7.14~7.05(m, 2H), 7.02(d, J=7.0Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.5, 16.7Hz, 1H), 6.62~6.54(m, 1H), 6.18(dd, J=2.3, 16.7Hz, 1H), 5.77~5.72(m, 1H), 5.49~5.28(m, 1H), 5.04(br dd, J=5.3, 12.7Hz, 1H), 4.04~3.71(m, 9H), 3.62~3.57(m, 2H), 3.55~3.50(m, 4H), 3.47~3.43(m, 6H), 3.00~2.68(m, 4H), 2.63~2.57(m, 2H), 2.41~2.34(m, 1H), 2.13~1.97(m, 3H), 1.69(br s, 2H), 1.34~1.17(m, 5H)。                                                           | 12 | 1007.50 |
| 558 | 1051.56 | 1053.57 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.04(s, 1H), 10.48~9.64(m, 1H), 8.27(s, 1H), 7.95(s, 1H), 7.76(d, J=8.1Hz, 1H), 7.56~7.47(m, 1H), 7.4~7.28(m, 1H), 7.24(s, 1H), 7.21~7.11(m, 2H), 7.09~6.94(m, 3H), 6.82~6.7(m, 1H), 6.55~6.49(m, 1H), 6.2~6.1(m, 1H), 5.73~5.66(m, 1H), 5.33~5.18(m, 1H), 5.1~4.9(m, 1H), 3.89~3.85(m, 4H), 3.82~3.78(m, 2H), 3.74~3.6(m, 2H), 3.55~3.53(m, 2H), 3.48~3.45(m, 7.9Hz, 8H), 3.42~3.4(m, 6H), 2.88~2.66(m, 4H), 2.59~2.53(m, 2H), 2.12~1.91(m, 4H), 1.71~1.61(m, 2H), 1.34~1.11(m, 6H)。                                                                                                         | 12 | 1051.55 |
| 559 | 1095.59 | 1097.59 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.29(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.81~7.92(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60~7.53(m, 1H), 7.47~7.38(m, 1H), 7.28(d, J=2.1Hz, 1H), 7.25~7.16(m, 2H), 7.12~7.10(d, J=8.6Hz, 1H), 7.06(dd, J=2.4, 4.9Hz, 1H), 7.03~7.01(d, J=7.1Hz, 1H), 6.83(dd, J=10.4, 16.7Hz, 1H), 6.58(t, J=5.8Hz, 1H), 6.22~6.13(m, 1H), 5.78~5.70(m, 1H), 5.38(br dd, J=6.0, 12.0Hz, 1H), 5.04(dd, J=5.3, 12.9Hz, 1H), 3.98~3.72(m, 9H), 3.60(br t, J=5.3Hz, 2H), 3.54~3.50(m, 4H), 3.45(br dd, J=3.1, 7.8Hz, 14H), 2.94~2.69(m, 4H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.40~2.35(m, 1H), 2.14~2.00(m, 3H), 1.77~1.64(m, 2H), 1.34~1.22(m, 5H)。 | 12 | 1095.61 |

10

20

【 3 4 6 1】

【表 1 3 - 2 6】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 560 | 939.46  | 941.46  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.08(s, 1H), 10.06(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.59~7.52(m, 1H), 7.47~7.40(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.24~7.16(m, 2H), 7.13(d, J=8.7Hz, 1H), 7.08~7.03(m, 1H), 7.01(d, J=7.0Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.39(d, J=7.0Hz, 1H), 5.35(s, 1H), 5.04(dd, J=5.6, 12.9Hz, 1H), 3.96~3.87(m, 4H), 3.74(d, J=19.4Hz, 2H), 3.57(d, J=5.3Hz, 2H), 3.41(d, J=5.4Hz, 4H), 3.01(s, 1H), 2.90~2.73(m, 3H), 2.65~2.58(m, 3H), 2.23~2.10(m, 3H), 2.09~1.91(m, 2H), 1.74(d, J=12.3Hz, 2H), 1.38~1.22(m, 5H)。 | 12 | 939.38  |
| 561 | 983.49  | 985.49  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.81(d, J=4.9Hz, 1H), 7.54(t, J=7.6Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.28(s, 1H), 7.26~6.99(m, 5H), 6.59(s, 1H), 6.38(d, J=7.3Hz, 1H), 5.37(d, J=7.1Hz, 1H), 5.04(d, J=13.1Hz, 1H), 4.10(d, J=5.3Hz, 1H), 3.88(d, J=17.9Hz, 4H), 3.74(d, J=19.8Hz, 2H), 3.59(s, 2H), 3.54~3.39(m, 8H), 3.17(s, 1H), 2.85(d, J=12.8Hz, 3H), 2.58(s, 3H), 2.44~2.35(m, 2H), 2.29~1.95(m, 3H), 1.72(s, 2H), 1.37~1.18(m, 5H)。                                                                           | 12 | 983.44  |
| 562 | 1027.53 | 1029.53 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.09(s, 1H), 10.01(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.84~7.80(m, 1H), 7.56(t, J=8.0Hz, 1H), 7.49~7.40(m, 1H), 7.29(s, 1H), 7.27~7.17(m, 2H), 7.14~7.06(m, 2H), 7.03(d, J=7.2Hz, 1H), 6.59(t, J=5.6Hz, 1H), 6.37(d, J=7.2Hz, 1H), 5.48~5.32(m, 2H), 5.08~5.02(m, 1H), 3.95~3.43(m, 24H), 2.91~2.75(m, 2H), 2.64~2.55(m, 2H), 2.25~1.96(m, 4H), 1.75~1.65(m, 2H), 1.37~1.25(m, 5H)。                                                                                                                              | 12 | 1027.49 |

