(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517642
(P2025-517642A)
(43)公表日　令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14	CSP	4C084
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		4C086
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02		
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		

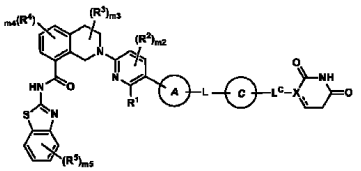
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全1383頁）　最終頁に続く

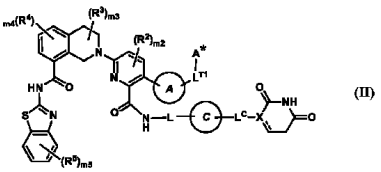
(21)出願番号　特願2024-565273(P2024-565273)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月24日(2024.12.24)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/021010
(87)国際公開番号　WO2023/215482
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　63/339,253
(32)優先日　令和4年5月6日(2022.5.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/398,783
(32)優先日　令和4年8月17日(2022.8.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/429,862
最終頁に続く

(71)出願人　524404922
ツリーライン バイオサイエンシズ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ州 ウォータータウン アーセナルストリート ５００
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

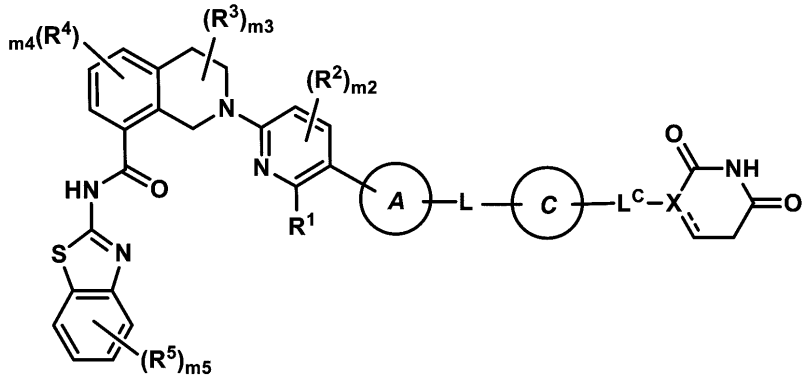
(54)【発明の名称】　テトラヒドロイソキノリンヘテロ二官能性ＢＣＬ－ＸＬ分解剤

(57)【要約】
本開示は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導する式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））、または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供する。これらの化合物は、例えば、対象（例えば、ヒト）のがんを治療するのに有用である。本開示はまた、本明細書で提供される化合物を含有する組成物、ならびにそれを使用および製造する方法を提供


(I)


(II)

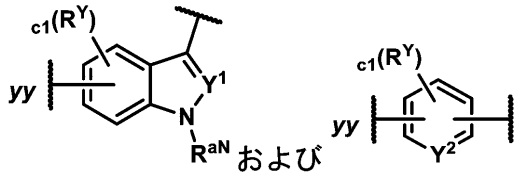
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：



式(I)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
環Ａは、
（ａ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
Ｒ^{1}は、
（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、
（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、
（ｃ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであって、前記Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと
からなる群から選択され、
各Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、
ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、
Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定義され、
（ＡＡ）
ｎ１は、３～１５の整数であり、
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることとし、
（ＢＢ）
ｎ１は、０～２０の整数であり、
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から選択され、
各Ｌ^{A1}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
各Ｌ^{A3}は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から選択され、
各Ｌ^{A4}は、独立して、

（ａ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｏ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_0$、およびＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$結合のいずれも含有しないこととし、
式中、各R^Lは、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－$C_{1～6}$アルコキシと、－$C_{1～6}$ハロアルコキシと、－NR^dR^eと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$と、－R^bと、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
環Ｃは、



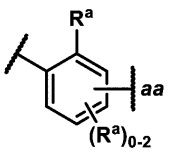
からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各R^Yは、R^aおよびR^bからなる群から独立して選択され、
R^aNは、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、
ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、
前記

は単結合または二重結合であり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－ＣＨR^a－、－Ｃ（R^a）$_2$－、－Ｎ（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であることとし、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、

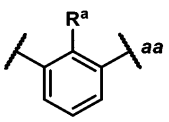
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、
前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】
環Ａが、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】
環Ａが、

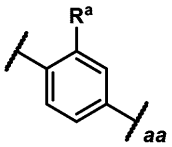


であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表すか、または
環Ａが、

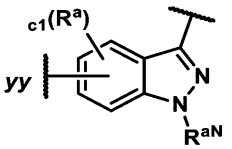


であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表すか、または

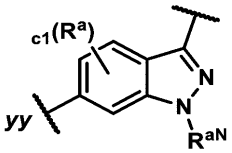
環Ａが、



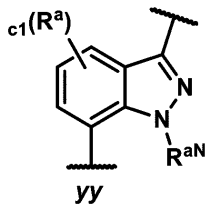
であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表す、
請求項１または２に記載の化合物。
【請求項４】
環Ａが、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである、請求項１に記載の化合物。
【請求項５】
環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであるか、または
環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、メチルもしくはＣＦ$_{3}$である、
請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７】
ｍ２が０である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項８】
ｍ３が０である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項９】
ｍ４が０である、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１０】
ｍ５が０である、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１１】
ｍ２が０であり、ｍ３が０であり、ｍ４が０であり、ｍ５が０である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１２】
環Ｃが



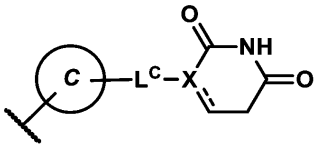
であるか、または
環Ｃが



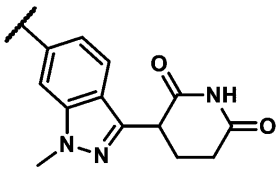
であるか、または
環Ｃが



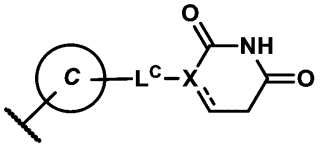
である、
請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１３】
ｃ１が０である、請求項１２に記載の化合物。
【請求項１４】
R^{aN}が$C_{1～3}$アルキルであるか、またはR^{aN}がメチルである、請求項１２または１３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
L^{C}が結合である、請求項１２～１４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１６】
ＸがＣＨである、請求項１２～１５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１７】
前記



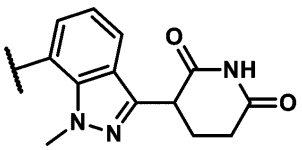
部分が



であるか、または
前記



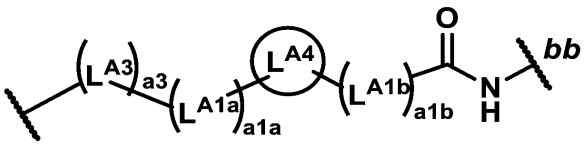
部分が



である、
請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１８】
Ｌが－（L^{A}）$_{n1}$－であり、L^{A}およびｎ１が、（ＡＡ）に従って定義される、請求項１～１７のいずれか一項に記載の化合物。

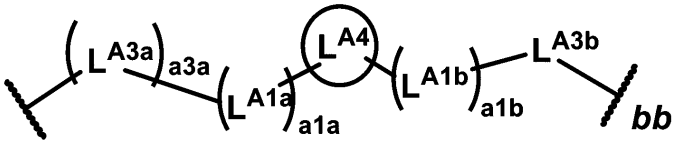
【請求項１９】
ｎ１が３～５の整数であるか、またはｎ１が５～９の整数であるか、またはｎ１が６、７、もしくは８であるか、またはｎ１が９～１２の整数である、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２０】
L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}であるか、またはL^Aの１個の出現が、L^{A4}であるか、またはL^Aの２個の出現が、L^{A4}である、請求項１～１９のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２１】
各L^{A4}が、独立して、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２２】
L^Aの１～４個の出現が、L^{A3}であるか、またはL^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
L^{A3}の０～１個の出現が、Ｃ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択される、請求項１～２２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}であるか、またはL^Aの２～５個の出現が、L^{A1}である、請求項１～２３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
L^{A1}の０～２個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２６】
L^{A1}の各出現が、－ＣＨ$_2$－であるか、またはL^{A1}の１個の出現が、－ＣＨR^L－もしくは－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２７】
各R^Lが、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1\sim3}$アルキルとからなる群から選択される、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２８】
Ｌが、－（L^A）$_{n1}$－であり、L^Aおよびｎ１が、（ＡＡ）に従って定義され、
ｎ１が、５～９の整数であり、
L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}であり、
L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}であり、
L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２９】
Ｌが、
（ｉ）－（L^{A3}）$_{0\sim2}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{1\sim2}$－ｂｂと、
（ｉｉ）－（L^{A3}）$_{0\sim2}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－ｂｂと、
（ｉｉｉ）－（L^{A3}）$_{0\sim2}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A3}－

$L^{A4}-bb$と、
（ｉｖ）－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－（L^{A1}）$_{2\sim3}$－L^{A3}－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{1\sim2}$－ｂｂと
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは１～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３０】
Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim2}$－（L^{A1}）$_{2\sim9}$－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－L^{A4}－ｂｂ
であり、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３１】
各L^{A4}が、独立して、
（ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、請求項２８～３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３２】
L^{A1}の０～１個の出現が、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_{2}$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_{2}$－である、請求項２８～３１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３３】
L^{A3}の０～１個の出現が、Ｃ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択される、請求項２８～３２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３４】
Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim2}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{1\sim2}$－ｂｂ
であり、ただし、Ｌは１～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３５】
Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{2}$－ｂｂ
であり、ただし、Ｌは１～５個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３６】
Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^{d}）－ｂｂ
であり、ただし、Ｌは１～５個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または３４～３５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３７】
Ｌが、式（Ｌ－１）：



式（Ｌ－１）

の二価基であり、式中、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、
Ｌ^{A4}は、
（ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項３４～３６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項３８】
ａ３が１である、請求項３７に記載の化合物。
【請求項３９】
Ｌ^{A3}が－Ｏ－である、請求項３７または３８に記載の化合物。
【請求項４０】
ａ３が０である、請求項３７に記載の化合物。
【請求項４１】
ａ１ａ＋ａ１ｂが、３もしくは４であるか、またはａ１ａ＋ａ１ｂが、２もしくは５である、請求項３７～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４２】
ａ１ａ＋ａ１ｂが２～５である、請求項３８～４０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４３】
Ｌが、
－（Ｌ^{A3}）$_{0～1}$－（Ｌ^{A1}）$_{0～5}$－Ｌ^{A4}－（Ｌ^{A1}）$_{0～5}$－Ｌ^{A3}－ｂｂ
であり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または３４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４４】
Ｌが式（Ｌ－２）：

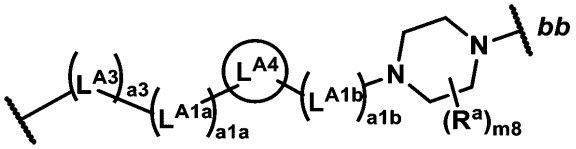


式（Ｌ－２）

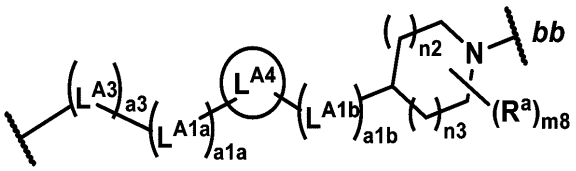
の二価基であり、式中、

ａ３ａは、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項３４または４３に記載の化合物。
【請求項４５】
ａ３ａが１である、請求項４４に記載の化合物。
【請求項４６】
L^{A3a}が－Ｏ－である、請求項４４または４５に記載の化合物。
【請求項４７】
L^{A3b}が－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４８】
L^{A3b}が、－Ｏ－である、請求項４４～４６のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項４９】
ａ１ａ＋ａ１ｂが、２、３、または４である、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５０】
ａ１ａ＋ａ１ｂが、５または６である、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５１】
Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-bb$、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A3}-L^{A4}-bb$
であり、ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５２】
Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$（ピペラジニレン）$-bb$、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$（ピペリジニレン）$-bb$、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-C(=O)-$（ピペラジニレン）$-bb$
であり、ただし、Ｌは２～５個のL^{A1}を含有することとし、
式中、前記ピペラジニレンおよびピペリジニレンは、各々１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよく、
式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項５１に記載の化合物。

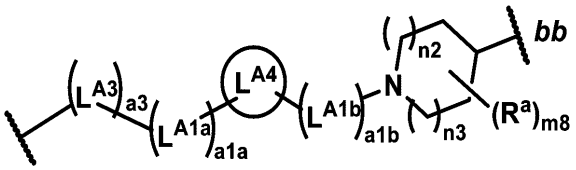
【請求項５３】
Ｌが、式（Ｌ－３）、（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、または（Ｌ－４）：



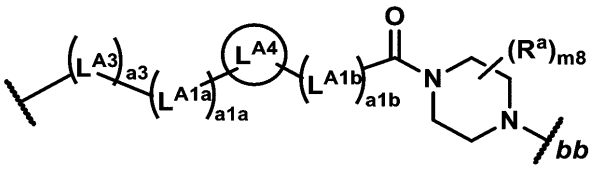
式（Ｌ－３）



式（Ｌ－３ａ）



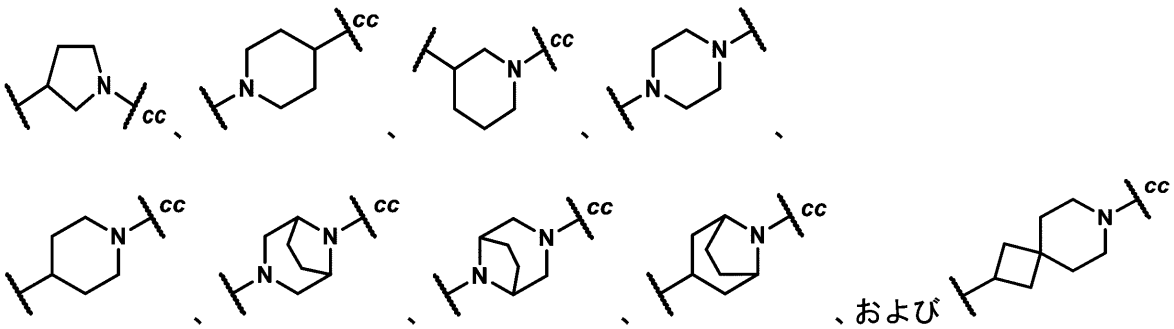
式（Ｌ－３ｂ）



式（Ｌ－４）

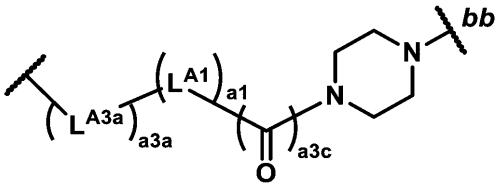
の二価基であり、式中、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ４}は、
（ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、
Ｌ^{Ａ４ｂ}は、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい７～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリレンであり、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項５１に記載の化合物。
【請求項５４】

ａ３が１である、請求項５３に記載の化合物。
【請求項５５】
L^{A3}が－Ｏ－である、請求項５３または５４に記載の化合物。
【請求項５６】
ａ１ａ＋ａ１ｂが、３または４である、請求項５３～５５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５７】
ａ１ａ＋ａ１ｂが、２である、請求項５３～５５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５８】
L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、$-CH_2-$である、請求項３７～４２、４４～５０、または５３～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５９】
L^{A1a}の１個の出現が、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、L^{A1a}の残りの各出現が、$-CH_2-$であり、L^{A1b}の各出現が、$-CH_2-$である、請求項３７～４２、４４～５０、または５３～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６０】
L^{A1b}の１個の出現が、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、L^{A1b}の残りの各出現が、$-CH_2-$であり、L^{A1a}の各出現が、$-CH_2-$である、請求項３７～４２、４４～５０、または５３～５７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６１】
L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、請求項３４～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６２】
L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員の窒素含有ヘテロシクリレンである、請求項３４～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６３】
L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい



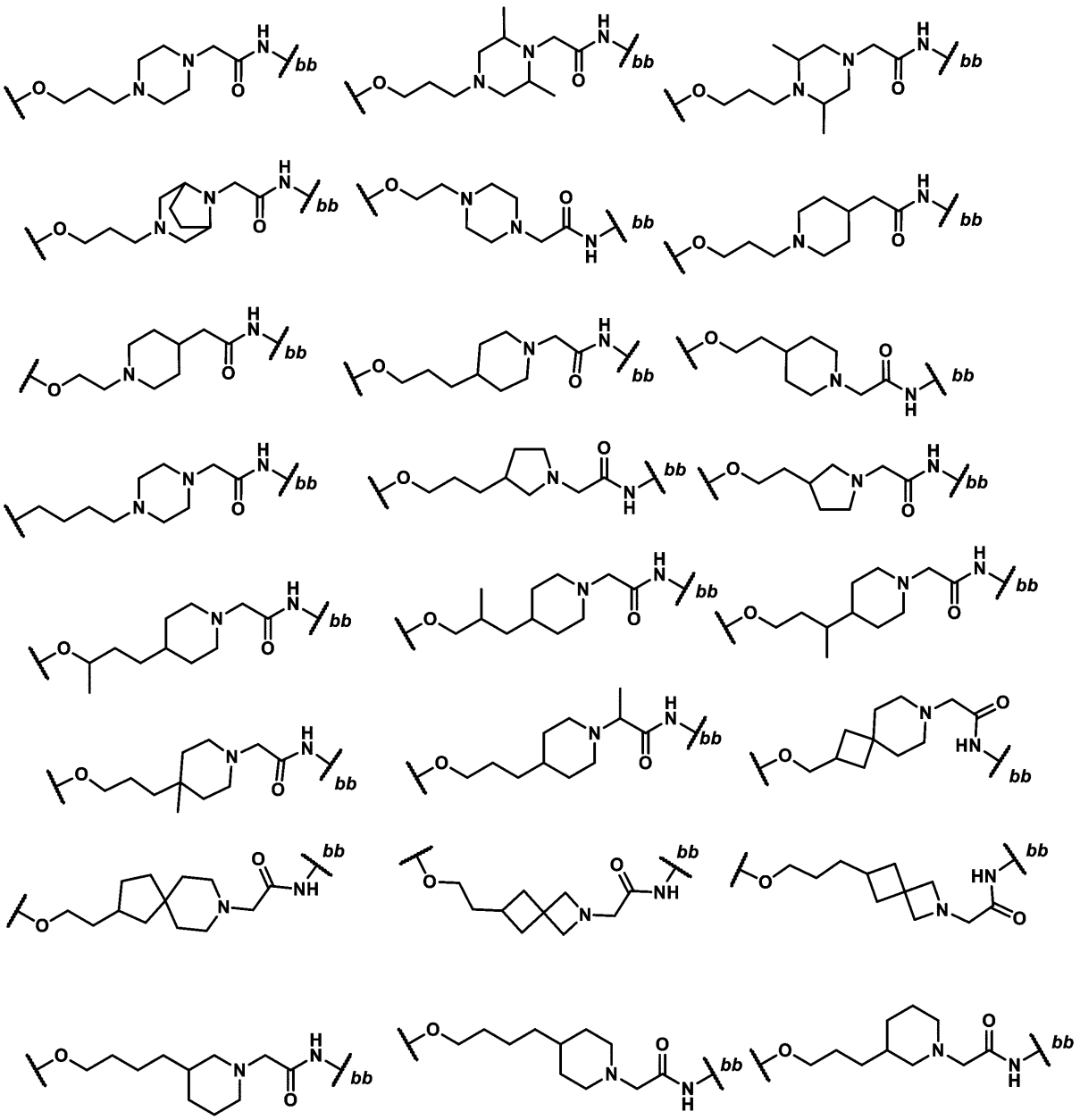
からなる群から選択され、式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す、請求項３４～６２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６４】
L^{A4}上に存在する各R^aが、独立して、Ｆであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである、請求項６２または６３に記載の化合物。
【請求項６５】
L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレンである、請求項３４～６１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６６】
L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシ

レンである、請求項３４～６１または６５のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６７】
L^{A4}が、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、請求項３４～６０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６８】
L^{A4}が、
（ａ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレン、
（ｂ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，２－フェニレン、または
（ｃ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレン
である、請求項３５～６０または６７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項６９】
Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{2～9}$－（L^{A3}）$_{0～1}$－（ピペラジニレン）－ｂｂ
であり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または３０のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７０】
Ｌが、式（Ｌ－６）：