30

40

【 3 4 6 2】

【表 1 3 - 2 7】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |         |
|-----|---------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 563 | 1071.55 | 1073.56 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.06(s, 1H), 10.00(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.98(s, 1H), 7.85~7.68(m, 1H), 7.58~7.51(m, 1H), 7.44~7.39(m, 1H), 7.35~7.26(m, 1H), 7.24~7.15(m, 3H), 7.14~7.08(m, 1H), 7.06~6.98(m, 2H), 6.75~6.5(m, 1H), 6.35~5.6(m, 1H), 5.44~5.31(m, 2H), 5.02~4.8(m, 1H), 3.87~3.8(m, 6H), 3.77~3.67(m, 2H), 3.6~3.55(m, 2H), 3.52~3.49(m, 4H), 3.46~3.41(m, 10H), 2.98~2.66(m, 4H), 2.62~2.55(m, 2H), 2.35~2.2(m, 1H), 2.13~1.97(m, 3H), 1.68~1.55(m, 2H), 1.34~1.19(m, 6H)。                                                                      | 12 | 1071.54 |
| 564 | 1115.58 | 1117.58 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ11.10(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.13(s, 1H), 8.06~7.94(m, 1H), 7.81(d, J=8.3Hz, 1H), 7.59~7.53(m, 1H), 7.47~7.40(m, 1H), 7.29(d, J=2.1Hz, 1H), 7.26~7.15(m, 2H), 7.12(d, J=8.6Hz, 1H), 7.08~7.01(m, 2H), 6.59(br t, J=5.7Hz, 1H), 6.42~6.40(d, J=8.0Hz, 1H), 5.60~5.42(m, 1H), 5.36(t, J=7.3Hz, 1H), 5.05(dd, J=5.4, 12.9Hz, 1H), 4.06~3.80(m, 6H), 3.79~3.69(m, 2H), 3.66~3.57(m, 3H), 3.56~3.40(m, 22H), 3.25(s, 1H), 2.93~2.81(m, 2H), 2.69(s, 1H), 2.62~2.54(m, 2H), 2.08~1.96(m, 2H), 1.91~1.69(m, 2H), 1.33(br d, J=5.8Hz, 4H)。 | 12 | 1115.59 |

10

【 3 4 6 3 】

【表 1 3 - 2 8】

|     |        |        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |        |
|-----|--------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------|
| 565 | 975.61 |        | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, 400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(br s, 1H), 8.23(s, 1H), 8.12~8.09(m, 1H), 7.95~7.89(m, 1H), 7.67~7.60(m, 2H), 7.57~7.50(m, 2H), 7.47(t, J=7.8Hz, 1H), 7.23(d, J=7.5Hz, 1H), 7.17(d, J=1.8Hz, 1H), 7.06(dd, J=2.3, 8.4Hz, 1H), 6.23(s, 2H), 5.07(dd, J=5.1, 13.3Hz, 1H), 4.58(br s, 1H), 4.42~4.34(m, 1H), 4.31~4.23(m, 2H), 4.21~4.16(m, 2H), 4.16~4.08(m, 3H), 3.99(br t, J=14.1Hz, 3H), 3.85(br d, J=12.9Hz, 1H), 3.80~3.75(m, 2H), 3.63~3.58(m, 2H), 3.56~3.53(m, 2H), 3.51(br s, 4H), 3.49(br s, 1H), 3.48(br s, 1H), 3.45(br s, 1H), 3.20~3.14(m, 2H), 3.15~3.11(m, 4H), 3.10~3.01(m, 1H), 2.95~2.88(m, 5H), 2.59(br s, 1H), 2.39(br dd, J=4.4, 13.1Hz, 1H), 2.36(br s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.16(br dd, J=6.1, 9.2Hz, 1H), 2.01~1.95(m, 1H), 1.92~1.77(m, 2H)。 | 21 | 975.10 |
| 566 | 926.46 | 928.46 | <sup>1</sup> H NMR(400Mhz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(s, 1H), 10.00(brs, 1H), 9.36~9.42(m, 0.4H), 8.14(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.80(dd, J=8.4, 4.4Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.36~7.47(m, 1H), 7.28(s, 1H), 7.13~7.25(m, 3H), 7.00~7.08(m, 2H), 6.35~6.38(m, 1H), 5.31~5.50(m, 1.7H), 5.06(dd, J=8.4, 5.2Hz, 1H), 4.31~4.41(m, 1H), 4.20~4.29(m, 1H), 4.14(s, 2H), 3.82~3.96(m, 6H), 3.69~3.78(m, 4H), 2.75~2.93(m, 3H), 2.55~2.62(m, 2H), 2.33~2.40(m, 3H), 2.11~2.24(m, 2H), 1.91~2.02(m, 1H), 1.71~1.81(m, 2H), 1.21~1.44(m, 6H)。                                                                                                                                                                                                                                                           | 12 | 926.38 |

20

30

【 3 4 6 4 】

【表 1 3 - 2 9】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |    |         |
|-----|---------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 567 | 970.50  | 972.50  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.03(brs, 1H), 9.36~9.43(m, 0.4H), 8.15(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.81(d, J=8.4Hz, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.40~7.51(m, 1H), 7.12~7.34(m, 4H), 7.00~7.10(m, 2H), 6.37~6.39(m, 1H), 5.30~5.62(m, 1.6H), 5.07(dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 4.32~4.42(m, 1H), 4.21~4.30(m, 1H), 4.12~4.20(m, 2H), 3.83~4.01(m, 6H), 3.70~3.79(m, 4H), 3.46~3.61(m, 5H), 2.81~3.03(m, 4H), 2.55~2.61(m, 3H), 2.35~2.45(m, 2H), 1.94~2.02(m, 1H), 1.73~1.86(m, 2H), 1.22~1.62(m, 6H)。                              | 12 | 970.44  |
| 568 | 1014.52 | 1016.52 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.95(s, 1H), 9.43(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.43(dd, J=5.6, 7.2Hz, 1H), 7.28(s, 1H), 7.25~7.12(m, 3H), 7.09~7.00(m, 2H), 6.65~5.99(m, 1H), 5.45~5.31(m, 2H), 5.06(dd, J=5.2, 13.2Hz, 1H), 4.42~4.32(m, 1H), 4.29~4.21(m, 1H), 4.18~4.11(m, 2H), 3.96~3.83(m, 5H), 3.78~3.68(m, 5H), 3.61~3.50(m, 7H), 3.45(s, 1H), 3.28~3.15(m, 1H), 2.97~2.69(m, 3H), 2.65~2.52(m, 2H), 2.42~2.31(m, 2H), 2.19~1.92(m, 3H), 1.77~1.65(m, 2H), 1.36~1.14(m, 6H)。 | 12 | 1014.49 |
| 569 | 1058.56 | 1060.56 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.97(s, 1H), 10.04(br s, 1H), 9.46~9.31(m, 1H), 8.14(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.82(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49~7.40(m, 1H), 7.30(s, 1H), 7.27~7.12(m, 3H), 7.10~7.00(m, 2H), 6.42~6.37(m, 1H), 5.57~5.29(m, 2H), 5.14~5.00(m, 1H), 4.42~4.32(m, 1H), 4.30~4.22(m, 1H), 4.20~4.10(m, 2H), 4.00~3.69(m, 10H), 3.61~3.43(m, 10H), 3.06~2.82(m, 4H), 2.75~2.54(m, 3H), 2.46~2.29(m, 5H), 2.03~1.93(m, 1H), 1.87~1.71(m, 2H), 1.54~1.19(m, 6H)。                                               | 12 | 1058.54 |