式（Ｌ－６）

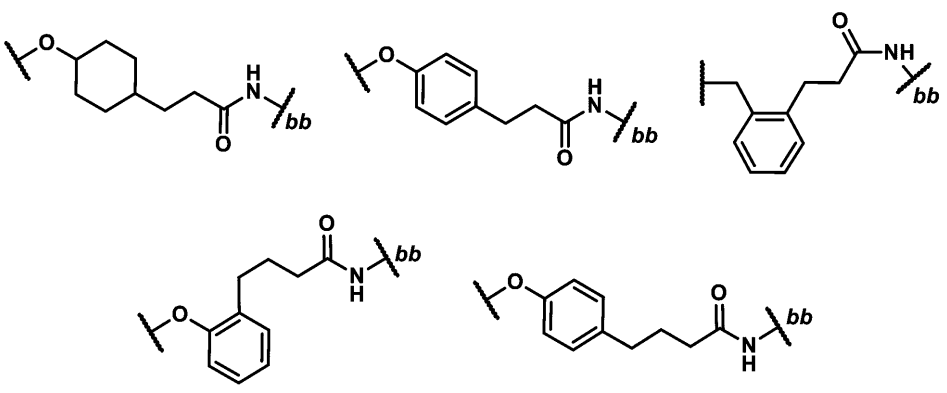
の二価基であり、式中、
L^{A3a}が、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ３ａが、０または１であり、
ａ１が、２～１１の整数であり、
ａ３ｃが、０または１であり、
ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、
請求項６９に記載の化合物。
【請求項７１】
ａ３ａが１である、請求項７０に記載の化合物。
【請求項７２】
L^{A3a}が－Ｏ－である、請求項７０または７１に記載の化合物。
【請求項７３】
L^{A1}の０～１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－CH_2－である、請求項７０～７２のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７４】
Ｌが、



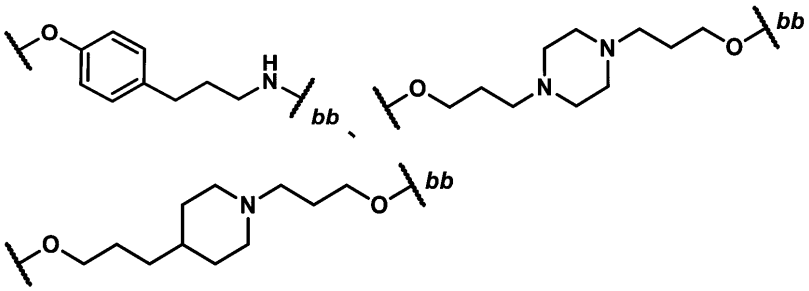
からなる群から選択され、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、請求項１～１８または３４～３７のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項７５】

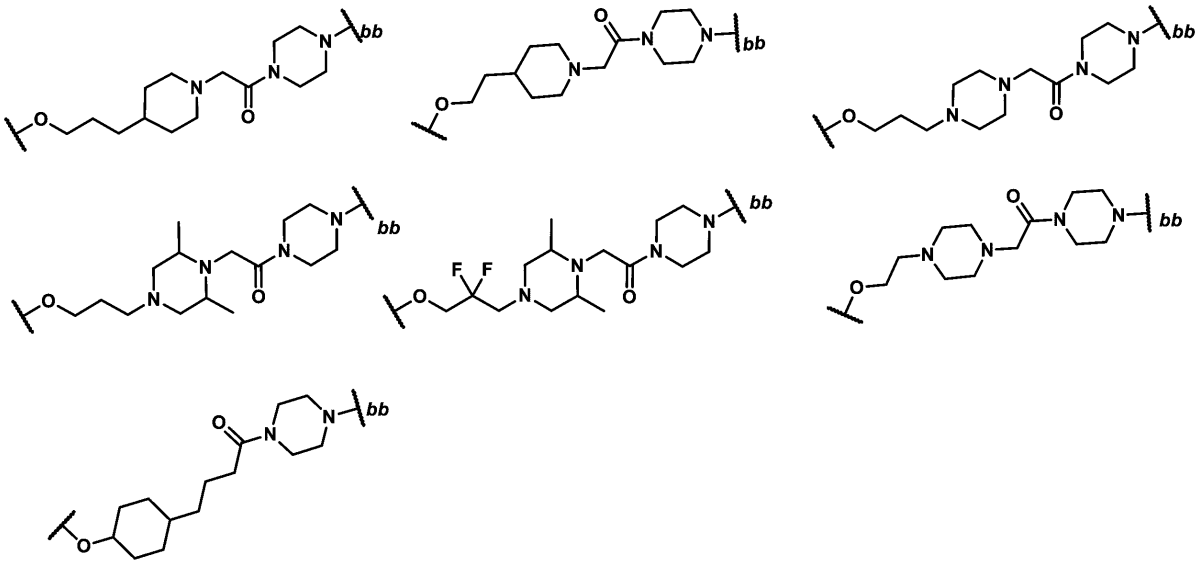
Ｌが、



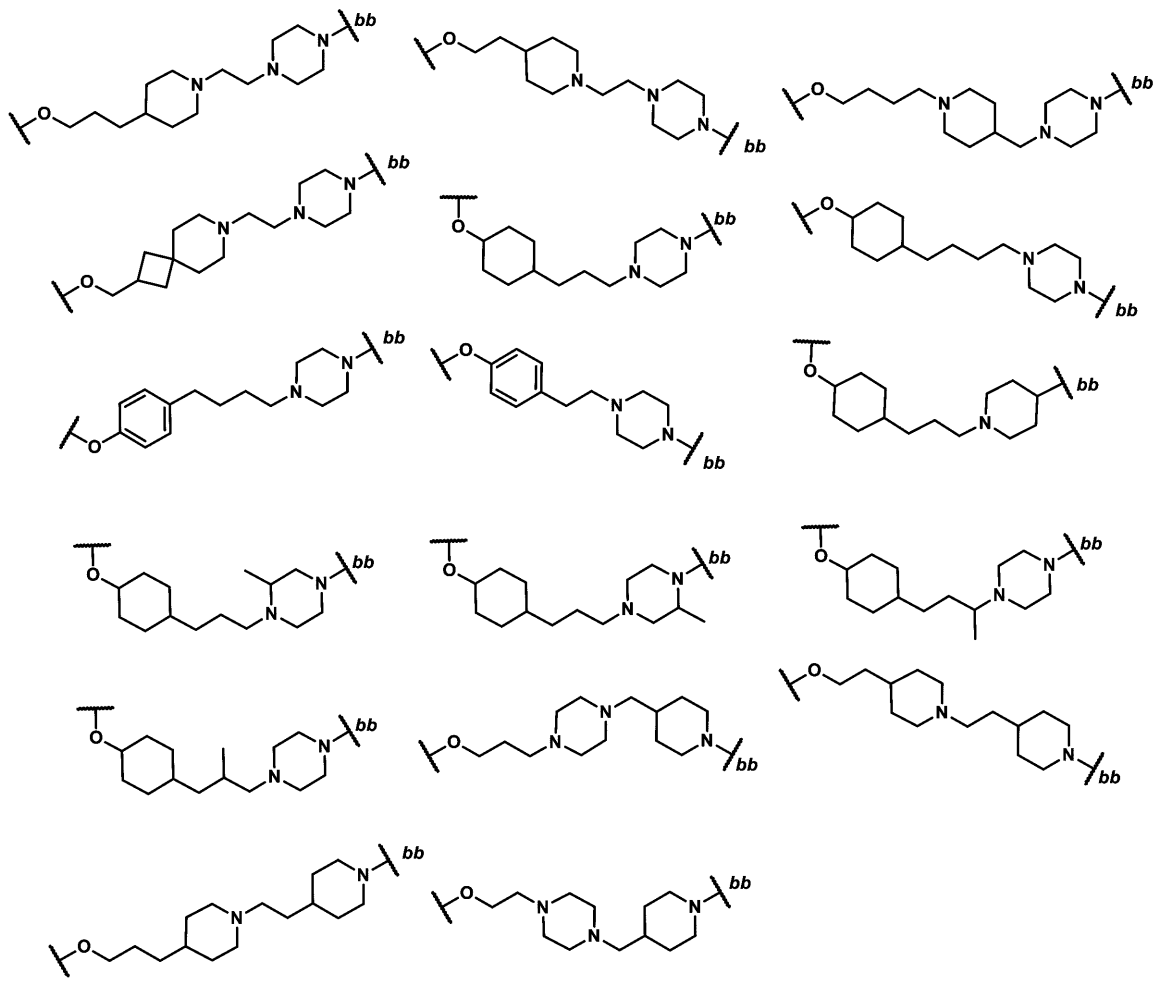
からなる群から選択され、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または３４～３７のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７６】
Ｌが、



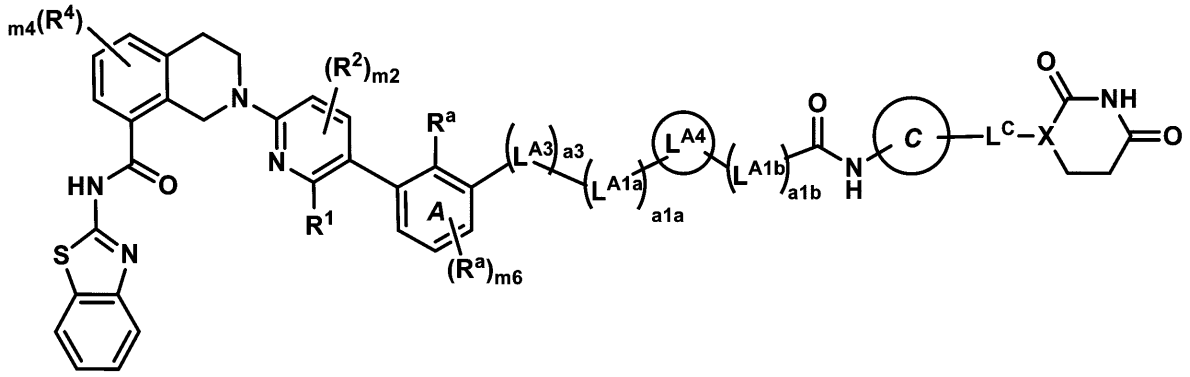
であり、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８、３４または４３～４４のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７７】
Ｌが、



からなる群から選択され、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または５１～５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７８】
Ｌが、



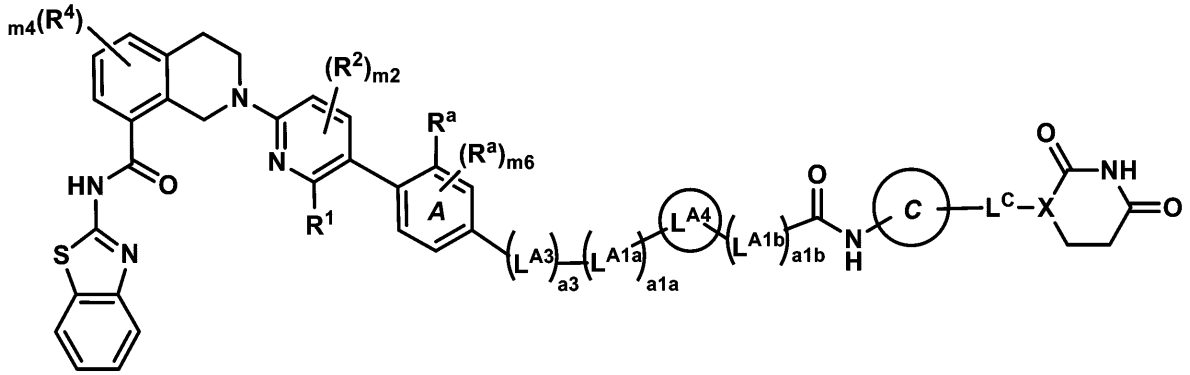
からなる群から選択され、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、
請求項１～１８または５１～５３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項７９】
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ａ）：



式（Ｉ－Ａ）

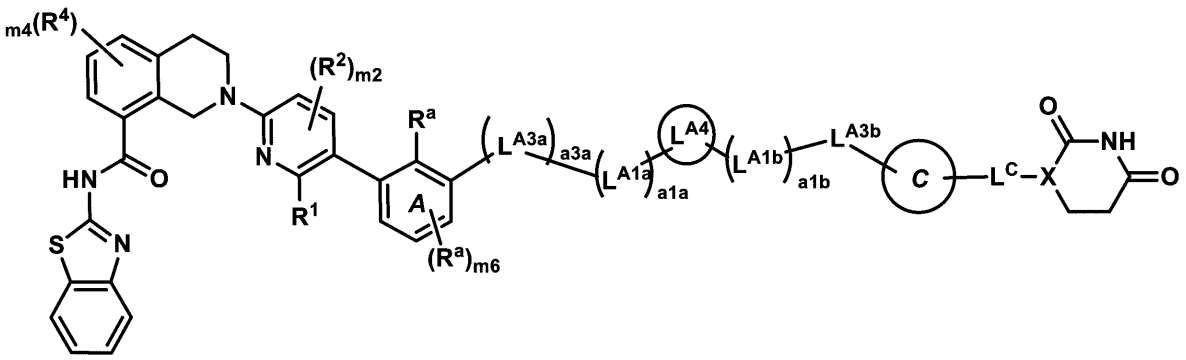
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１

～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｂ）：

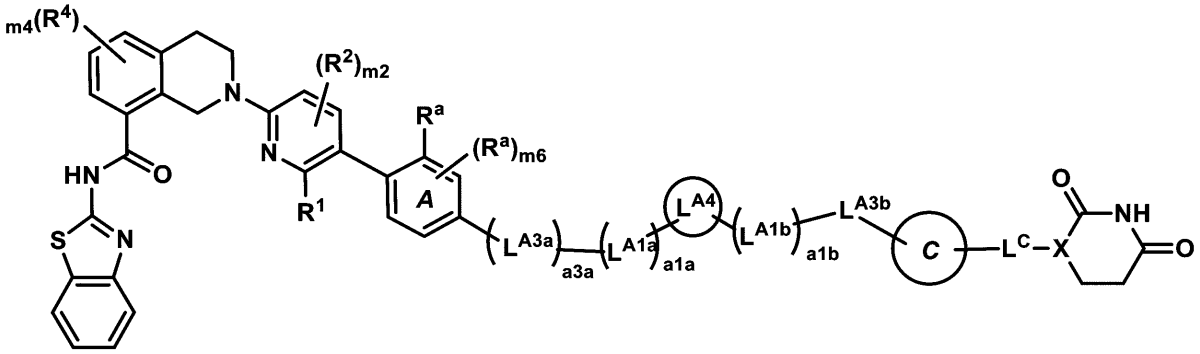


式(Ｉ－Ｂ)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｃ）もしくは（Ｉ－Ｄ）：



式（Ｉ－Ｃ）



式（Ｉ－Ｄ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

ｍ６は、０または１であり、

ａ３ａは、０または１であり、

L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、

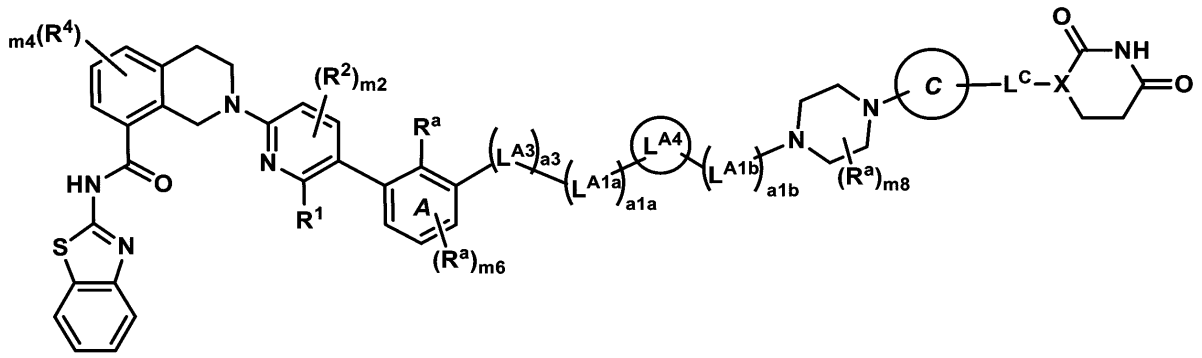
L^{A4}は、

（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

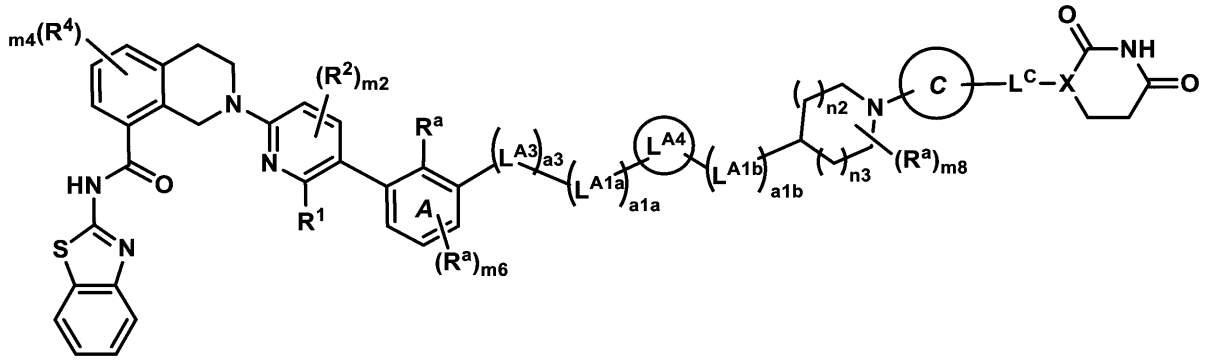
からなる群から選択され、または

式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｅ）：



式（Ｉ－Ｅ）

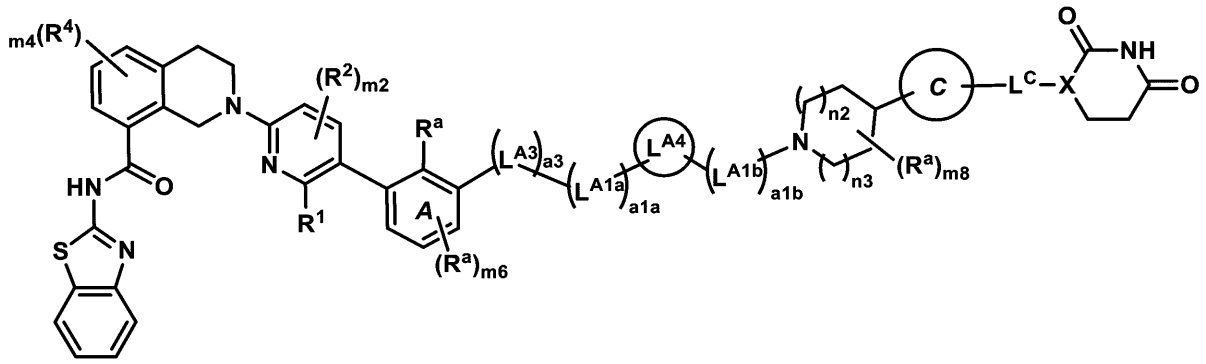
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ４}は、
（ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、または
式（Ｉ）の前記化合物は、式（Ｉ－Ｅａ）：



式（Ｉ－Ｅａ）

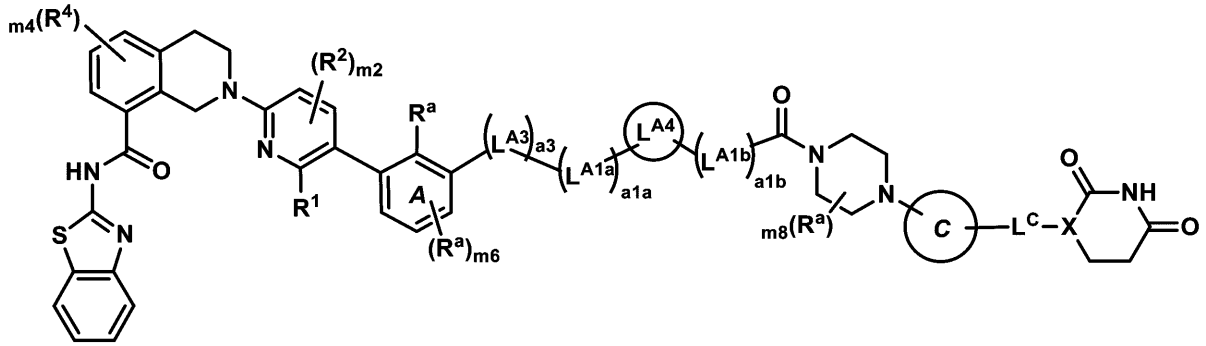
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｅｂ）：



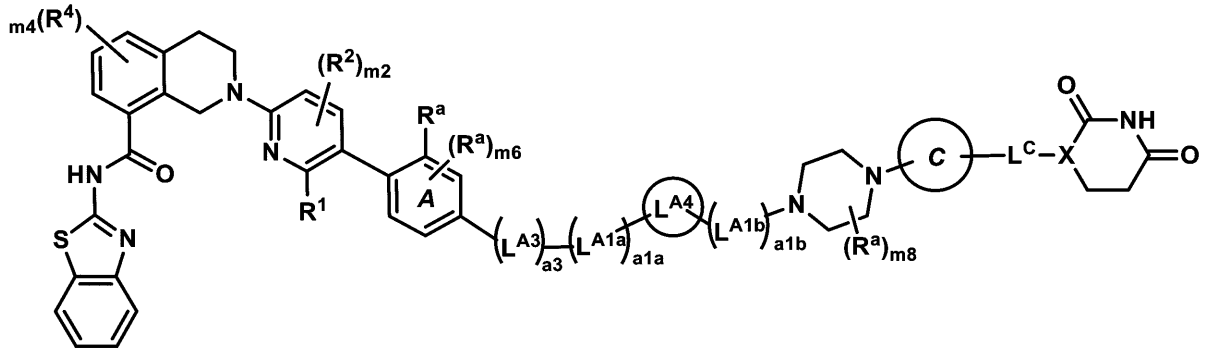
式（Ｉ－Ｅｂ）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｆ）：