10

20

【 3 4 6 5 】

【表 1 3 - 3 0】

|     |         |         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |    |         |
|-----|---------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 570 | 1102.59 | 1104.59 | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.96(s, 1H), 10.02(s, 1H), 9.45~9.36(m, 0.2H), 8.15(s, 1H), 8.02(s, 1H), 7.82(d, J=8.4Hz, 1H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.49~7.40(m, 1H), 7.32~7.13(m, 4H), 7.09~7.01(m, 2H), 6.37(d, J=7.2Hz, 1H), 5.48~5.33(m, 2H), 5.11~5.02(m, 1H), 4.43~4.23(m, 2H), 4.21~4.12(m, 2H), 4.00~3.82(m, 6H), 3.79~3.68(m, 5H), 3.62~3.42(m, 13H), 2.99~2.77(m, 4H), 2.74~2.59(m, 3H), 2.42~2.15(m, 5H), 2.03~1.93(m, 1H), 1.81~1.68(m, 2H), 1.43~1.08(m, 6H)。                                 | 12 | 1102.59 |
| 571 | 1125.69 |         | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.01(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.42~8.30(m, 1H), 8.23~8.14(m, 1H), 7.96~7.88(m, 1H), 7.66~7.64(d, J=8.0Hz, 1H), 7.57~7.50(m, 2H), 7.49~7.43(m, 1H), 7.35~7.33(d, J=8.0Hz, 1H), 7.25~7.18(m, 1H), 7.08~6.96(m, 2H), 6.42~6.13(m, 3H), 4.64~4.54(m, 3H), 4.49~4.13(m, 11H), 4.10~3.98(m, 2H), 3.96~3.53(m, 11H), 3.49~3.11(m, 6H), 3.10~2.79(m, 7H), 2.47~2.44(m, 3H), 2.34~2.21(m, 2H), 2.21~2.12(m, 3H), 2.09~1.97(m, 2H), 1.95~1.86(m, 1H), 1.01~0.88(m, 3H), 0.82~0.71(m, 3H)。 | 19 | 1125.34 |

30

40

【 3 4 6 6 】

【表 1 3 - 3 1】

|     |         |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |    |         |
|-----|---------|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|---------|
| 572 | 1169.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.55~9.82(m, 1H), 8.97(s, 1H), 8.29(br t, J=5.9Hz, 1H), 8.22~8.14(m, 1H), 7.97~7.87(m, 1H), 7.65(d, J=8.1Hz, 1H), 7.58~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.32~7.19(m, 2H), 7.10~6.94(m, 2H), 6.39~6.05(m, 3H), 4.66~4.54(m, 2H), 4.52~4.44(m, 2H), 4.42~4.32(m, 1H), 4.30~4.20(m, 3H), 4.18~4.13(m, 4H), 4.10~4.00(m, 2H), 3.93(br s, 1H), 3.87~3.81(m, 3H), 3.79~3.76(m, 3H), 3.58~3.54(m, 10H), 3.44(br d, J=4.9Hz, 1H), 3.36(br s, 1H), 3.31~3.12(m, 5H), 3.03~2.98(m, 5H), 2.96~2.79(m, 3H), 2.46~2.44(m, 3H), 2.34~2.28(m, 1H), 2.26(br d, J=8.1Hz, 1H), 2.21~2.13(m, 3H), 2.10~1.97(m, 2H), 1.96~1.83(m, 1H), 0.96(d, J=6.6Hz, 2.5H), 0.79(d, J=6.7Hz, 2.5H), 0.70(d, J=6.6Hz, 0.5H), 0.58(d, J=6.6Hz, 0.5H)。                         | 19 | 1169.40 |
| 573 | 1169.72 |  | <sup>1</sup> H NMR(400MHz, DMSO-d <sub>6</sub> )δ10.43~9.83(m, 1H), 8.97(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.36~8.19(m, 1H), 7.99~7.89(m, 1H), 7.65(d, J=8.1Hz, 1H), 7.58~7.50(m, 2H), 7.46(t, J=7.8Hz, 1H), 7.34(d, J=7.6Hz, 1H), 7.22(br d, J=7.3Hz, 1H), 7.08~6.98(m, 2H), 6.34~6.16(m, 3H), 4.70~4.55(m, 2H), 4.46(br dd, J=7.0, 12.5Hz, 1H), 4.41~4.34(m, 2H), 4.30~4.23(m, 3H), 4.20~4.14(m, 4H), 4.09~3.99(m, 2H), 4.11~3.99(m, 1H), 3.84(br d, J=15.3Hz, 1H), 3.81~3.75(m, 4H), 3.73(s, 1H), 3.67~3.49(m, 10H), 3.43(br d, J=11.3Hz, 1H), 3.36(br s, 1H), 3.29(br d, J=14.5Hz, 1H), 3.21(br d, J=10.8Hz, 3H), 3.10~2.95(m, 6H), 2.94~2.78(m, 3H), 2.46(s, 3H), 2.44(s, 1H), 2.29~2.23(m, 1H), 2.19(s, 3H), 2.10~1.97(m, 2H), 1.92(ddd, J=4.8, 7.8, 12.6Hz, 1H), 0.98~0.91(m, 3H), 0.80~0.74(m, 3H)。 | 19 | 1169.40 |

10

20

【 3 4 6 7 】

【表 1 4 - 1】

表 1 4. 表 6、8、10、および 1 2 の例示的な二官能性化合物を介した標的タンパク質分解

| 実施例番号 | SW1573             |                    |                        |    |    |     |     |      |      |    | H2030              |                    |                        |    |     |     |      |      |  |
|-------|--------------------|--------------------|------------------------|----|----|-----|-----|------|------|----|--------------------|--------------------|------------------------|----|-----|-----|------|------|--|
|       | DC <sub>50</sub> * | D <sub>最大</sub> ** | 示された濃度(μM)での分解パーセント*** |    |    |     |     |      |      |    | DC <sub>50</sub> * | D <sub>最大</sub> ** | 示された濃度(μM)での分解パーセント*** |    |     |     |      |      |  |
|       |                    |                    | 10                     | 3  | 1  | 0.3 | 0.1 | 0.03 | 0.01 | 10 |                    |                    | 3                      | 1  | 0.3 | 0.1 | 0.03 | 0.01 |  |
| 519   | nd                 | A                  | nd                     | nd | C  | A   | B   | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 543   | nd                 | nd                 | nd                     | C  | C  | C   | nd  | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 539   | nd                 | nd                 | nd                     | C  | C  | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 525   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 516   | nd                 | B                  | nd                     | nd | B  | B   | C   | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 515   | nd                 | nd                 | nd                     | C  | C  | C   | nd  | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 503   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | C  | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 518   | nd                 | A                  | nd                     | nd | C  | A   | B   | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 505   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 504   | nd                 | A                  | nd                     | nd | C  | A   | B   | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 537   | nd                 | nd                 | nd                     | C  | C  | C   | nd  | nd   | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 532   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 531   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 530   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |
| 529   | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd | C   | C   | C    | nd   | nd | nd                 | nd                 | nd                     | nd | nd  | nd  | nd   | nd   |  |

30

40

【 3 4 6 8 】

【表 1 4 - 2】

|     |    |    |    |    |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 528 | nd | nd | nd | nd | nd | C | C  | C  | nd |
| 527 | nd | nd | nd | nd | nd | C | C  | C  | nd |
| 526 | nd | nd | nd | nd | nd | C | C  | C  | nd |
| 524 | nd | nd | nd | nd | nd | C | C  | C  | nd |
| 481 | nd | B  | nd | nd | B  | C | C  | nd |
| 247 | nd | nd | nd | C  | C  | C | nd |
| 480 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 245 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 405 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 475 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 248 | nd | nd | nd | C  | C  | C | nd |
| 246 | nd | nd | nd | C  | C  | C | nd |
| 244 | nd | nd | nd | C  | C  | C | nd |
| 430 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 404 | nd | nd | nd | nd | A  | A | B  | nd |
| 431 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 403 | A  | B  | nd | nd | C  | B | B  | B  | C  | nd |
| 432 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 427 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 425 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 429 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |
| 428 | nd | nd | nd | nd | C  | C | C  | nd |

10

20

【 3 4 6 9 】

【表 1 4 - 3】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 426 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 444 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 424 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 421 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 420 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 443 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 442 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 439 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 438 | nd | nd | nd | nd | B  | C  | B  | nd |
| 437 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 436 | nd | nd | nd | nd | B  | B  | C  | nd |
| 417 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 415 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 411 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 441 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 440 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 419 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 418 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 416 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 414 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 409 | nd | nd | nd | nd | C  | C  | C  | nd |
| 423 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |

30

40

【 3 4 7 0 】

50

【表 1 4 - 4】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 413 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 407 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 152 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 151 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 150 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 149 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 240 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 235 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 422 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 412 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 410 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 408 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 406 | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 402 | C  | C  | nd | nd | C  | C  | C  | C  | C  | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 401 | C  | C  | nd | nd | C  | C  | C  | C  | C  | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 400 | C  | C  | nd | nd | C  | C  | C  | C  | C  | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 398 | A  | B  | nd | nd | C  | B  | B  | B  | C  | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 397 | B  | C  | nd | nd | C  | C  | C  | C  | C  | nd |
| 239 | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 238 | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 237 | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |
| 236 | nd | C  | nd | C  | C  | C  | nd | nd | nd |