式（Ｉ－Ｆ）

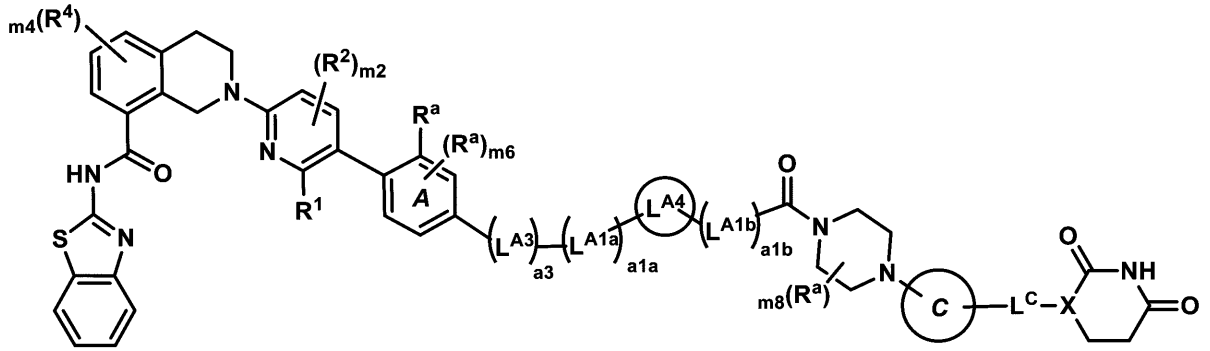
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
Ｌ^{Ａ４}は、
（ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｇ）：



式（Ｉ－Ｇ）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、または
式（Ｉ）の前記化合物が、式（Ｉ－Ｈ）：



式(I－H)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２である、
請求項１に記載の化合物。

【請求項８０】
表Ｃ１における化合物またはそれらの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、化合物。

【請求項８１】
実施例Ｂ１に記載される条件下で、Y_{min}（６ｈ）≧７０％および／またはY_{min}（２４ｈ）≧７０％を示さない、請求項８０に記載の化合物。

【請求項８２】
請求項１～８１のいずれか一項に記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項８３】

その必要がある対象においてがんを治療するための方法であって、前記対象に、治療的に有効な量の、請求項１～８１のいずれか一項に記載の化合物、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、または請求項８２に記載の医薬組成物を投与することを含む、前記方法。

【請求項８４】

追加の治療または治療薬を投与することを含む、請求項８３に記載の方法。

【請求項８５】

前記追加の治療または治療薬が、ＡＬＫ阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤、ＢＲａｆ阻害剤、ＣＤＫ２阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、抗ＥＧＦＲ抗体もしくは抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、抗ＨＥＲ２抗体もしくは抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート、ＪＡＫ阻害剤、ＫＲａｓ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、ＴＯＲＣ１／２阻害剤、化学療法、放射線療法、またはそれらの組合せである、請求項８４に記載の方法。

【請求項８６】

前記追加の治療または治療薬が、ＪＡＫ阻害剤である、請求項８５に記載の方法。

【請求項８７】

前記ＪＡＫ阻害剤が、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、またはそれらの組合せである、請求項８６に記載の方法。

【請求項８８】

前記がんが、乳がん、結腸直腸がん、胆管がん、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、膀胱がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、子宮がん、頭頸部がん、血液がん、肺がん、皮膚がん、またはそれらの組合せである、請求項８５～８７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項８９】

前記血液がんが、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、またはそれらの組合せである、請求項８８に記載の方法。

【請求項９０】

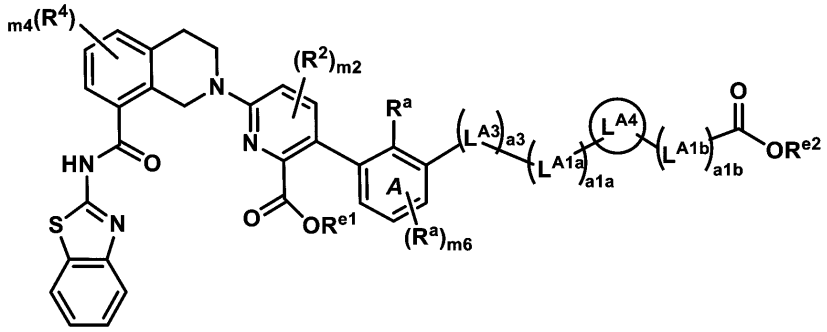
前記血液がんが、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、またはそれらの組合せである、請求項８９に記載の方法。

【請求項９１】

前記血液がんが、ＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ）を有する、請求項８９～９０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９２】

式（ＳＩ－Ａ）：



式（ＳＩ－Ａ）

の化合物またはその塩であって、式中、

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}から選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ４は、０、１、２、または３であり、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{A4}は、

（ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

（ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、

各Ｒ^{L}は、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、－Ｒ^{b}と、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各Ｒ^{a}は、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）－ＯＨ、

（ｄ）オキソ、

（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、

（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、

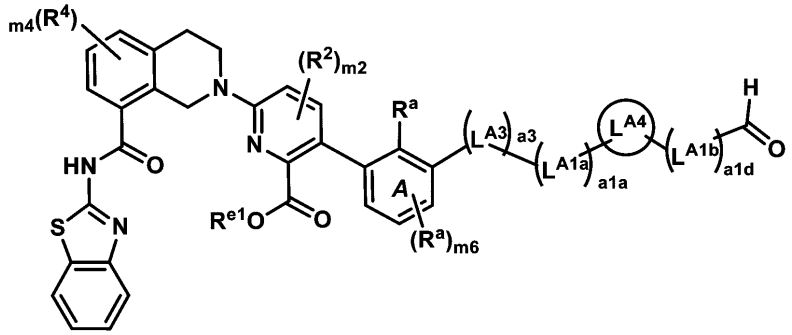
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、

（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々は、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、
前記化合物またはその塩。

【請求項９３】
式（Ｉ－Ｅ）：



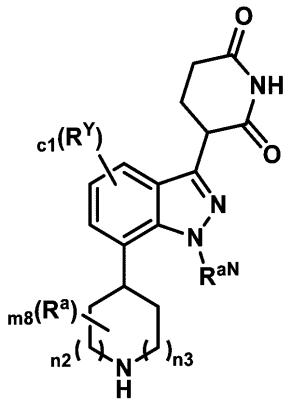
式（ＳＩ－Ｅ）

の化合物またはその塩であって、式中、
各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびハロから独立して選択され、

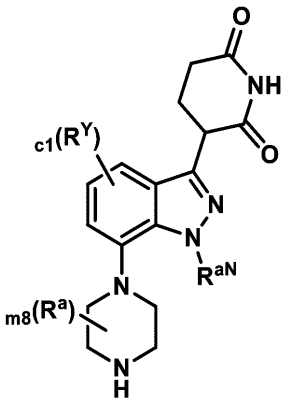
ａ３は、０または１であり、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ４は、０、１、２、または３であり、
ｍ６は、０または１であり、
R^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルであり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
（ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ａ１ａは、０～５の整数であり、
ａ１ｄは、０～４の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｄは１～４であることとし、
各R^Lは、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－$C_{1\sim6}$アルコキシと、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシと、－ＮR^dR^eと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$と、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（R^f）$_2$と、－R^bと、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルとからなる群から選択され、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1\sim6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（R^f）$_2$、および
（ｑ）１～６個のR^cで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{2\sim6}$アルケニル、または$C_{2\sim6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各R^bは、－（L^b）$_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－L^bは、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1\sim3}$アルキレンからなる群から選択され、
各R^{b1}は、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々は

、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、
前記化合物またはその塩。

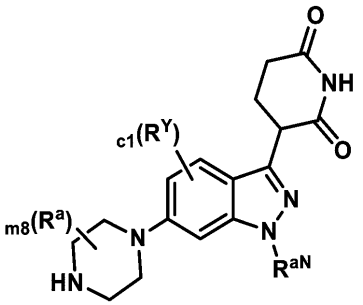
【請求項９４】
式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、または（Ｉ－Ｉｎｄ－３）：



（Ｉ－Ｉｎｄ－１）



（Ｉ－Ｉｎｄ－２）



（Ｉ－Ｉｎｄ－３）

のいずれか１つの化合物またはその塩であって、式中、
各Ｒ^{Y}は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
ｍ８は、０～４であり、
各Ｒ^{a}は、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々は、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、
前記化合物またはその塩。

【請求項９５】

本明細書で提供される前記化合物、組成物、組合せ、医薬組成物、方法、使用、またはプロセスのいずれか。

【発明の詳細な説明】

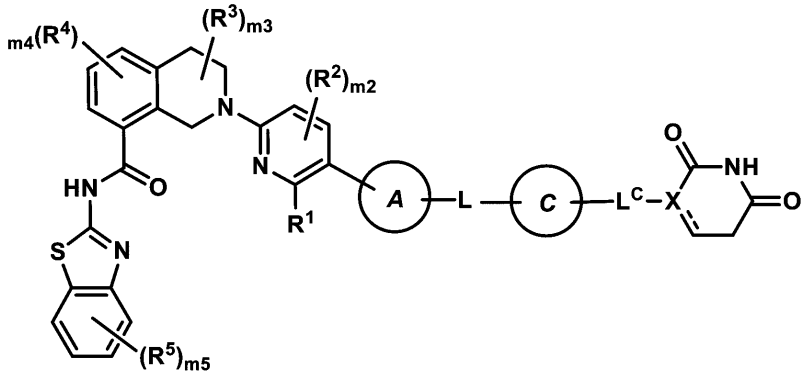
【技術分野】

【０００１】

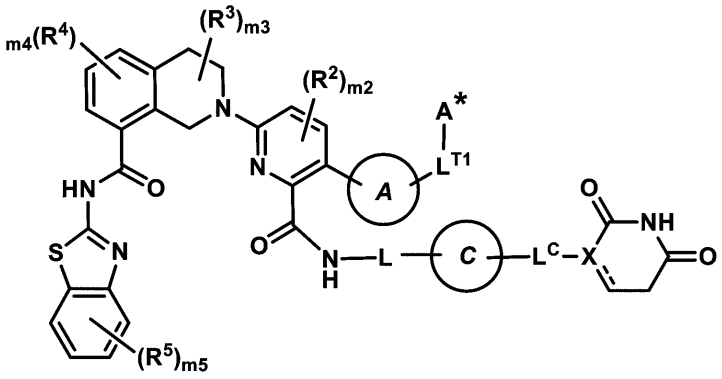
関連出願の相互参照

本出願は、２０２３年４月７日に出願された米国仮出願第６３／４５７，９９７号、２０２３年３月２４日に出願された同第６３／４５４，５４５号、２０２３年３月３日に出願された同第６３／４４９，７５６号、２０２２年１２月２日に出願された同第６３／４２９，８６２号、２０２２年８月１７日に出願された同第６３／３９８，７８３号、および２０２２年５月６日に出願された同第６３／３３９，２５３号に対する優先権を主張し

、それらの各々が、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
技術分野
本開示は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導する、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。これらの化合物は、例えば、対象（例えば、ヒト）における癌を処置するのに有用である。本開示はまた、本明細書において提供される化合物を含有する組成物、ならびにそれを使用および作製する方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
背景
タンパク質のＢＣＬ－２ファミリーは、細胞アポトーシスの調節に関与し、アポトーシス促進性、生存促進性、およびＢＨ３オンリーであるタンパク質を含む。大まかに言えば、ＢＣＬ－２ファミリーのアポトーシス促進性メンバーおよび生存促進性メンバーへのＢＨ３オンリータンパク質の結合のバランスは、細胞がアポトーシスを受けるかどうかを決定する可能性がある。ＢＣＬ２Ｌ１遺伝子によってコードされるタンパク質ＢＣＬ－X_Lは、ＢＣＬ－２ファミリーの生存促進性メンバーである。多くの癌において、腫瘍細胞のアポトーシスを開始させることが望ましい場合があり、これは、ＢＨ３オンリータンパク質結合について競合するために利用可能な生存促進性タンパク質（例えば、ＢＣＬ－X_L）の量を減少させることによって達成することができる。
【発明の概要】
【０００４】
概要
本開示は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導する、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。これらの化合物は、例えば、対象（例えば、ヒト）における癌を処置するのに有用である。本開示はまた、本明細書において提供される化合物を含有する組成物、ならびにそれを使用および作製する方法を提供する。
【０００５】
本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物：



式（I）



式（II）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環Ａは、

（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレン、ならびに

（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

Ｌ^{T1}は、結合、または独立して、オキソおよびＲ^{c}からなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキレンであり、Ｃ$_{1～3}$アルキレンの１個のＣＨ$_{2}$単位は、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{d}）－で任意選択的に置き換えられており、

Ａ＊は、

（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキルまたは３～１５員ヘテロシクリル、

（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリールまたは５～１５員ヘテロアリール、ならびに

（ｃ）Ｈ

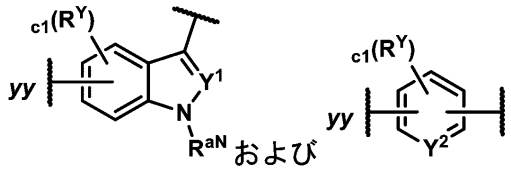
からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルは、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$
からなる群から選択され、
各Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、
ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、
Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定義され、
（ＡＡ）
ｎ１は、３～１５の整数であり、ならびに
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることを条件とし、
（ＢＢ）
ｎ１は、０～２０の整数であり、ならびに
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から選択され、
各Ｌ^{A1}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
各Ｌ^{A3}は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から選択され、
各Ｌ^{A4}は、独立して、
（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレン、
（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｏ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_{0}$、およびＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$結合のいずれも含有しないことを条件とし、
式中、各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、－Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
環Ｃは、



および

からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各Ｒ^{Y}は、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択され、
Ｒ^{a}^{N}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、

ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は、単結合または二重結合であり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－CHR^a－、－$C(R^a)_2$－、－$N(R^d)$－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、
（ｎ）$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$、および
（ｑ）各々が１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各R^bは、独立して、－$(L^b)_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－L^bは、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－、－$S(O)_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1～3}$アルキレン
からなる群から選択され、
各R^{b1}は、独立して、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のR^gで任意選択的に置換されていてもよく、
各R^cは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、および$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$
からなる群から選択され、
各R^dおよびR^eは、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、$S(O)_{1～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{1～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$、および１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル
からなる群から選択され、
各R^fは、独立して、Ｈと、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各R^gは、独立して、R^h、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに
各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$
からなる群から選択される。

【０００６】

また、本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物である。

【０００７】

本明細書において提供されるのは、それを必要とする対象において癌を処置するための方法であって、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または本明細書において提供される医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。

【０００８】

本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と非共有結合したＢＣＬ－X_Lタンパク質である。

【０００９】

本明細書において提供されるのはまた、ＢＣＬ－X_Lタンパク質、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（

Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、およびＣＲＢＮタンパク質またはその一部を含む三元複合体である。

【００１０】

本明細書に記載される本開示の理解を容易にするために、いくつかの追加の用語が提供される。一般に、本明細書で使用される命名法、ならびに記載される有機化学、医薬品化学、および薬理学における実験室手順は、当技術分野で周知であり、一般的に用いられるものである。別途定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、一般に、本開示が属する技術分野における当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書および添付の付録を通して言及される特許、出願、公開された出願、および他の刊行物の各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【００１１】

本発明の１つ以上の実施形態の詳細を、添付の図面および以下の説明に記載する。本発明の他の特徴および利点は、明細書および図面、および特許請求の範囲から明らかになる。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

詳細な説明

本開示は、ＢＣＬ－X_L（本明細書においてＢｃｌ－ｘＬとも称される）タンパク質の分解を誘導する、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。これらの化合物は、例えば、癌を処置するのに有用である。本開示はまた、本明細書において提供される化合物を含有する組成物、ならびにそれを使用および作製する方法を提供する。

【００１３】

いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、健康な細胞において、ＢＡＸおよびＢＡＫなどのアポトーシス促進性エフェクターは、細胞質ゾルとミトコンドリア外膜（mitochondrial outer membrane、ＭＯＭ）との間を移動することができ、ミトコンドリア外膜（ＭＯＭ）上で電位依存性アニオンチャネル２（Voltage Dependent Anion Channel 2、ＶＤＡＣ２）が受容体として作用することができると考えられている。生存促進性ＢＣＬ－２ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２、ＢＣＬ－X_L、およびＭＣＬ－１）は、ＢＡＸを細胞質ゾルに逆行輸送することができる。ＢＨ３オンリータンパク質（例えば、ＢＩＭ）は、アポトーシス促進性エフェクター（例えば、ＢＡＸまたはＢＡＫ）上の後部部位に係合し、エフェクターのＣ末端膜貫通ドメイン（α９）を放出して、ＭＯＭへの結合を可能にすることができる。ＢＡＸまたはＢＡＫのカノニカルＢＨ３結合溝へのＢＩＭの結合は、ＢＡＸまたはＢＡＫのＮ末端およびα１を放出し、その後の「ラッチ」ドメインのアンフォールディングは、ＢＨ３結合溝からＢＩＭを放出する。次いで、生存促進性ＢＣＬ－２ファミリーメンバーがＢＡＸまたはＢＡＫに結合する場合、アポトーシスシグナル伝達は一般に停止される。しかしながら、ＢＡＸまたはＢＡＫが二量体化され、次いでオリゴマー化される場合、ＭＯＭは透過化され、アポトーシスにつながり得る。

【００１４】

生存促進性ＢＣＬ－２ファミリーメンバーの豊富さは、しばしば（例えば、ＢＨ３模倣

物を含む細胞毒性療法を介して）死のために細胞を「プライミング」すると考えられる。発癌性変異およびストレスは、ＢＨ３オンリータンパク質における上方調節を引き起こすことができ、したがって、生存促進性ＢＣＬ－２ファミリータンパク質の上方調節のために癌細胞に選択的圧力をかけると考えられている。したがって、周囲により多くのＢＨ３オンリータンパク質が存在すると、細胞は、ＢＣＬ－２ファミリーバランスの更なる操作に対してより感受性であると考えられている。例えば、Ａｄａｍｓ ａｎｄ Ｃｏｒｙ，Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ＆ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ２５．１（２０１８）：２７－３６を参照されたい。

【００１５】

標的タンパク質の分解を誘導する化合物は、ヘテロ二官能性化合物、ＰＲＯＴＡＣ、または分解剤と称されることもある。そのような化合物は、一般に、標的タンパク質に結合する部分およびユビキチンＥ３リガーゼ（Ｅ３リガーゼまたは単にＥ３と称されることもある）に結合する部分を含み、これらの２つの部分は任意選択的にリンカーによって分離されている。分解を誘導するために、ヘテロ二官能性化合物は、標的タンパク質と、化合物と、Ｅ３リガーゼとの間の三元複合体の形成を誘導すると考えられている。次いで、三元複合体の形成に続いて、標的タンパク質のユビキチン化およびプロテオソームによるユビキチン化標的タンパク質の分解が行われる。いくつかのＥ３リガーゼは、ヘテロ二官能性分解剤のためのパートナーＥ３リガーゼとして使用されている。本明細書では、セレブロン（cereblon、ＣＲＢＮ）Ｅ３リガーゼ（本明細書ではＣＲＢＮタンパク質とも称される）が使用される。

【００１６】

標的タンパク質についての分解アプローチは、例えば、標的タンパク質の小分子阻害と比較して潜在的な利点を有し得る。１つの潜在的な利点は、ヘテロ二官能性化合物の効果の持続時間が、一般に、標的タンパク質の再合成速度に基づくことである。別の潜在的な利点は、多くのヘテロ二官能性化合物は、ユビキチン化標的タンパク質－Ｅ３リガーゼ複合体から放出され、更なる三元複合体の形成に利用可能になると考えられていることであり、これは、ヘテロ二官能性化合物の「触媒的」ターンオーバーと称されることもある。分解は標的タンパク質の足場機能を損なう場合があるのに対し、小分子は損なわない場合があるので、場合によっては、標的タンパク質の分解は、小分子阻害よりも有利である可能性もある。また、一般に、三元複合体の形成には、標的タンパク質に対する高い親和性は必ずしも必要ではないと考えられている。

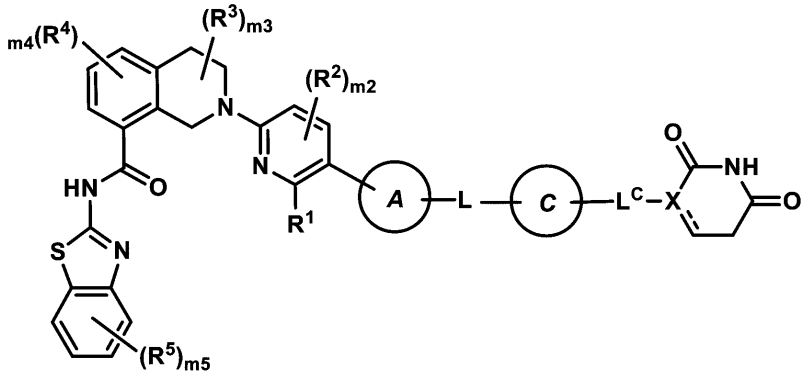
【００１７】

ヘテロ二官能性化合物は、例えば、国際公開第２０１７／１８４９９５号、国際公開第２０１９／１４４１１７号、国際公開第２０２０／１６３８２３号、国際公開第２０２１／０７８３０１号、国際公開第２０２１／１４６５３６号、国際公開第２０２１／００７３０７号、国際公開第２０２１／２２２１１４号、国際公開第２０２２／１６９７８０号、国際公開第２０２３／０４４０４６号、Ｃｈａｍｂｅｒｌａｉｎ ａｎｄ Ｈａｍａｎｎ，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ １５．１０（２０１９）：９３７－９４４；Ｌｉ ａｎｄ Ｓｏｎｇ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １３（２０２０）：１－１４；Ｗｕ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２７．７（２０２０）：６０５－６１４；Ｄｏｎｇ、ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ６４．１５（２０２１）：１０６０６－１０６２０；Ｙａｎｇ、ｅｔ ａｌ．，Ｔａｒｇｅｔｅｄ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １６．１（２０２１）：１－１２；Ｌｖ、ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ １２．１（２０２１）：６８９６に更に記載されている。

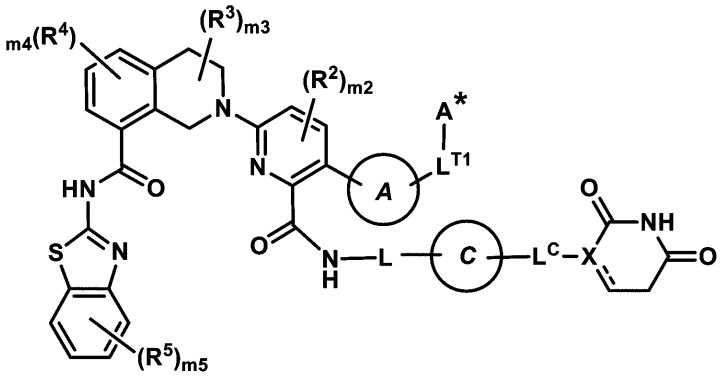
【００１８】

化合物の実施形態

本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物：



式（I）



式（II）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

環Ａは、

（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレン、

（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

Ｌ^{T1}は、結合、または独立して、オキソおよびＲ^{c}からなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキレンであり、Ｃ$_{1～3}$アルキレンの１個のＣＨ$_{2}$単位は、－Ｏ－または－Ｎ（Ｒ^{d}）－で任意選択的に置き換えられており、

Ａ＊は、

（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキルまたは３～１５員ヘテロシクリル、

（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリールまたは５～１５員ヘテロアリール、ならびに

（ｃ）Ｈ

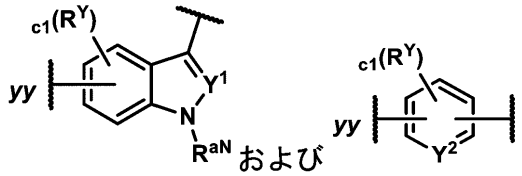
からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、
ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、
Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定義され、
（ＡＡ）
ｎ１は、３～１５の整数であり、ならびに
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることを条件とし、
（ＢＢ）
ｎ１は、０～２０の整数であり、ならびに
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から選択され、
各Ｌ^{A1}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
各Ｌ^{A3}は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から選択され、
各Ｌ^{A4}は、独立して、
（ａ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレン、
（ｂ）それらの各々が、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｏ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_{0}$、およびＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$結合のいずれも含有しないことを条件とし、
式中、各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、－Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル
からなる群から選択され、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各Ｒ^{Y}は、独立して、ＲおよびＲ^{b}からなる群から選択され、
Ｒ^{a}^{N}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、

ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は、単結合または二重結合であり、
L^Cは、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^a－、－Ｃ（Ｒ^a）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、
各Ｒ^{a}は、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^f）$_2$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^f）$_2$、および
（ｑ）各々が１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^b）$_b$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレン
からなる群から選択され、ならびに
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^e、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^f）$_2$
からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^f）$_2$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各R^gは、独立して、R^h、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される。

【００１９】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

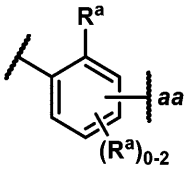
【００２０】
いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【００２１】
いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、それらの各々が、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【００２２】
いくつかの実施形態では、環Ａは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである。

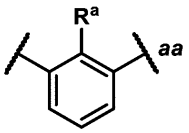
【００２３】
いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニレン（例えば、１，３－フェニレンまたは１，４－フェニレン）である。

【００２４】
いくつかの実施形態では、環Ａは、

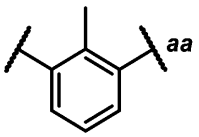


であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{T1}への結合点を表す。

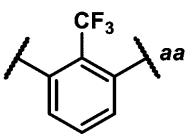
【００２５】
いくつかの実施形態では、環Ａは、



であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{T1}への結合点を表す。例えば、環Ａは、

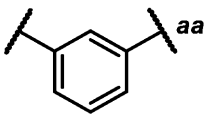


または



であってもよく、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{T1}への結合点を表す。

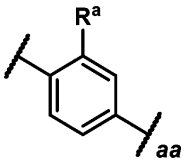
【００２６】
いくつかの実施形態では、環Ａは、



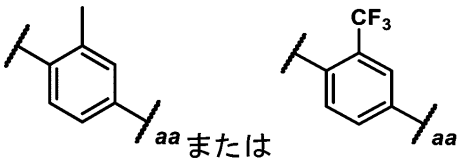
であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ１}への結合点を表す。

【００２７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、



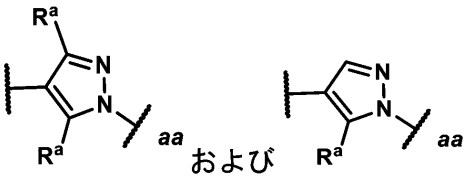
であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ１}への結合点を表す。例えば、環Ａは、



であってもよく、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ１}への結合点を表す。

【００２８】

いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～２個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～２個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい５員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～２個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいピラゾリレンである。例えば、環Ａは、



からなる群から選択されてもよく、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ１}への結合点を表す。

【００２９】

いくつかの実施形態では、環Ａは、１～６個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{３～１０}$シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{４～６}$シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいシクロヘキシレンである。例えば、環Ａは、１，４－シクロヘキシレンであり得る。

【００３０】

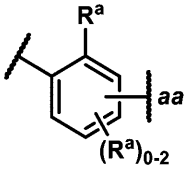
いくつかの実施形態では、環Ａ上に存在する１個のＲ^{ａ}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルである。いくつかの実施形態では、環Ａ上に存在する１個のＲ^{ａ}は、メチルまたはＣＦ$_{３}$である。

【００３１】

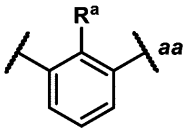
いくつかの実施形態では、Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{１～６}$アルキルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ^{ｅ}である。

【００３２】

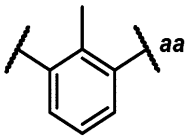
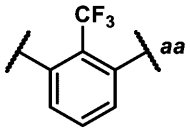
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、環Ａは、



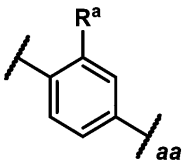
であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。いくつかの実施形態では、環Ａは、



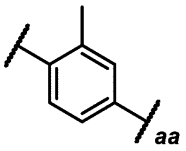
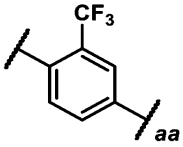
であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。例えば、環Ａは、


または


であってもよく、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。いくつかの実施形態では、環Ａは、



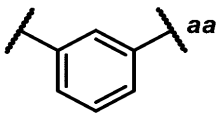
であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。例えば、環Ａは、



または

であってもよく、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。

【００３３】

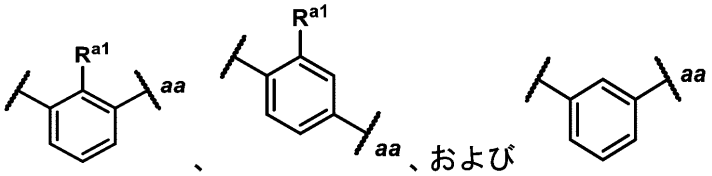
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨであり、環Ａは、



であり、式中、ａａは、ＬまたはＬ^{Ｔ1}への結合点を表す。

【００３４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、環Ａは、



、および

からなる群から選択され、式中、R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルであり、およびａａは、ＬまたはL^{T1}への結合点を表す。

【００３５】

いくつかの実施形態では、L^{T1}は、$C_{1\sim3}$アルキレンである。例えば、L^{T1}は、－CH_2－であり得る。

【００３６】

いくつかの実施形態では、Ａ＊は、Ｈである。いくつかの実施形態では、Ａ＊は、$C_{3\sim15}$シクロアルキルまたは３～１５員ヘテロシクリルであり、それらの各々が、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Ａ＊は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim15}$シクロアルキルである。例えば、Ａ＊は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいアダマンチルであり得る。

【００３７】

いくつかの実施形態では、ｍ２は、０である。いくつかの実施形態では、ｍ３は、０である。いくつかの実施形態では、ｍ４は、０である。いくつかの実施形態では、ｍ５は、０である。

【００３８】

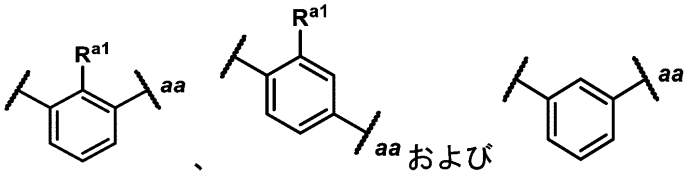
いくつかの実施形態では、ｍ２は、０であり、ｍ３は、０であり、ｍ４は、０であり、およびｍ５は、０である。

【００３９】

いくつかの実施形態では、ｍ２は、０であり、ｍ３は、０であり、ｍ４は、０であり、およびｍ５は、０であり、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキルであり、ならびに

環Ａは、



、および

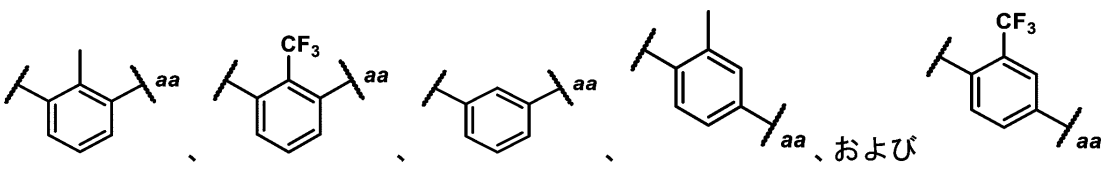
からなる群から選択され、式中、R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルであり、およびａａは、ＬまたはL^{T1}への結合点を表す。

【００４０】

いくつかの実施形態では、ｍ２は、０であり、ｍ３は、０であり、ｍ４は、０であり、およびｍ５は、０であり、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキルであり、

環Ａは、

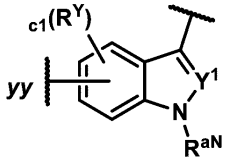


、および

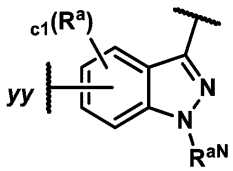
からなる群から選択され、式中、ａａは、ＬまたはL^{T1}への結合点を表す。

【００４１】

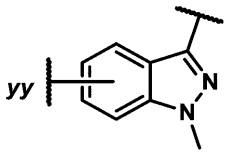
いくつかの実施形態では、環Ｃは



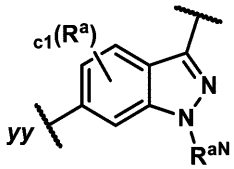
である。いくつかの実施形態では、環Ｃは、



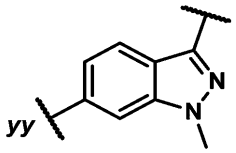
（例えば



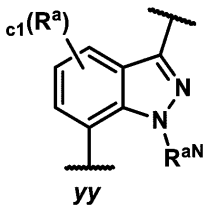
）である。例えば、環Ｃは、



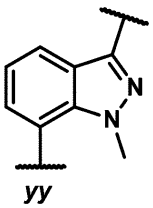
（例えば



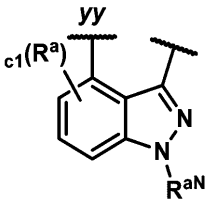
）であり得る。例えば、環Ｃは、



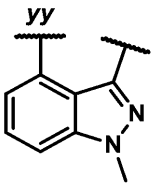
（例えば



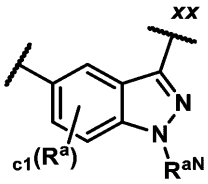
）であり得る。例えば、環Ｃは、



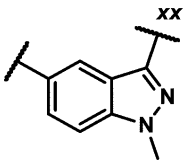
（例えば



）または



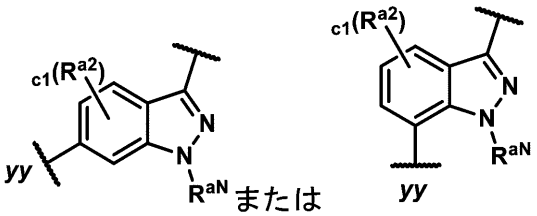
（例えば



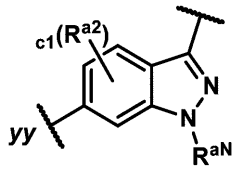
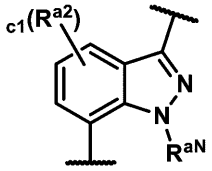
）であり得る。

【００４２】

いくつかの実施形態では、環Ｃは、

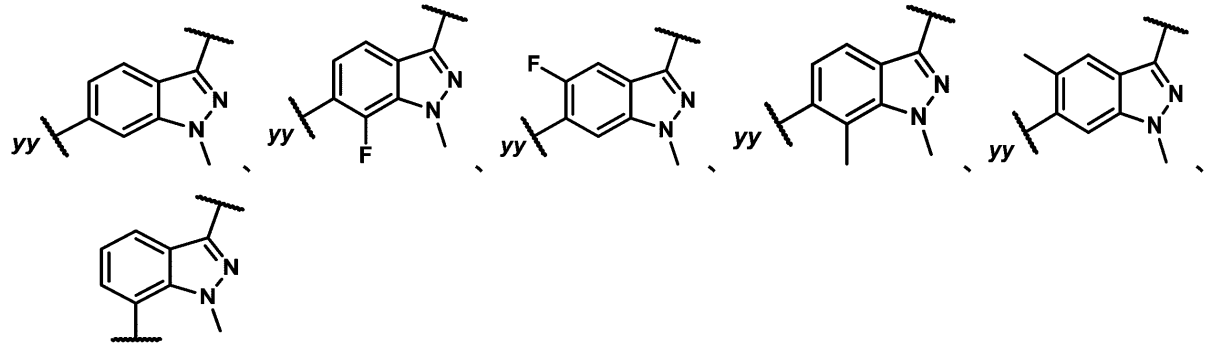


であり、式中、ｃ１は、０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Ｃは、

または

であり、式中、R^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、環Ｃは、

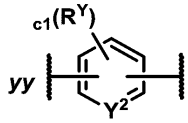


および

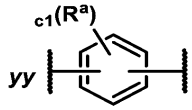
からなる群から選択される。

【００４３】

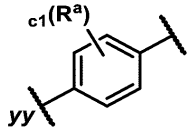
いくつかの実施形態では、環Ｃは



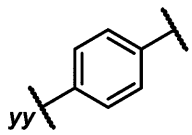
である。いくつかの実施形態では、環Ｃは



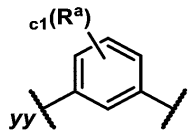
である。例えば、環Ｃは、



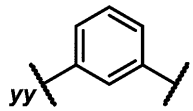
（例えば



）であり得る。例えば、環Ｃは、



（例えば



）であり得る。

【００４４】

いくつかの実施形態では、ｃ１は、０である。

【００４５】

いくつかの実施形態では、ｃ１は、１である。いくつかの実施形態では、ｃ１は、１であり、およびＲ^{Y}は、Ｒ^{a}である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{Y}は、－Ｆ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、または１～３個の－Ｆで置換されてたＣ$_{1～3}$アルキルである。

【００４６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。例えば、Ｒ^{aN}は、メチルであり得る。

【００４７】

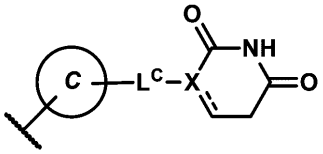
いくつかの実施形態では、Ｌ^{C}は、結合または－Ｎ（Ｒ^{d}）－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{C}は、結合または－Ｎ（Ｈ）－である。例えば、Ｌ^{C}は、結合であり得る。例えば、Ｌ^{C}は、－ＮＨ－であり得る。

【００４８】

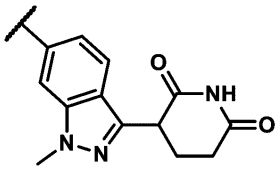
いくつかの実施形態では、Ｘは、ＣＨである。

【００４９】

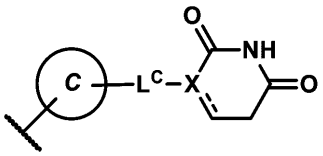
いくつかの実施形態では、



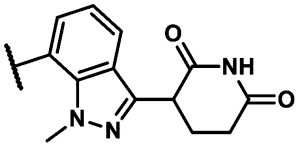
部分は、



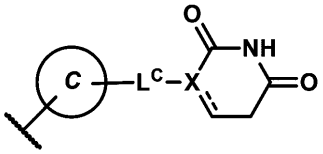
である。いくつかの実施形態では、



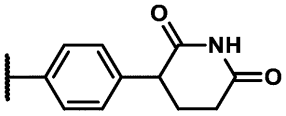
部分は、



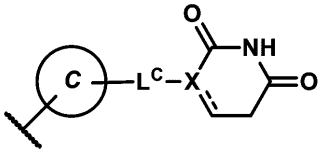
である。いくつかの実施形態では、



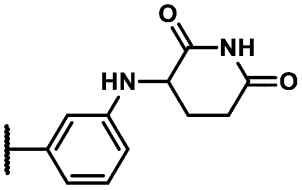
部分は、



である。いくつかの実施形態では、



部分は、



である。

【００５０】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{ｎ１}$－であり、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）に従って定義される。いくつかの実施形態では、ｎ１は、３～５の整数である。いくつかの実施形態では、ｎ１は、５～９の整数である。いくつかの実施形態では、ｎ１は、６、７、または８である。いくつかの実施形態では、ｎ１は、９～１２の整数である。

【００５１】

いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）に従って定義され、Ｌ^{A}の１～２個の出現は、Ｌ^{A4}である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}の１個の出現は、Ｌ^{A4}である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}の２個の出現は、Ｌ^{A4}である。いくつかの実施形態では、各Ｌ^{A4}は、独立して、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択される。

【００５２】

いくつかの実施形態では、L^Aおよび$n1$は、（ＡＡ）に従って定義され、L^Aの１～４個の出現は、L^{A3}である。いくつかの実施形態では、L^Aの１～３個（例えば、１～２個または２～３個）の出現は、L^{A3}である。いくつかの実施形態では、L^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、およびL^{A3}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択される。

【００５３】

いくつかの実施形態では、L^Aおよび$n1$は、（ＡＡ）に従って定義され、L^Aの２～７個の出現は、L^{A1}である。いくつかの実施形態では、L^Aの２～５個の出現は、L^{A1}である。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～２個（例えば、０～１個）の出現は、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{A1}の各出現は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{A1}の１個の出現は、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、各R^Lは、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$-C_{1\sim3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択される。

【００５４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、$-(L^A)_{n1}-$であり、およびL^Aおよび$n1$は、（ＡＡ）に従って定義され、式中、$n1$は、５～９の整数であり、L^Aの１～２個の出現は、L^{A4}であり、L^Aの２～７個の出現は、L^{A1}であり、およびL^Aの１～３個の出現は、L^{A3}である。いくつかの実施形態では、各L^{A4}は、独立して、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにL^{A3}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択される。