10

20

【 3 4 7 1】

【表 1 4 - 5】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |   |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| 234 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 399 | A  | B  | C  | B  | B  | B  | B  | C  | nd | C  | B | C  | B | C | C | C  | C  | nd |
| 497 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 227 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 32  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 146 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 278 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 276 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 39  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 37  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 132 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 131 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 127 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 34  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 307 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 130 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 128 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 27  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 311 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 184 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 182 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 116 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |

30

40

【 3 4 7 2】

50

【表 1 4 - 6】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |   |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| 115 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 73  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 273 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 271 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 474 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 473 | B  | B  | B  | B  | B  | B  | C  | C  | nd | B  | C | C  | C | C | C | C  | C  | nd |
| 168 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 113 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 111 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 109 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 108 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 107 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 95  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 304 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 170 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 93  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 75  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 69  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 302 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 249 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 391 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 89  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |

10

20

【 3 4 7 3】

【表 1 4 - 7】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |   |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| 303 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 396 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 269 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 268 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 214 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 213 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 212 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 211 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 210 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 209 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 199 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 208 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 207 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 206 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 205 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 204 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 202 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 201 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 375 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 174 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 366 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 373 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |

30

40

【 3 4 7 4】

50

【表 1 4 - 8】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |   |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| 200 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 172 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 483 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 484 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 482 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 337 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 198 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 196 | C  | C  | nd | C  | C  | C  | C  | C  | nd | C  | C | nd | C | C | C | C  | C  | nd |
| 195 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 468 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 363 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 338 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 341 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 467 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 68  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 344 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 343 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 342 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 346 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 345 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 193 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 67  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |

10

20

【 3 4 7 5】

【表 1 4 - 9】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |    |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|----|---|---|----|----|----|
| 66  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 340 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 339 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 65  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 64  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 62  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 60  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 58  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 57  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 56  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 197 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 194 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 63  | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 61  | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 59  | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 192 | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 335 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 334 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 191 | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 55  | nd | C | nd | nd | C | C | C  | nd | nd |
| 336 | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |
| 54  | nd | C | nd | C  | C | C | nd | nd | nd |

30

40

【 3 4 7 6】

50

【表 1 4 - 1 0】

|     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |   |   |   |    |    |    |
|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|---|---|---|----|----|----|
| 333 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 332 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 331 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 330 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 44  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 189 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 53  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 52  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 51  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 50  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 49  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 48  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 46  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 45  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 43  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 42  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 187 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 186 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 47  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 41  | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 190 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |
| 188 | nd | C | nd | C | C | C | nd | nd | nd |

\*DC50 (nM) C ≥ 1000 ; 100 ≤ B < 1000 ; A < 100

10

20

【 3 4 7 7】

【表 1 4 - 1 1】

\*\*D<sub>最大</sub> (%) : C ≤ 35 ; 35 < B < 70 ; A ≥ 70

30

\*\*\*分解パーセント : C ≤ 35 ; 35 < B < 70 ; A ≥ 70

nd : 決定されず

【 3 4 7 8】

K R A 動員部分および E 3 リガーゼ動員部分 (例えば、C L M、V L M、I L Mまたは M L M) を含有する新規の二官能性分子が、P R O T A C 技術を通じて記載されている。本開示の二官能性分子は、K R a を積極的に分解し、堅牢な細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導を引き起こす。P R O T A C が媒介するタンパク質分解は、従来手法によって K R a などの「創薬困難な」病理学的タンパク質を標的化する上で有望な戦略を提供する。

40

【 3 4 7 9】

本出願全体で引用される全ての参考文献、特許、係属中の特許出願および公開された特許の内容が、参照により本明細書に明示的に組み込まれる。

【 3 4 8 0】

当業者であれば、本明細書に記載される本開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または通常を超えない実験のみを使用して、確認することができるだろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。本明細書に記載される詳細な実施例および実施形態は、例示目的のみのために例として与えられ

50

、本開示を限定するものとは決してみなされないことが理解される。これらに照らした様々な修正または変更が、当業者に示唆され、本出願の趣旨および権限の範囲内に含まれ、添付の特許請求の範囲内と考えられる。例えば、成分の相対量は、所望の効果を最適化するために変化させてもよく、さらなる成分を添加してもよく、および/または同様の成分を記載される成分のうちの一つ以上と置換してもよい。本開示のシステム、方法、およびプロセスに関連する追加の有利な特徴および機能性は、添付の特許請求の範囲から明らかになるだろう。さらに、当業者であれば、本明細書に記載される本開示の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または通常を超えない実験のみを使用して、確認することができるだろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲によって包含されることが意図される。

10

【3481】

## 参考文献：

Collins MA and Pasca di Magliano M, Kras as a key oncogene and therapeutic target in pancreatic cancer. *Front Physiol.* 2014 Jan 21; 4: 407.