【００５５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、

（ｉ）$-(L^{A3})_{0\sim2}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-(L^{A3})_{1\sim2}-bb$、

（ｉｉ）$-(L^{A3})_{0\sim2}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-bb$、

（ｉｉｉ）$-(L^{A3})_{0\sim2}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A3}-L^{A4}-bb$、および

（ｉｖ）$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{2\sim3}-L^{A3}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-(L^{A3})_{1\sim2}-bb$からなる群から選択され、

ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することを条件とし、ならびに式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、各L^{A4}は、独立して、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、$-CHR^L-$または$-C(R^L)_2-$であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、$-CH_2-$である。いくつかの実施形態では、L^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにL^{A3}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択される。

【００５６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、$-(L^{A3})_{0\sim2}-(L^{A1})_{2\sim9}-(L^{A3})_{0}$

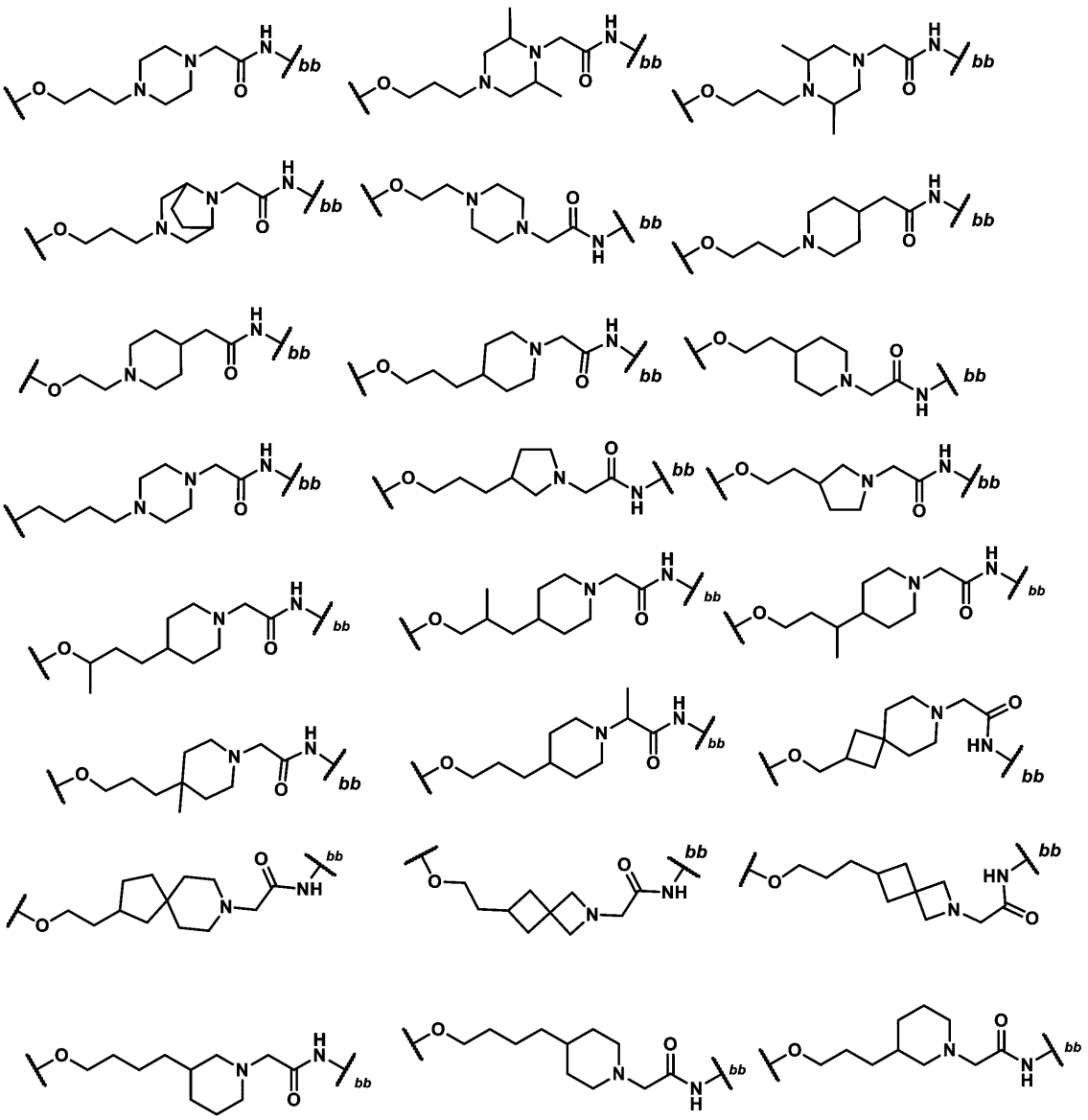
～$_{1}$－L^{A4}－$_{bb}$であり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレン（例えば、５～６員ヘテロシクリレン（例えば、６員ヘテロシクリレン（例えば、ピペラジニレン））である。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_{2}$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、L^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにL^{A3}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される。

【００５７】

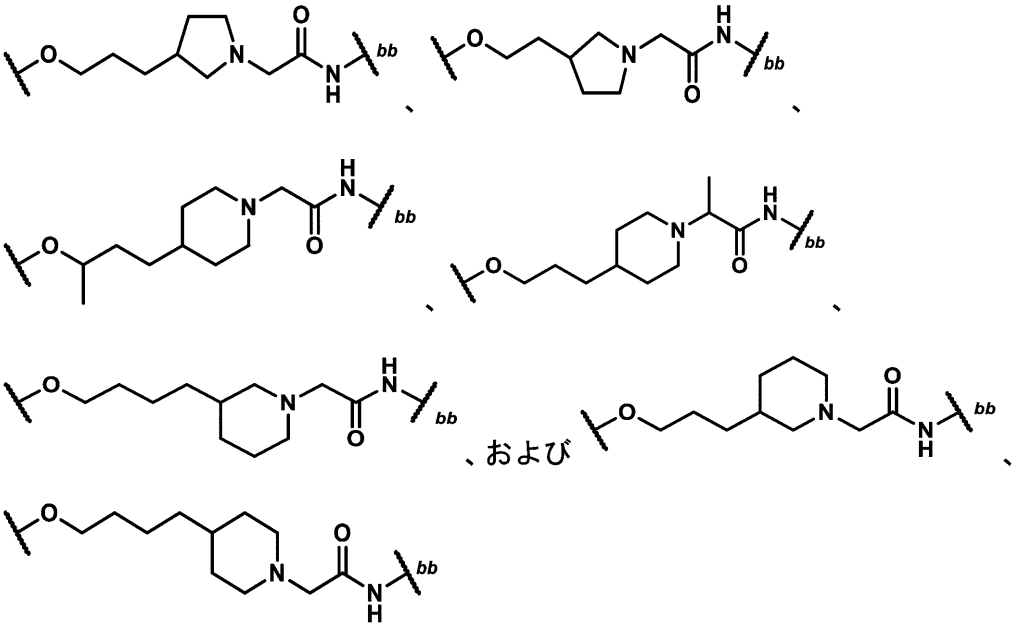
いくつかの実施形態では、Ｌは、－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－$_{bb}$であり、ただし、Ｌは、１～７個（例えば２～７個）のL^{A1}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{2}$－$_{bb}$であり、ただし、Ｌは１～５個（例えば２～５個）のL^{A1}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、の各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_{2}$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、L^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにL^{A3}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される。

【００５８】

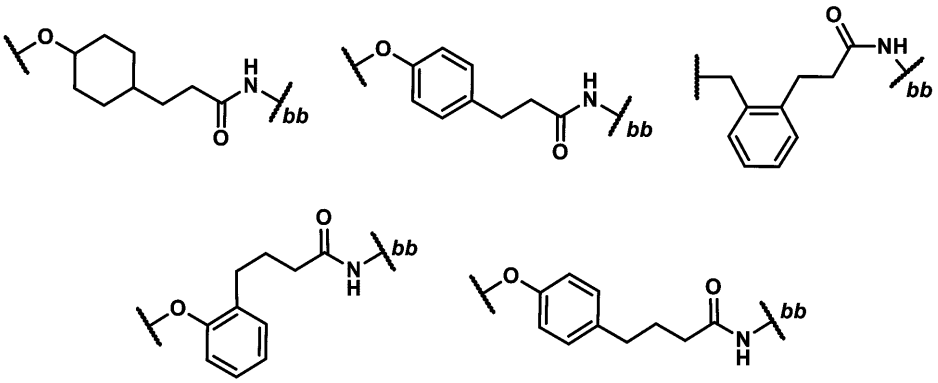
いくつかの実施形態では、Ｌは、－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^{d}）－$_{bb}$であり、ただし、Ｌは１～５個（例えば２～５個）のL^{A1}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。例えば、L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、４～１０員（例えば、窒素含有）ヘテロシクリレンであってもよい。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_{2}$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。例えば、Ｌは、



からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。例えば、Ｌは、



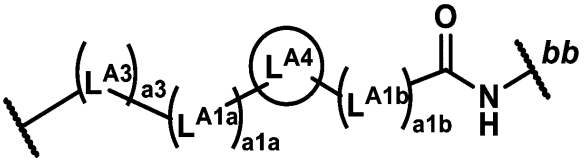
からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。例えば、Ｌは、



からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

【００５９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－１）の二価基であり：



式（Ｌ－１）

式中、

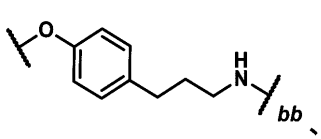
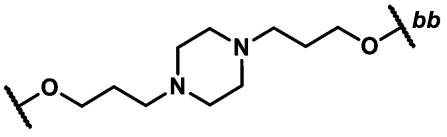
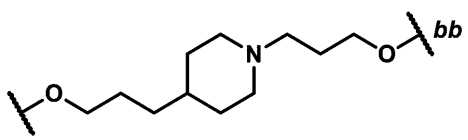
ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、

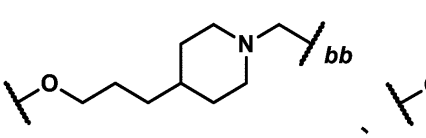
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、および
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。
【００６０】
（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ３は、１である。いくつかの実施形態では、L^{A3}は、－Ｏ－である。（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ３は、１であり、L^{A3}は、－Ｏ－である。（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ３は、０である。
【００６１】
（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３または４である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、４であり得る。
【００６２】
（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２または５である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２であり得る。
【００６３】
（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、１である。
【００６４】
（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現は、$-CH_2-$である。（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}の１個の出現は、$-CHR^{L}-$または$-C(R^{L})_2-$であり、L^{A1a}の各残りの出現は、$-CH_2-$であり、およびL^{A1b}の各出現は、$-CH_2-$である。（Ｌ－１）のいくつかの実施形態では、L^{A1b}の１個の出現は、$-CHR^{L}-$または$-C(R^{L})_2-$であり、L^{A1b}の各残りの出現は、$-CH_2-$であり、およびL^{A1a}の各出現は、$-CH_2-$である。
【００６５】
いくつかの実施形態では、Ｌは、$-(L^{A3})_{0～1}-(L^{A1})_{0～5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0～5}-L^{A3}-bb$であり、ただし、Ｌは２～７個の$L^{A1}$を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、$-(L^{A3})_{0～1}-(L^{A1})_{0～5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0～5}-O-bb$、$-(L^{A3})_{0～1}-(L^{A1})_{0～5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0～5}-N(H)-bb$、または$-(L^{A3})_{0～1}-(L^{A1})_{0～5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0～5}-N(C_{1～3}アルキル)-bb$であり、ただし、Ｌは２～７個の$L^{A1}$を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、それらの各々が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、$-CHR^{L}-$または$-C(R^{L})_2-$であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、$-CH_2-$である。例えば、Ｌは、

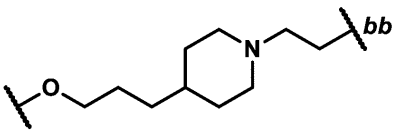

、

、または


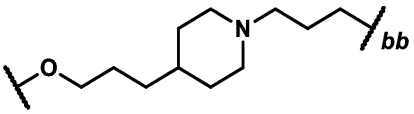
であってもよく、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

【００６６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ４}は、（ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{２}$－である。例えば、Ｌは、



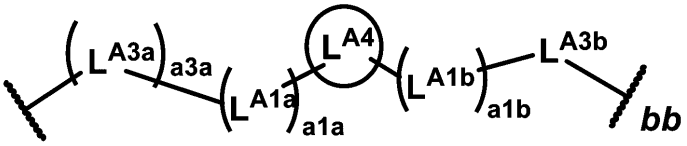
、


、または


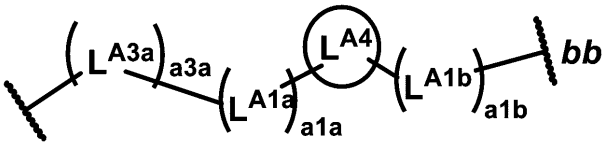
であってもよく、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

【００６７】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）の二価基であり：



式（Ｌ－２）



式（Ｌ－２ａ）

式中、

ａ３ａは、０または１であり、

Ｌ^{Ａ３ａ}およびＬ^{Ａ３ｂ}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることを条件とし、

Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、および

ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００６８】

（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは、１である。いくつかの実施形態では、L^{A3a}は、－Ｏ－である。（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは、１であり、L^{A3a}は、－Ｏ－である。

【００６９】

（Ｌ－２）のいくつかの実施形態では、L^{A3b}は、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である。（Ｌ－２）のいくつかの実施形態では、L^{A3b}は、－Ｏ－である。

【００７０】

（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２、３、または４である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、４であり得る。いくつかの実施形態では、ａ１ａは、３である。

【００７１】

（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５または６である。

【００７２】

（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現は、－CH_2－である。（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}の１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1a}の各残りの出現は、－CH_2－であり、およびL^{A1b}の各出現は、－CH_2－である。（Ｌ－２）または（Ｌ－２ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1b}の１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－CH_2－であり、およびL^{A1a}の各出現は、－CH_2－である。

【００７３】

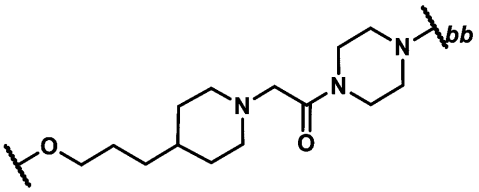
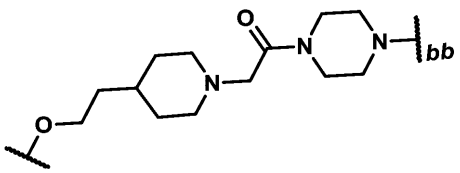
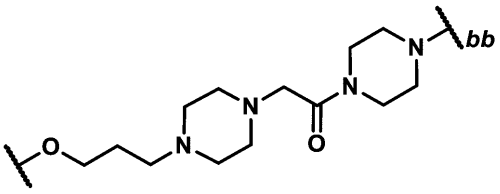
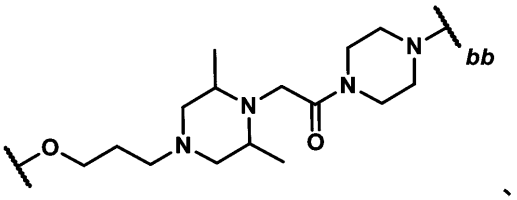
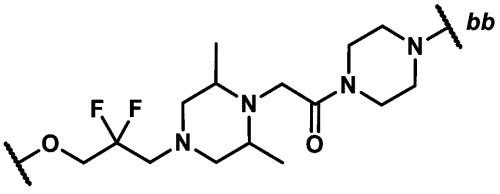
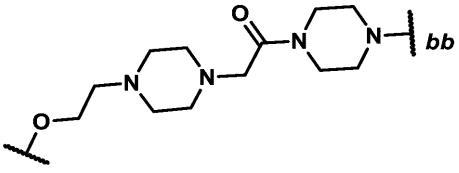
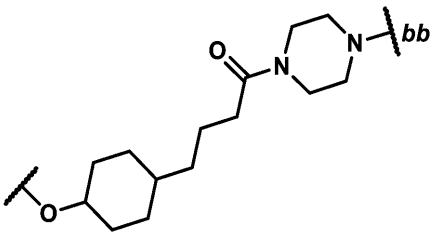
いくつかの実施形態では、Ｌは、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－ｂｂ、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A3}－L^{A4}－ｂｂ、または－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－L^{A3}－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有し、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－（４～１０（例えば６）員ヘテロシクリレン）－ｂｂ、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A3}－（４～１０（例えば６）員ヘテロシクリレン）－ｂｂ、または－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A3}－（４～１０（例えば、６）員ヘテロシクリレン）－L^{A3}－ｂｂであり、ただし、Ｌは、２～７個のL^{A1}を含有し、ここで、４～１０（例えば、６）員ヘテロシクリレンは、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよく、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００７４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－（ピペラジニレン）－ｂｂ、$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－（ピペリジニレン）－ｂｂ、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－（ピロリジニレン）－ｂｂ、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ピペラジニレン）－ｂｂ、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ピペリジニレン）－ｂｂ、または$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－（ピペリジニレン）－Ｏ－ｂｂであり、ただし、Ｌは、２～５個のL^{A1}を含有することを条件とし、式中、ピペラジニレン、ピペリジニレン、およびピロリジニレンは各々、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよく、ならびに式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－CH_2－である。

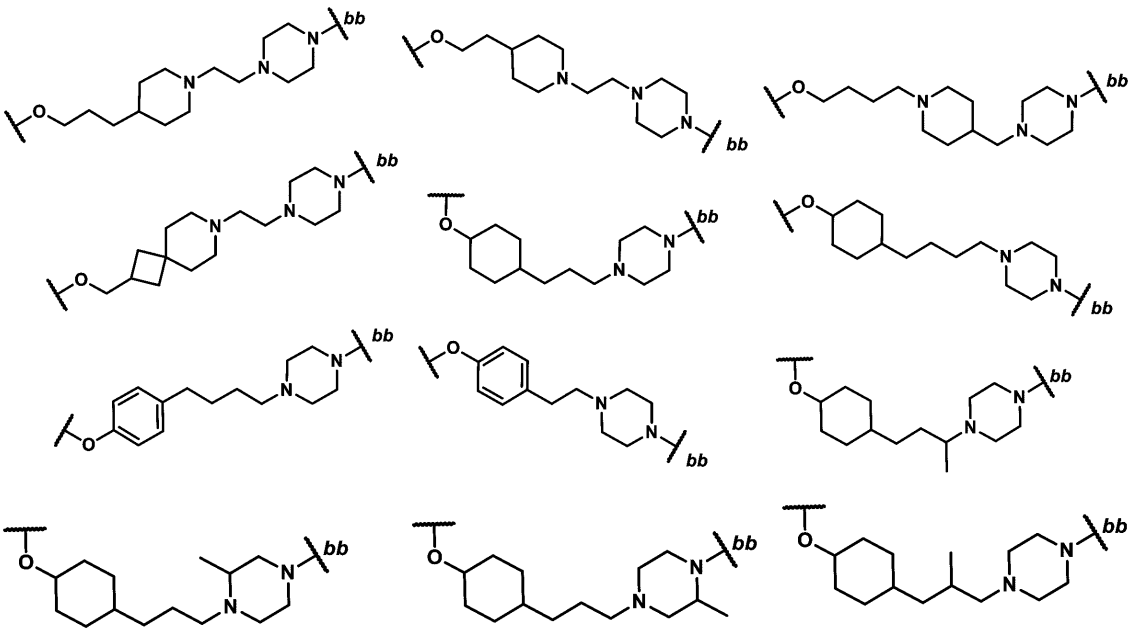
【００７５】
いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－（４～１０員ヘテロシクリレン）－ｂｂ、または－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ３}－（４～１０員ヘテロシクリレン）－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有し、更に、ただし、４～１０員ヘテロシクリレンは２個の環窒素原子を含有し、更なる環ヘテロ原子を含有しないことを条件とし、式中、４～１０員ヘテロシクリレンは１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよく、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－（ピペリジニレン）－ｂｂ、または－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ピペリジニレン）－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～５個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、ここで、ピペラジニレンは１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよく、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－（ピペラジニレン）－ｂｂ、または－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ピペラジニレン）－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～５個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{２}$－である。

【００７６】
例えば、Ｌは、


、

、

、

、

、

、または


からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

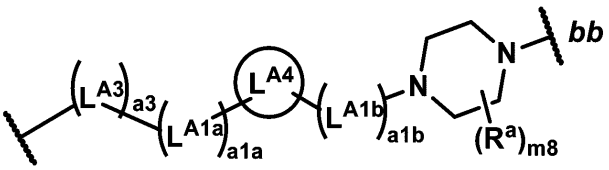
【００７７】
例えば、Ｌは、



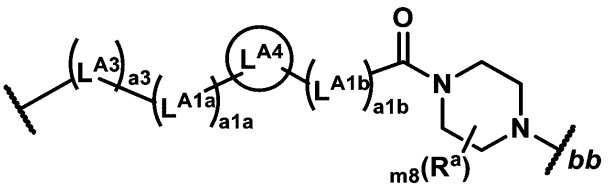
からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００７８】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－３）または（Ｌ－４）の二価基であり：



式（Ｌ－３）



式（Ｌ－４）

式中、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、

L^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２であり、および

ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００７９】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ｍ８は、０である。（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ｍ８は、１である。（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ｍ８は、２である。

【００８０】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ３は、１である。いくつかの実施形態では、$Ｌ^{Ａ３}$はＯである。（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、$Ｌ^{Ａ３}$は－Ｏ－である。

【００８１】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３または４である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、４であり得る。

【００８２】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５である。

【００８３】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２である。

【００８４】

（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２～５である。

【００８５】

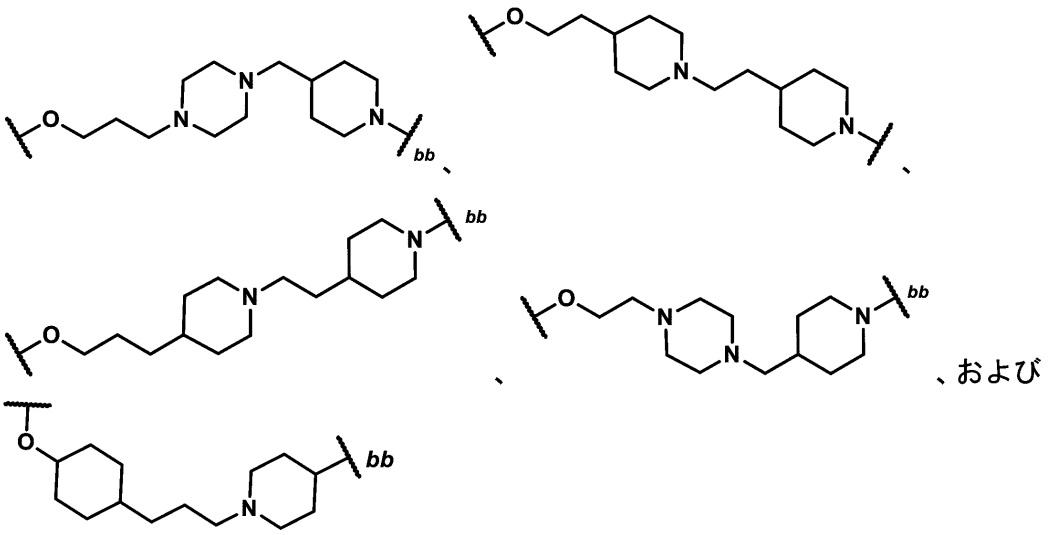
（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、$Ｌ^{Ａ１ａ}$および$Ｌ^{Ａ１ｂ}$の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、$Ｌ^{Ａ１ａ}$の１個の出現は、－ＣＨ$Ｒ^{Ｌ}$－または－Ｃ（$Ｒ^{Ｌ}$）$_2$－であり、$Ｌ^{Ａ１ａ}$の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、および$Ｌ^{Ａ１ｂ}$の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。（Ｌ－３）または（Ｌ－４）のいくつかの実施形態では、$Ｌ^{Ａ１ｂ}$の１個の出現は、－ＣＨ$Ｒ^{Ｌ}$－または－Ｃ（$Ｒ^{Ｌ}$）$_2$－であり、$Ｌ^{Ａ１ｂ}$の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、および$Ｌ^{Ａ１ａ}$の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－（４～１０（例えば６）員ヘテロシクリレン）－ｂｂ、－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ３}$－（４～１０（例えば６）員ヘテロシクリレン）－ｂｂ、または－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－（４～１０（例えば６）員ヘテロシクリレン）－$Ｌ^{Ａ３}$－ｂｂ、ただし、Ｌは２～７個の$Ｌ^{Ａ１}$を含有し、更に、ただし、４～１０（例えば、６）員ヘテロシクリレンは１個の環窒素原子を含有し、更なる環ヘテロ原子を含有しないことを条件とし、式中、４～１０員ヘテロシクリレンは１～３個の$Ｒ^{ａ}$で任意選択的に置換されていてもよく、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－（ピペリジニレン）－ｂｂ、－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－Ｃ（＝Ｏ）－（ピペリジニレン）－ｂｂ、または－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－（ピペリジニレン）－Ｏ－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～５個の$Ｌ^{Ａ１}$を含有することを条件とし、式中、ピペリジニレンは１～３個の$Ｒ^{ａ}$で任意選択的に置換されていてもよく、およびｂｂは環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（$Ｌ^{Ａ３}$）$_{0～1}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－$Ｌ^{Ａ４}$－（$Ｌ^{Ａ１}$）$_{0～5}$－（ピペリジニレン）－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～５個の$Ｌ^{Ａ１}$を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、$Ｌ^{Ａ１}$の０～１個の出現は、－ＣＨ$Ｒ^{Ｌ}$－または－Ｃ（$Ｒ^{Ｌ}$）$_2$－であり、および$Ｌ^{Ａ１}$の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－である。

【００８７】

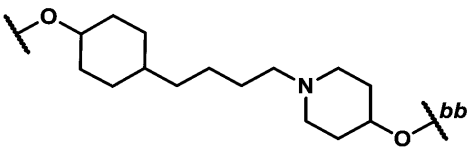
例えば、Ｌは、



からなる群から選択することができ、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

【００８８】

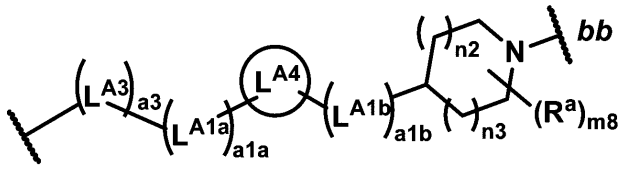
いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－Ｌ^{Ａ３}－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{０～１}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－（４～１０（例えば、６）員ヘテロシクリレン）－Ｏ－ｂｂであり、ただしＬは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有し、式中、４～１０（例えば、６）員ヘテロシクリレンは、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよく、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－であり、Ｌ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{２}$－である。例えば、Ｌは



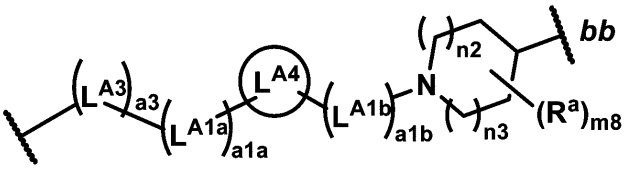
であってもよく、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００８９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－３ａ）または（Ｌ－３ｂ）の二価基であり、



式（Ｌ－３ａ）

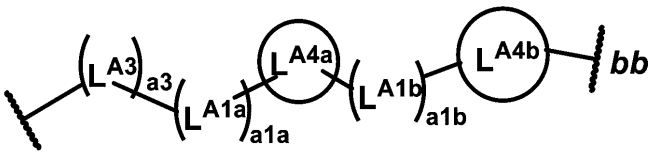


式（Ｌ－３ｂ）

式中、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００９０】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－３ｃ）の二価基であり：



式（Ｌ－３ｃ）

式中、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4a}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、
L^{A4b}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい７～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリレンであり、および
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

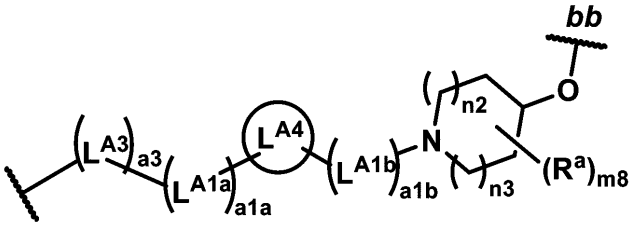
【００９１】

式（Ｌ－３ｃ）のいくつかの実施形態では、L^{A4b}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい７～１０員スピロ環式窒素含有ヘテロシクリレンである。例えば、L^{A4b}は、

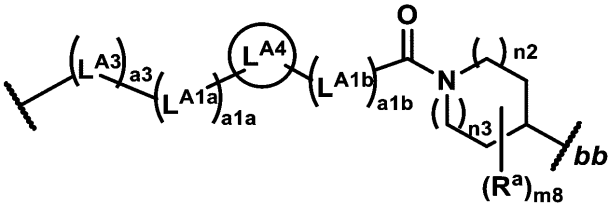
であり得る。式（Ｌ－３ｃ）のいくつかの実施形態では、L^{A4a}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

【００９２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－３ｄ）または（Ｌ－４ａ）の二価基であり：



式（Ｌ－３ｄ）



式（Ｌ－４ａ）

式中、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、

L^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、

ｍ８は、０、１、または２であり、および

ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【００９３】

（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。いくつかの実施形態では、L^{A3}は、Ｏである。（Ｌ－３ａ）のいくつかの実施形態では、ａ３は、１であり、L^{A3}は、－Ｏ－である。

【００９４】

（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは３または４である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは

、３であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、４であり得る。

【００９５】

（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは５である。

【００９６】

（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは２である。

【００９７】

（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}の１個の出現は、－ＣＨR^Lまたは－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1a}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、およびL^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、L^{A1b}の１個の出現は、－ＣＨR^Lまたは－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、およびL^{A1a}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

【００９８】

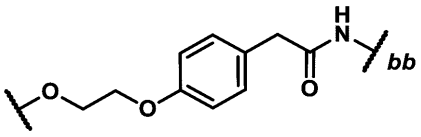
（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は０である。（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は１である。（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｃ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は２である。

【００９９】

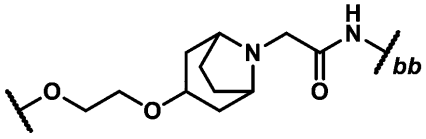
（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ｎ２は１であり、およびｎ３は１である。（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｄ）、または（Ｌ－４ａ）のいくつかの実施形態では、ｎ２は０であり、およびｎ３は１である。

【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{2～3}$－L^{A3}－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態ではＬは、－（L^{A3}）$_{0～1}$－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｏ－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂであり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、の各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、およびそれらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－である。例えば、Ｌは、



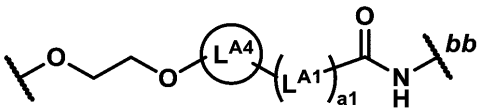
または



であってもよく、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－５）の二価基であり：



式（Ｌ－５）

式中、
ａ１は、０～３の整数であり、
Ｌ^{Ａ４}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、および
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１０２】

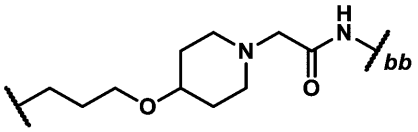
（Ｌ－５）のいくつかの実施形態では、ａ１は、１である。

【０１０３】

（Ｌ－５）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{２}$－である。

【０１０４】

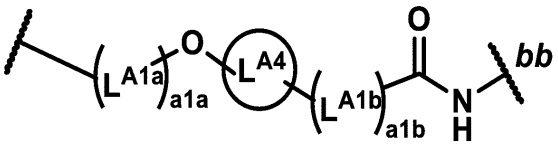
いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ１}）$_{１～５}$－Ｌ^{Ａ３}－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－（Ｌ^{Ａ３}）$_{１～２}$－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ１}）$_{２～３}$－Ｏ－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{０～５}$－Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｄ}）－ｂｂであり、ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有することを条件とし、および式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ４}は、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員の窒素含有ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{２}$－である。例えば、Ｌは



であってもよく、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１０５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－５ａ）の二価基であり：



式（Ｌ－５ａ）

式中、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、１、２、または３であり、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１０６】

式（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは、３である。式（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１ｂは１である。

【０１０７】

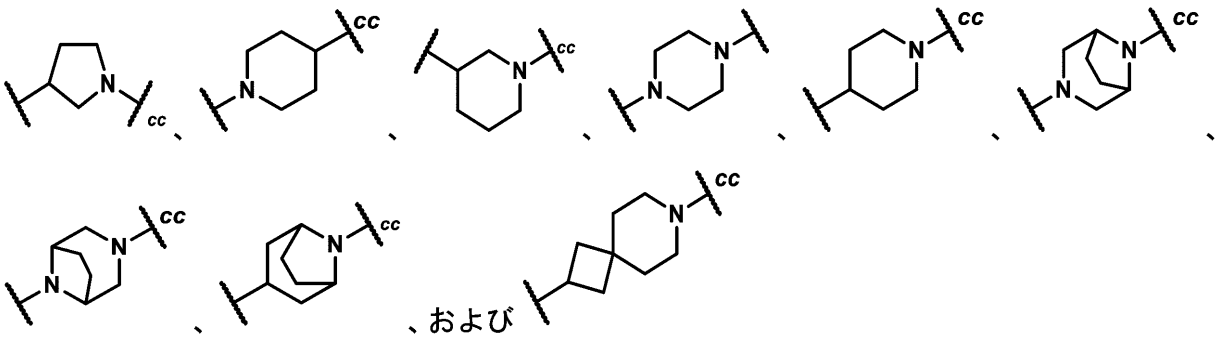
式（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。式（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{A1a}の１個の出現は、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－であり、Ｌ^{A1a}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－であり、およびＬ^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。式（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{A1b}の１個の出現は、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－であり、Ｌ^{A1b}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－であり、およびＬ^{A1a}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。

【０１０８】

（Ｌ－１）、（Ｌ－２）、（Ｌ－２ａ）、（Ｌ－３）、（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｄ）、（Ｌ－４）、（Ｌ－４ａ）、（Ｌ－５）または（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{A4}は、１～３個でＲ^{a}任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A4}は、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０１０９】

（Ｌ－１）、（Ｌ－２）、（Ｌ－２ａ）、（Ｌ－３）、（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、（Ｌ－３ｄ）、（Ｌ－４）、（Ｌ－４ａ）、（Ｌ－５）または（Ｌ－５ａ）のいくつかの実施形態では、Ｌ^{A4}は、
各々が１個以上の環炭素原子において１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい


cc
N
、
、
、

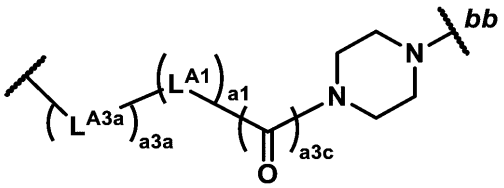
実施形態では、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，２－フェニレンである。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである。いくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，３－フェニレンである。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{2\sim9}$－$(L^{A3})_{0\sim1}$－（ピペラジニレン）－bbであり、式中、bbは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－CH_2－である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－６）の二価基であり：



式（Ｌ－６）

式中、

L^{A3a}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ａは、０または１であり、

ａ１は、２～１１の整数であり、

ａ３ｃは、０または１であり、および

ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１１４】

（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは、１である。いくつかの実施形態では、L^{A3a}は、－Ｏ－である。（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは、１であり、L^{A3a}は、－Ｏ－である。

【０１１５】

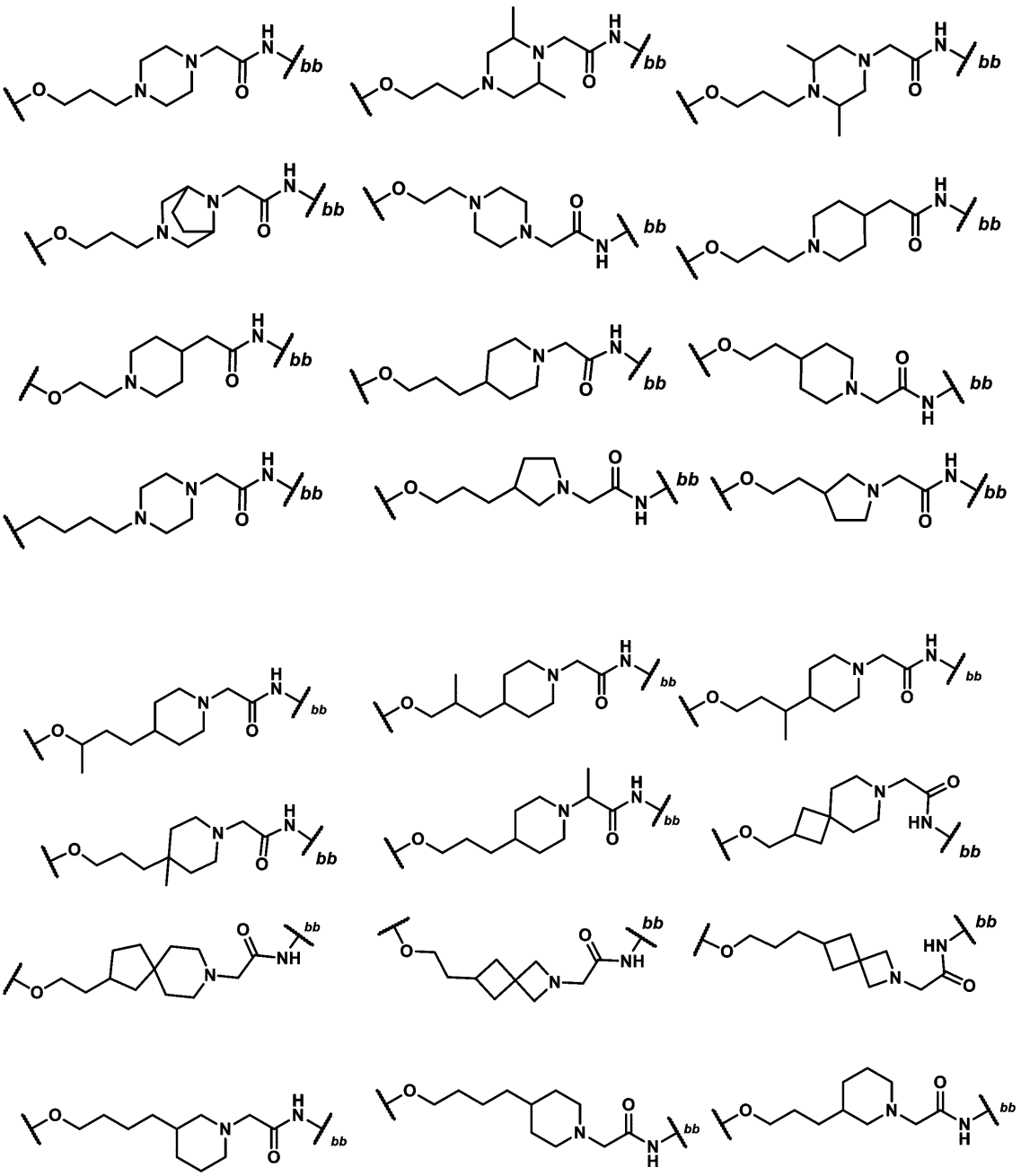
（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、L^{A1}の０～１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－CH_2－である。

【０１１６】

（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ１は、２～５の整数である。（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ１は、５～７の整数（例えば６）である。（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ１は、７～９の整数（例えば８）である。（Ｌ－６）のいくつかの実施形態では、ａ１は、９～１１の整数である。