Wood K, Hensing T, Malik R, Salgia R. Prognostic and Predictive Value in KRAS in Non-Small-Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol.* 2016 Jun 1; 2(6): 805-12.

20

Knickelbein K, Zhang L. Mutant KRAS as a critical determinant of the therapeutic response of colorectal cancer. *Genes Dis.* 2015 Mar; 2(1): 4-12.

Prior IA1, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res.* 2012 May 15; 72(10): 2457-67.

30

Ostrem JM, Shokat KM. Direct small-molecule inhibitors of KRAS: from structural insights to mechanism-based design. *Nat Rev Drug Discov.* 2016 Nov; 15(11): 771-785.

Ma Y, Gu Y, Zhang Q, Han Y, Yu S, Lu Z, Chen J. Targeted degradation of KRAS by an engineered ubiquitin ligase suppresses pancreatic cancer cell growth in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther.* 2013 Mar; 12(3): 286-94.

40

Ross SJ, Revenko AS, Hanson LL, Ellston R, Staniszevska A, Whalley N, Pandey SK, Revill M, Rooney C, Buckett LK, Klein SK, Hudson K, Monia BP, Zinda M, Blakey DC, Lyne PD, Macleod AR. Targeting KRAS-dependent tumors with AZD4785, a high-affinity therapeutic antisense oligonucleotide inhibitor of KRAS. *Sci Transl Med.* 2017 Jun 14; 9(394).

Yuan TL, Fellmann C, Lee CS, Ritchie CD, Thapar V, Lee LC, Hsu DJ, Grace D, Carver JO, Z

50

uber J, Luo J, McCormick F, Lowe SW. Development of siRNA payloads to target KRAS-mutant cancer. Cancer Discov. 2014 Oct; 4(10): 1182-1197.

【図 1 A】

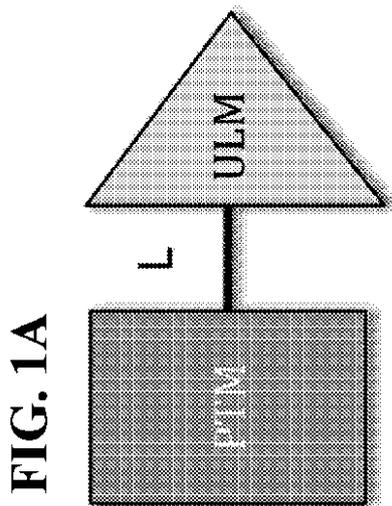
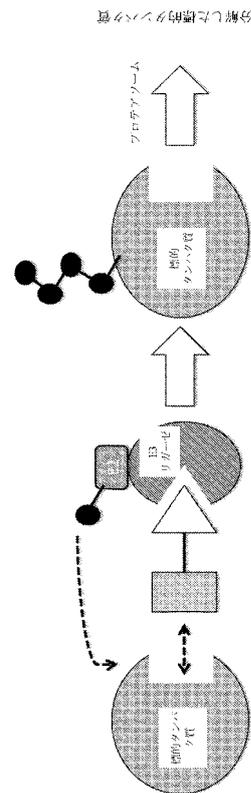
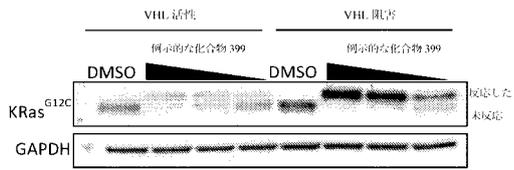


FIG. 1A

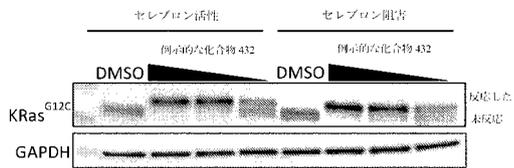
【図 1 B】



【 図 2 A 】



【 図 2 B 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2019/025878

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| INV. C07D401/14                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07D403/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | C07D417/12                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| A61P35/00                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | A61K31/427                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | A61K31/517                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | A61K31/506                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| ADD.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| B. FIELDS SEARCHED                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| C07D A61P A61K                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                    | Relevant to claim No.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | WO 2017/172979 A1 (ARAXES PHARMA LLC [US])<br>5 October 2017 (2017-10-05)<br>examples                                                                                                                                                                                                                                 | 1-37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | -----<br>ZENG MEI ET AL: "Potent and Selective<br>Covalent Quinazoline Inhibitors of KRAS<br>G12C",<br>CELL CHEMICAL BIOLOGY, ELSEVIER,<br>AMSTERDAM, NL,<br>vol. 24, no. 8, 3 August 2017 (2017-08-03)<br>, page 1005, XP085180233,<br>ISSN: 2451-9456, DOI:<br>10.1016/J.CHEMBIOL.2017.06.017<br>page 1008<br>----- | 1-37                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| * Special categories of cited documents :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention<br>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone<br>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art<br>"&" document member of the same patent family |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Date of mailing of the international search report                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 3 September 2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 15/10/2019                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Authorized officer<br><br>Fazzi, Raffaella                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2019/025878**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: **1-3, 6, 7, 9-21, 23-28, 30-37(all partially)**  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
**see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210**
  