【０１１７】

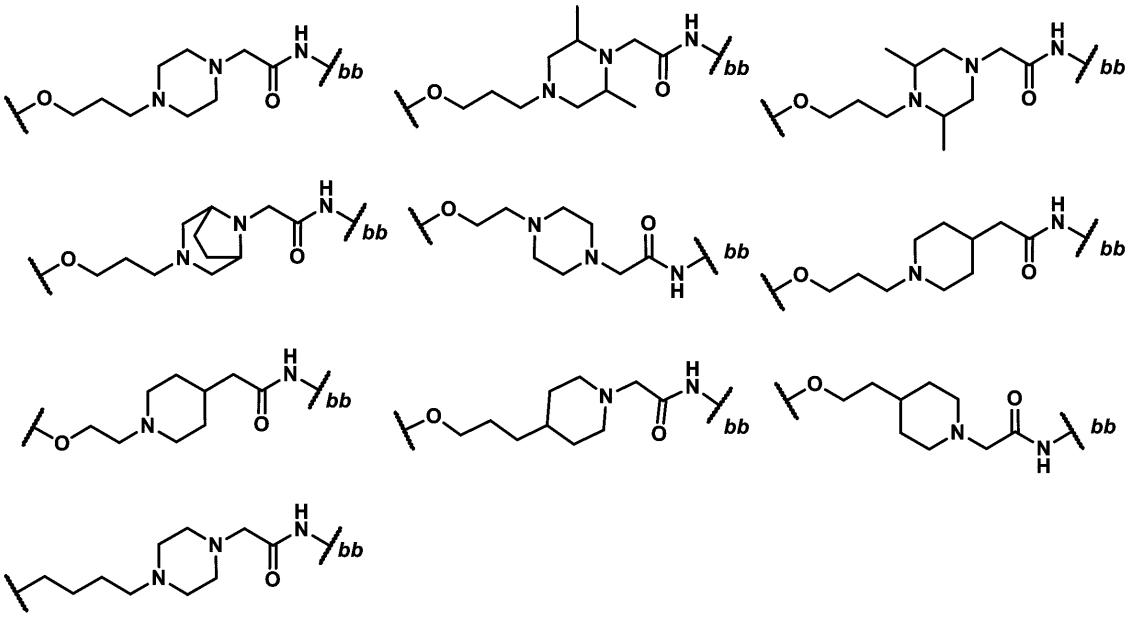
いくつかの実施形態では、Ｌは、



からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１１８】

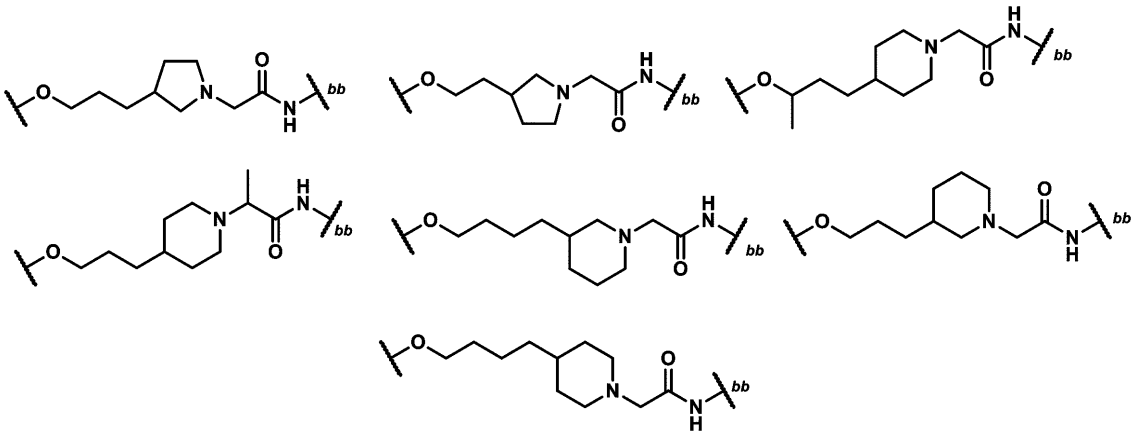
いくつかの実施形態では、Ｌは、



からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１１９】

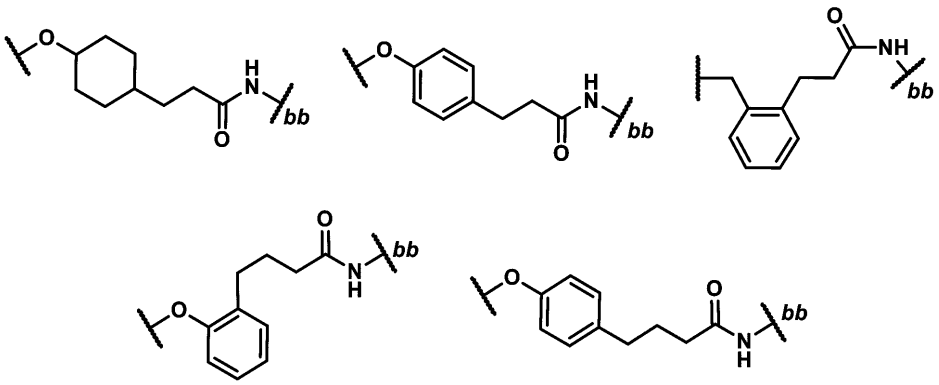
いくつかの実施形態では、Ｌは、



からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

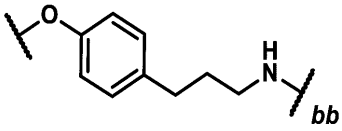
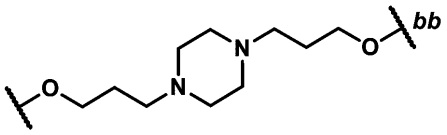
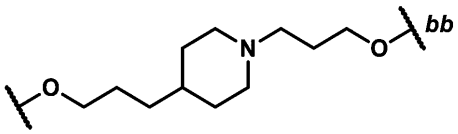
【０１２０】

いくつかの実施形態では、Ｌは、



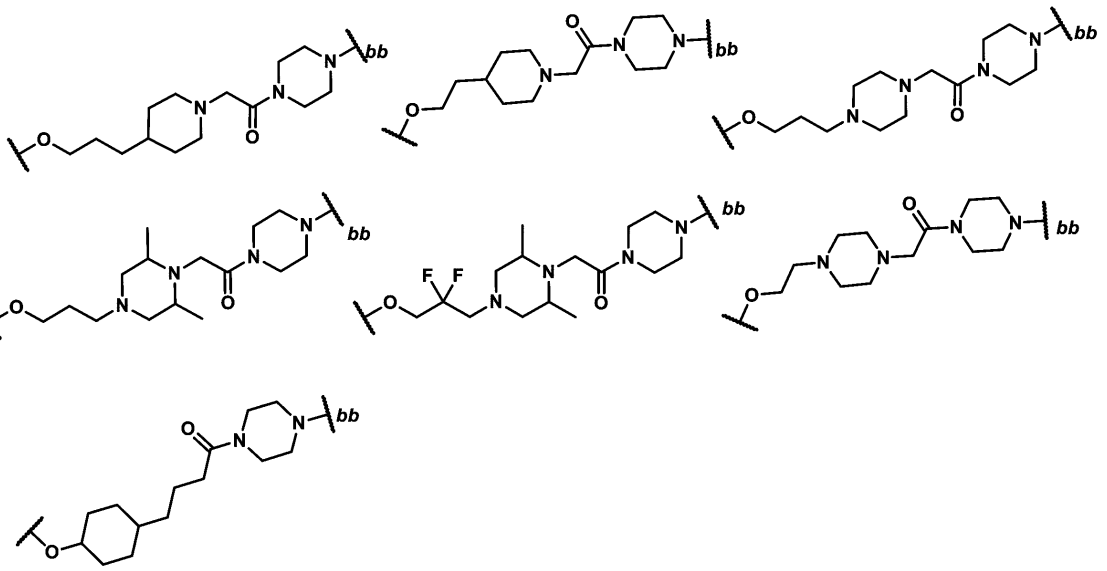
からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１２１】
いくつかの実施形態では、Ｌは、


、

、または


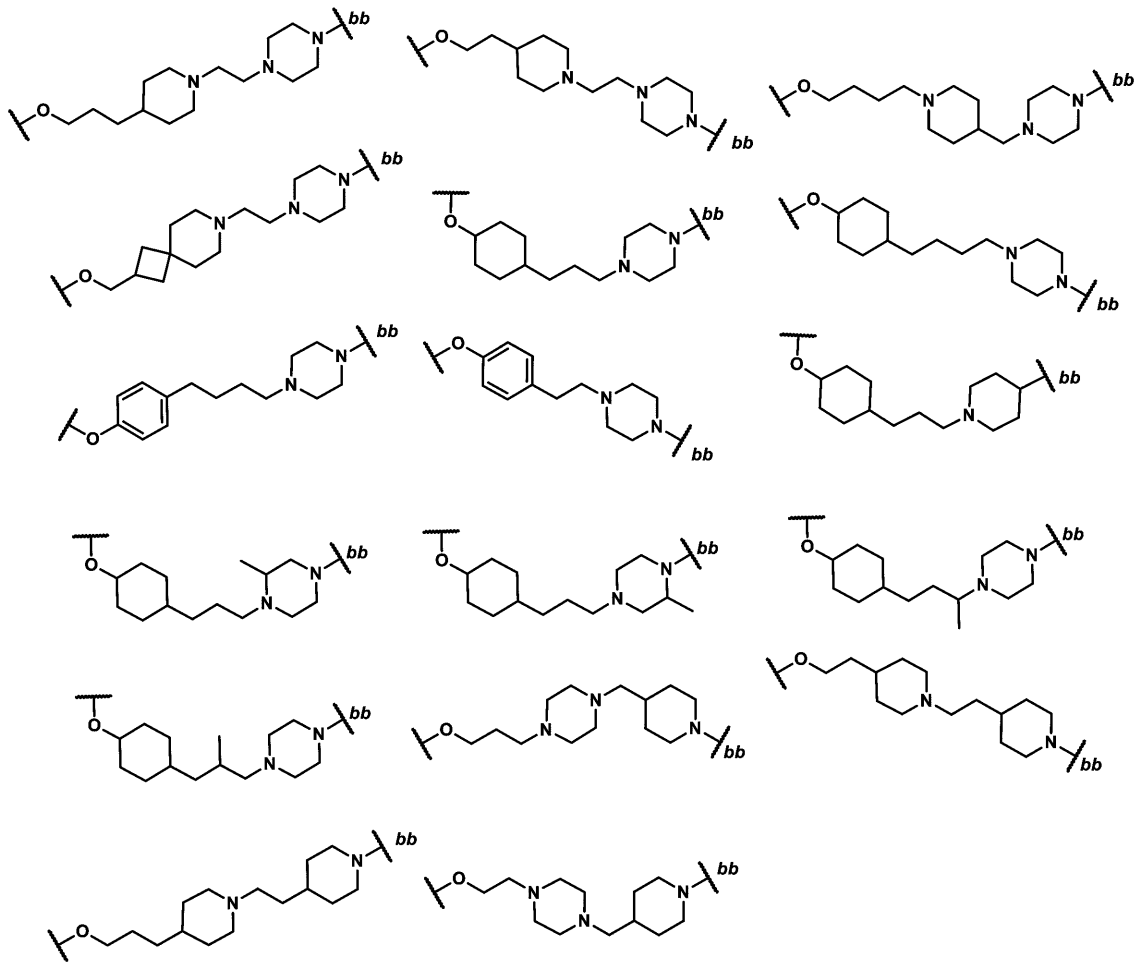
であり、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。

【０１２２】
いくつかの実施形態では、Ｌは、



からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

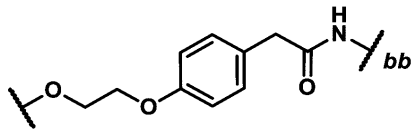
【０１２３】
いくつかの実施形態では、Ｌは、



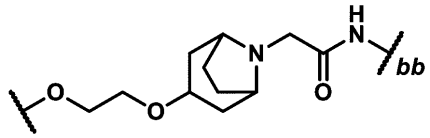
からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１２４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、



であり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、



であり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{ｎ１}$－であり、およびＬ^{A}およびｎ１は、（ＢＢ）に従って定義される。いくつかの実施形態では、ｎ１は、３～５の整数である。いくつかの実施形態では、ｎ１は、５～９の整数である。いくつかの実施形態では、ｎ１は、９～１５の整数である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}の１～４個の出現は、Ｌ^{A3}である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}の１～３個の出現は、Ｌ^{A3}である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A}の２～３個の出現は、Ｌ^{A3}である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{A3}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにＬ^{A3}の各残りの出現は、独立して

、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～２個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。

【０１２６】

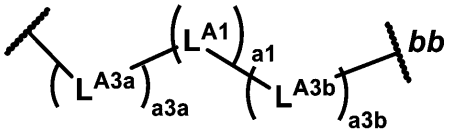
いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ}およびｎ１は、（ＢＢ）に従って定義され、およびｎ１は、３～５の整数である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ}およびｎ１は、（ＢＢ）に従って定義され、およびｎ１は、９～１５の整数である。

【０１２７】

いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ}およびｎ１は、（ＢＢ）に従って定義され、およびＬは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～2}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{1～15}$－（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～2}$－ｂｂであり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、－（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～1}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{1～15}$－（Ｌ^{Ａ３}）$_{1～2}$－ｂｂであり、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。いくつかの実施形態では、Ｌは、２または３個のＬ^{Ａ３}を含有する。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ３}の０～１個の出現は、Ｃ（＝Ｏ）であり、ならびにＬ^{Ａ３}の各残りの出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の０～２個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１}の１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－であり、およびＬ^{Ａ１}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{Ｌ}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキルとからなる群から選択される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、Ｌは、式（Ｌ－７）の二価基であり：



式（Ｌ－７）

式中、

Ｌ^{Ａ３ａ}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ａは、０または１であり、

ａ１は、１～１５の整数であり、

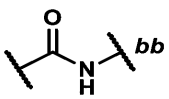
各Ｌ^{Ａ３ｂ}は、独立して、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ｂは、１または２であり、および

ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０１２９】

（Ｌ－７）のいくつかの実施形態では、－（Ｌ^{Ａ３ｂ}）$_{ａ３ｂ}$－は、



である。

【０１３０】

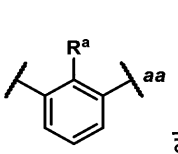
（Ｌ－７）のいくつかの実施形態では、－（Ｌ^{Ａ３ｂ}）$_{ａ３ｂ}$－は、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－である。

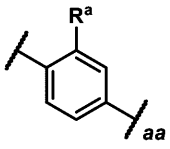
【０１３１】

（Ｌ－７）のいくつかの実施形態では、L^{A1}の０～２個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、およびL^{A1}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－である。いくつかの実施形態では、L^{A1}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

【０１３２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－１）であり、環Ａは

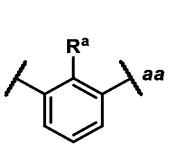


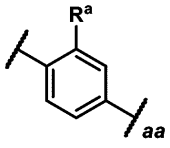
または


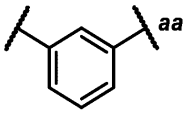
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはＣＦ$_3$であり、およびR^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルである。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）であり、環Ａは



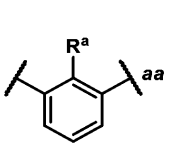
、


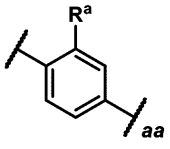
、または


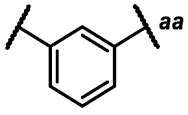
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはＣＦ$_3$であり、およびR^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルである。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ａ）であり、環Ａは、



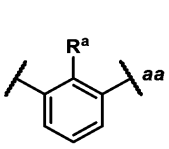
、


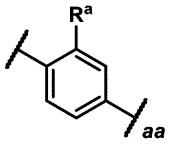
または


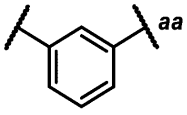
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはＣＦ$_3$であり、R^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルである。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ｂ）であり、環Ａは、



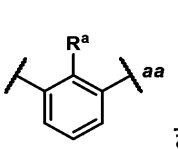
、


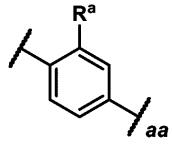
、または


であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはＣＦ$_3$であり、およびR^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルである。

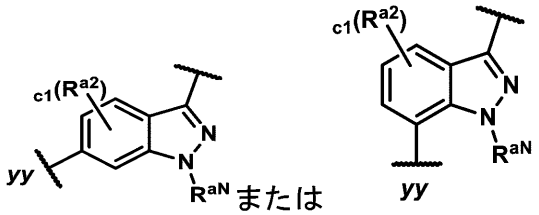
【０１３６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、



または


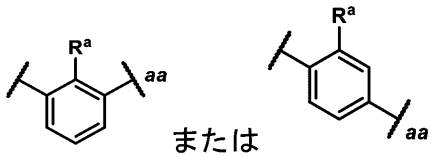
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するＲ^{a}はメチルまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、および環Ｃは、



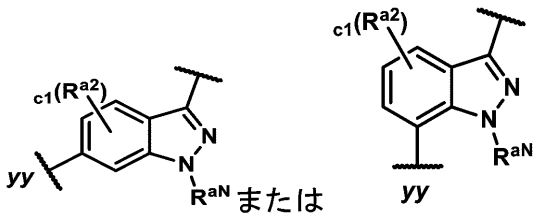
であり、式中、Ｒ^{aN}はＣ$_{1～3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびＲ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される。

【０１３７】

式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－１）であり、環Ａは、



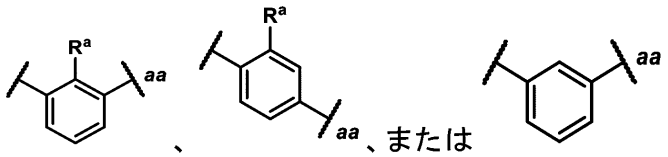
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するＲ^{a}はメチルまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、および環Ｃは



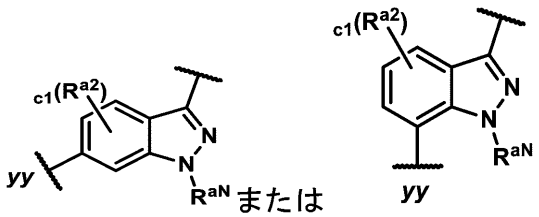
であり、式中、Ｒ^{aN}はＣ$_{1～3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびＲ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される。

【０１３８】

式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）であり、環Ａは、



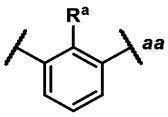
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するＲ^{a}はメチルまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、および環Ｃは、

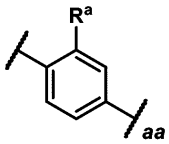


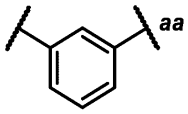
であり、式中、R^{aN}は$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびR^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択される。

【０１３９】

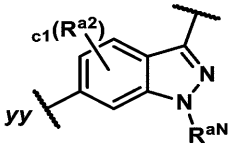
式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ａ）であり、環Ａは、

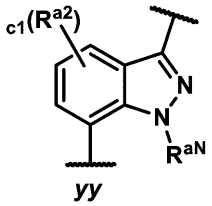


、


、または


であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはCF_{3}であり、R^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルであり、環Ｃは

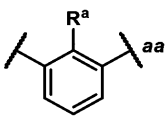


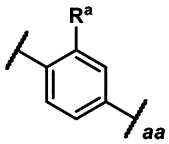
または


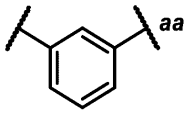
であり、式中、R^{aN}は$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびR^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択される。

【０１４０】

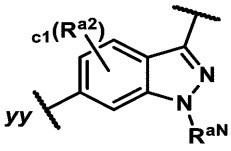
式（（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ｂ）であり、環Ａは、

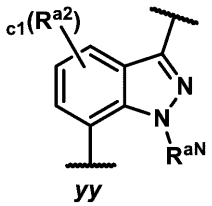


、


、または


であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するR^{a}はメチルまたはCF_{3}であり、R^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルであり、および環Ｃは



または


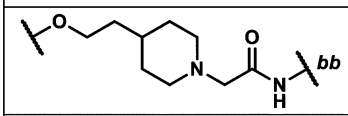
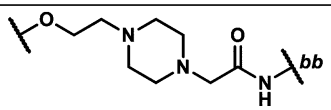
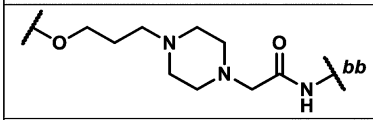
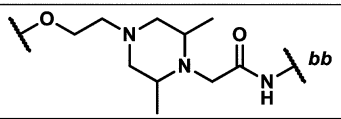
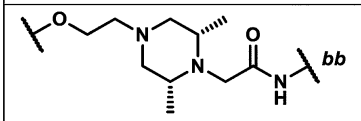
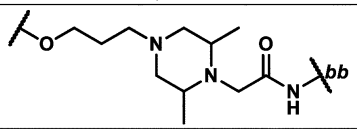
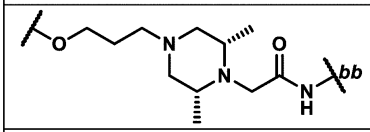
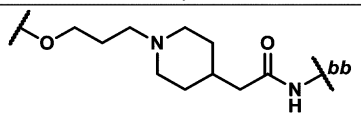
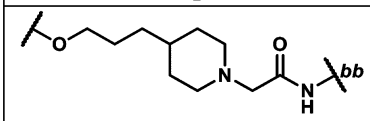
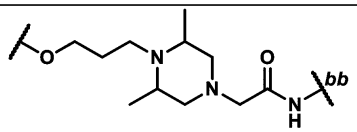
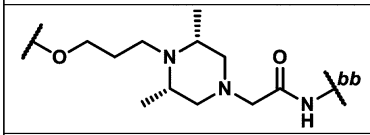
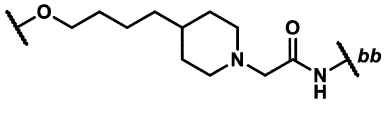
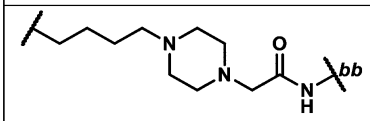
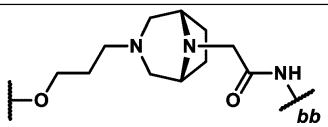
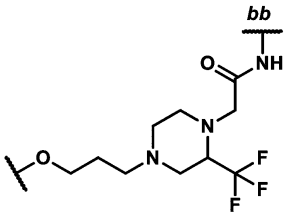
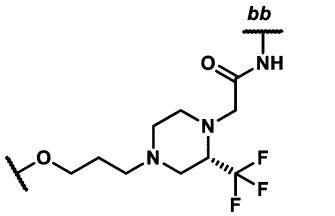
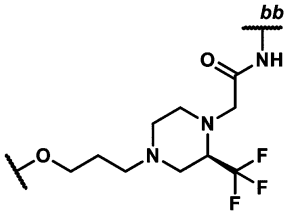
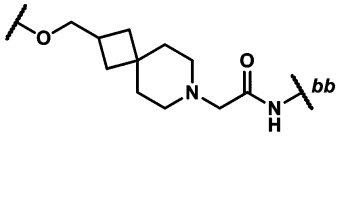
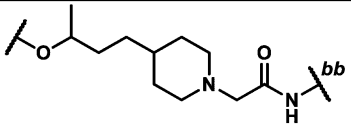
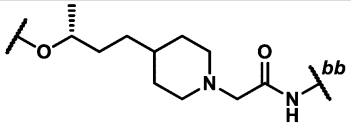
であり、式中、R^{aN}は$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびR^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択される。