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2019/ 025878

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.2

Claims Nos.: 1-3, 6, 7, 9-21, 23-28, 30-37(all partially)

Present claim 1 is does not meet the requirements of Article 6 PCT because the matter for which protection is sought is not clearly defined. The claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result.

This is because the units ULM and PTM are defined as, respectively, a moiety binding an E3 ubiquitin ligase and a Kirsten rat sarcoma protein targeting moiety, within giving a clear indication as regards their structures.

In addition to that, the term "small molecule" is ambiguous and unclear and leaves the reader in doubt as to the meaning of the technical feature to which it refers, thereby rendering the definition of the subject-matter of said claim unclear (Article 6 PCT). It is again stressed that in the absence of a clear defined chemical formula, it is not possible a priori to ascertain whether a prior art molecule falls within the definition of a "small molecule" or not.

The ambiguity of claim 1 also extends to several dependent claims, wherein even if the definition of PTM is given, the term ULM is not clearly defined (and vice versa ULM is defined but PTM is left open).

In addition to that, the Applicant defines the linker L as any possible chemical entities.

Consequently, claim 1 and dependent claims 2-21 are not completely searchable.

By contrast, compounds of claim 1, wherein L is defined in claim 22, in combination with a PTM moiety as defined in claim 4 and an ULM moiety as defined in claim 8 have been completely searched (as well as the examples given in the description).

The Applicant is also reminded that not enough examples are given in the description to support the breadth of claim 1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure. If the application proceeds into the regional phase before the EPO, the applicant is reminded that a search may be carried out during examination before the EPO (see EPO Guidelines C-IV, 7.2), should the problems which led to the Article 17(2) declaration be overcome.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2019/025878

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|----------------------------------------|------------------|-------------------------|------------------|
| WO 2017172979 A1                       | 05-10-2017       | US 2019127336 A1        | 02-05-2019       |
|                                        |                  | WO 2017172979 A1        | 05-10-2017       |
| -----                                  |                  |                         |                  |

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl.              | F I            | テーマコード(参考) |
|--------------------------|----------------|------------|
| A 6 1 P 43/00 (2006.01)  | A 6 1 P 43/00  | 1 1 1      |
| A 6 1 K 47/60 (2017.01)  | A 6 1 K 47/60  |            |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01)  | A 6 1 K 45/00  |            |
| C 0 7 D 403/12 (2006.01) | C 0 7 D 403/12 |            |

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N
2. C o m b i F l a s h

(74)代理人 110001195

特許業務法人深見特許事務所

(72)発明者 クルー, アンドリュー・ピア

アメリカ合衆国、0 6 4 3 7 コネチカット州、ギルフォード、ウィンターベリー・ロード、2

(72)発明者 ホーンバーガー, キース・アール

アメリカ合衆国、0 6 4 8 8 コネチカット州、サウスベリー、ウルフ・ピット・ドライブ、1 8 2

(72)発明者 ワン, ジン

アメリカ合衆国、0 6 4 6 0 コネチカット州、ミルフォード、エルム・ストリート、2 5

(72)発明者 ドン, ハンチン

アメリカ合衆国、0 6 4 4 3 コネチカット州、マディソン、オープニング・ヒル・ロード、2 4 8

(72)発明者 バーリン, マイケル

アメリカ合衆国、0 8 8 2 2 ニュー・ジャージー州、フレミントン、ヘン德里ック・ロード、1 4

(72)発明者 クルース, クレイグ・エム

アメリカ合衆国、0 6 5 1 1 コネチカット州、ニュー・ヘブン、リビングストン・ストリート、2 8 6

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB08 BB09 CC31 CC62 DD03 DD07

EE01

4C076 AA95 CC27 EE59 FF70

4C084 AA19 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC411 ZC412 ZC752

4C086 AA01 AA02 AA03 BC46 BC82 GA07 GA08 GA09 GA10 GA12

MA01 MA04 NA05 NA13 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41