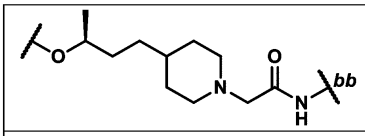
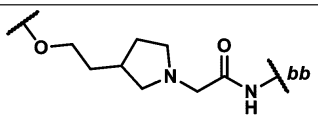
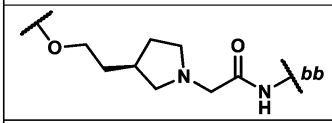
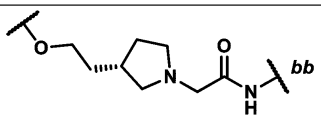
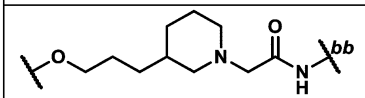
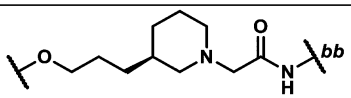
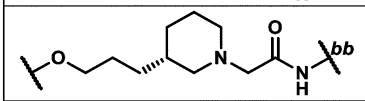
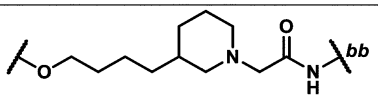
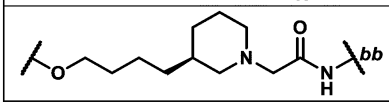
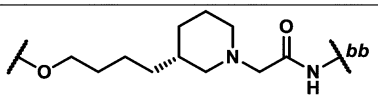
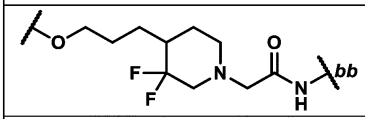
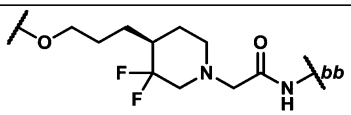
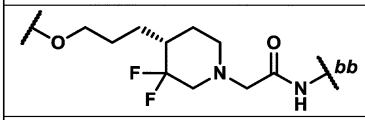
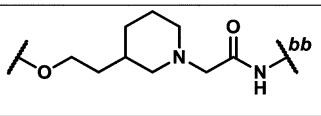
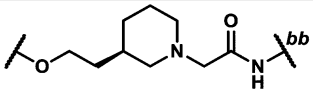
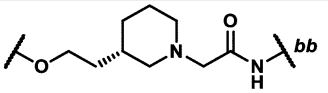
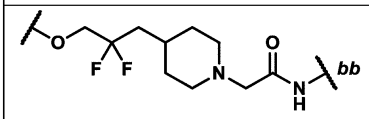
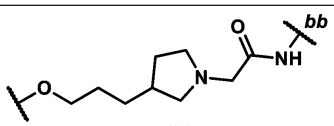
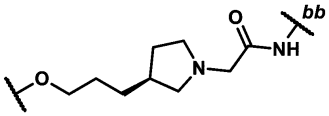
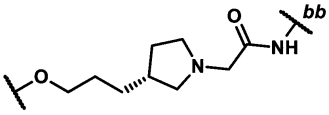
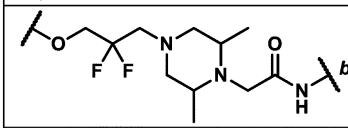
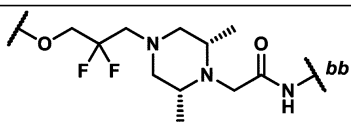
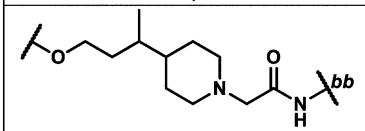
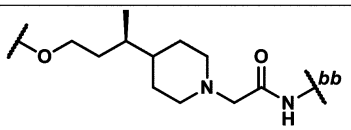
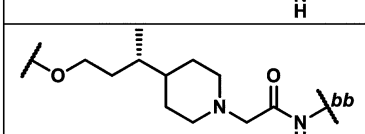
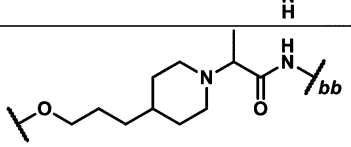
【０１４１】

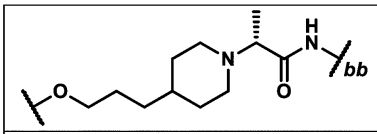
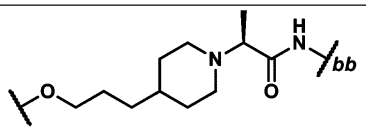
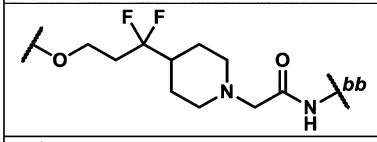
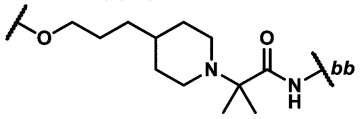
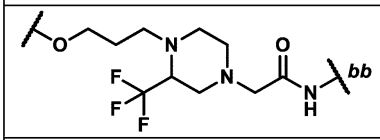
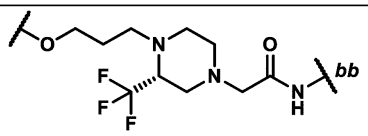
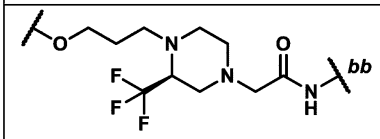
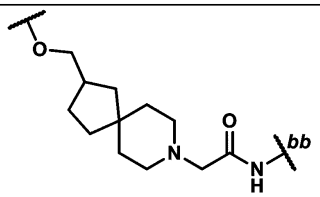
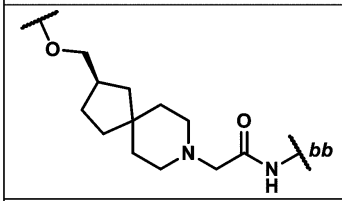
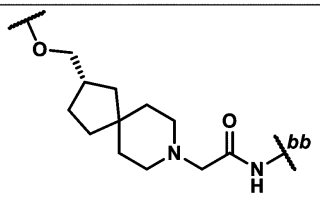
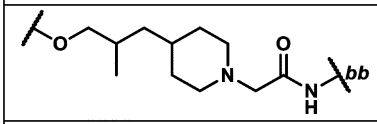
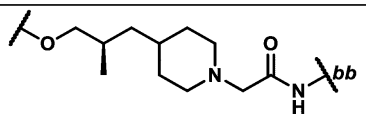
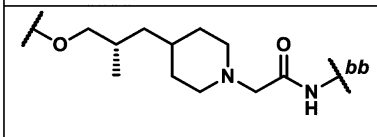
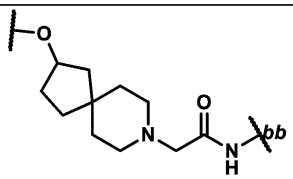
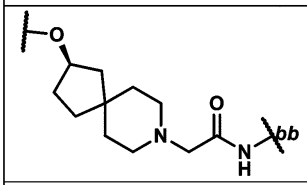
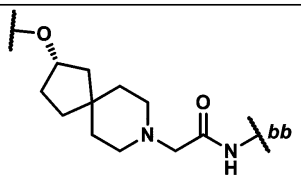
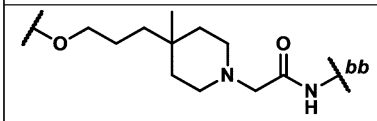
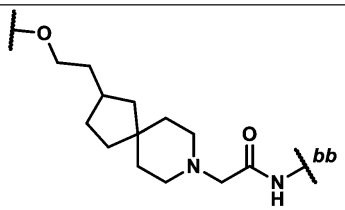
いくつかの実施形態では、Ｌは、表（Ｌ）に示される部分からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

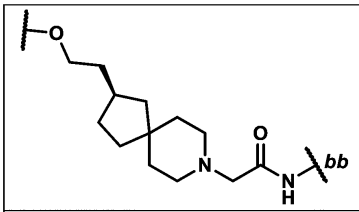
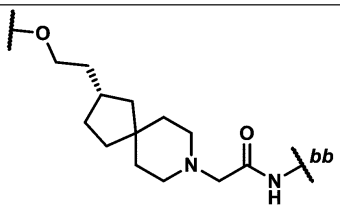
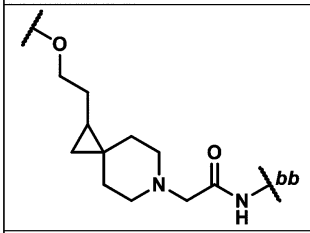
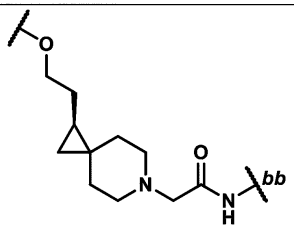
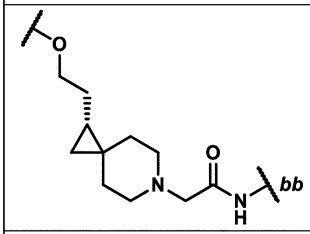
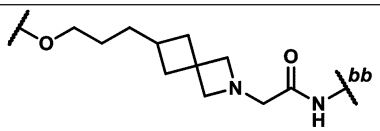
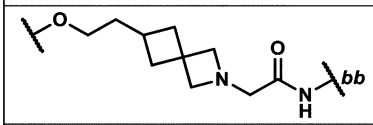
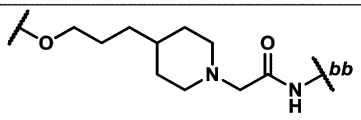
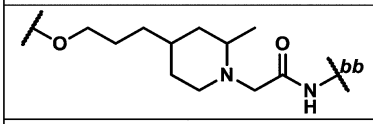
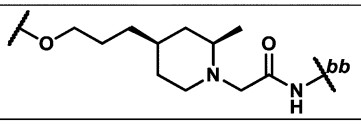
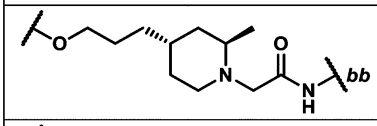
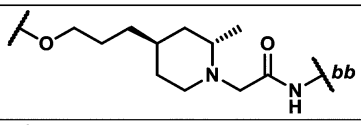
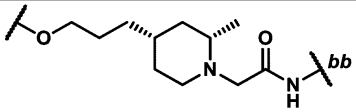
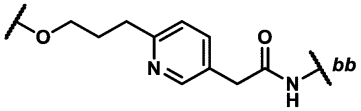
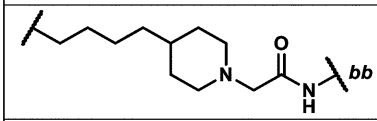
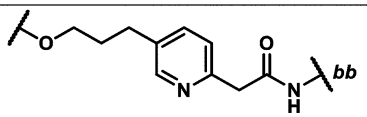
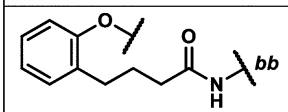
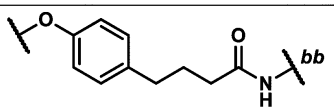
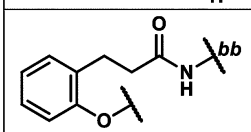
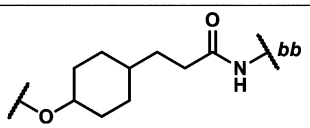
【０１４２】

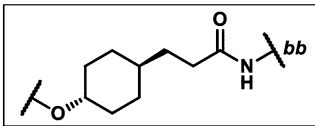
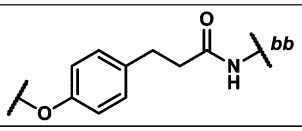
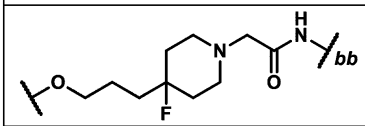
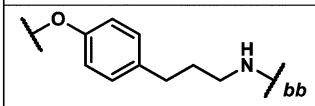
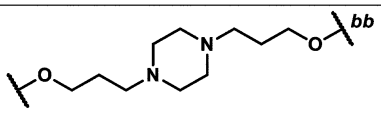
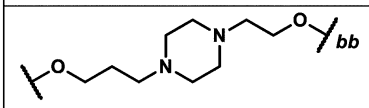
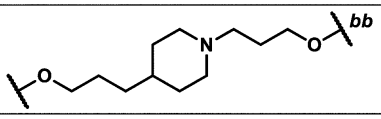
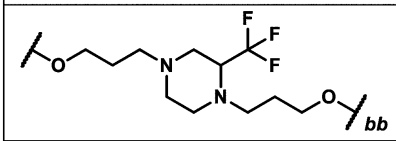
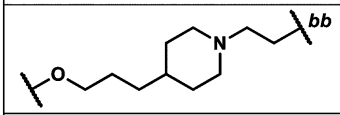
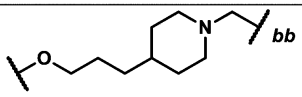
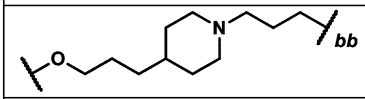
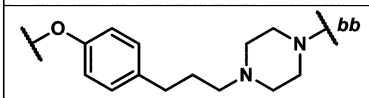
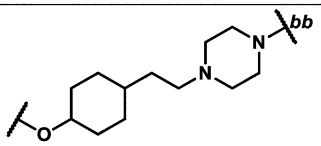
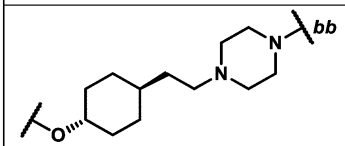
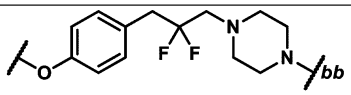
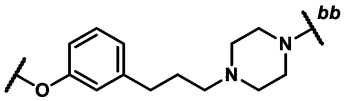
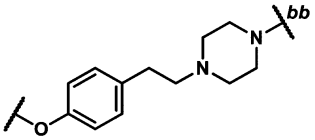
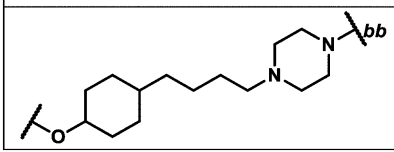
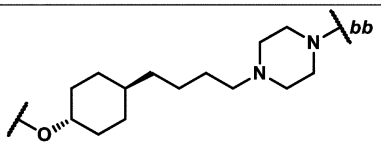
【表Ｌ】

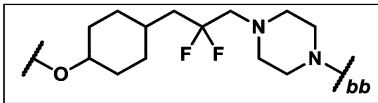
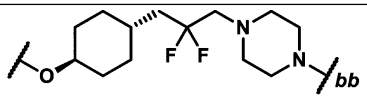
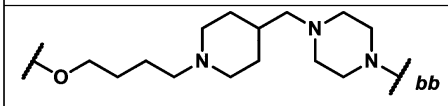
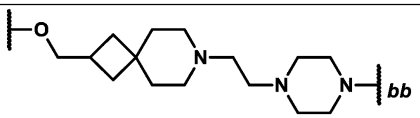
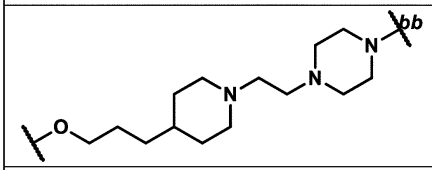
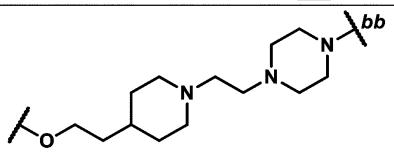
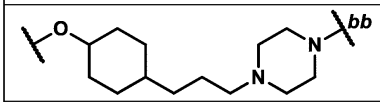
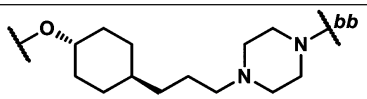
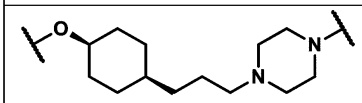
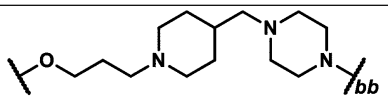
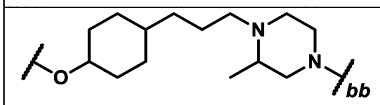
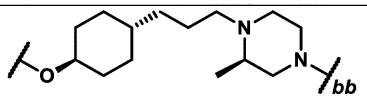
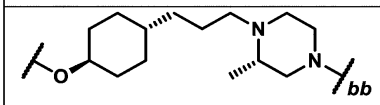
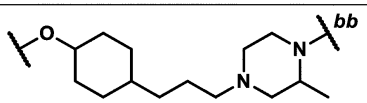
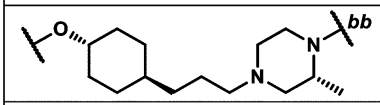
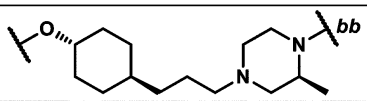
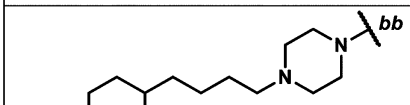
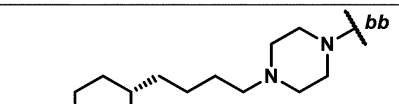
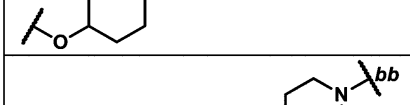
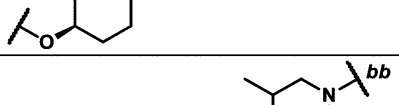
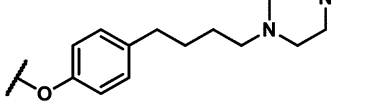
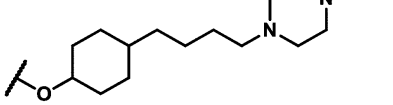
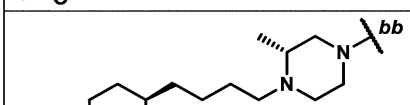
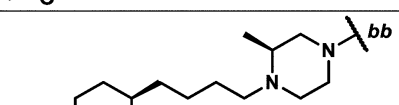
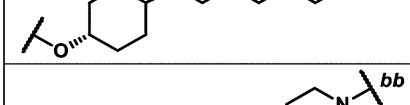
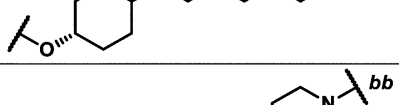
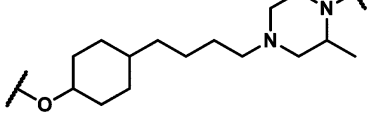
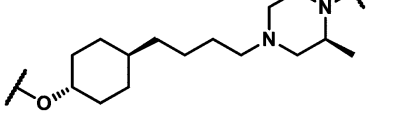
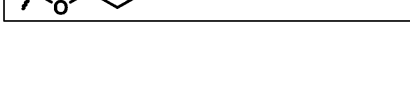
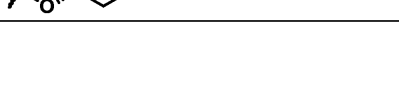
Lが（Ｌ－１）である場合の例	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

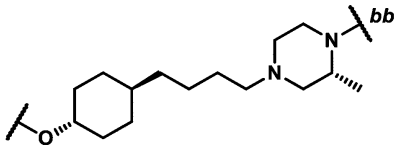
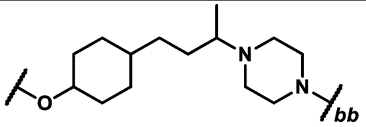
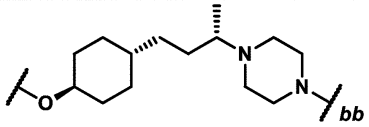
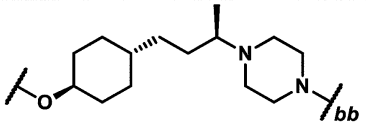
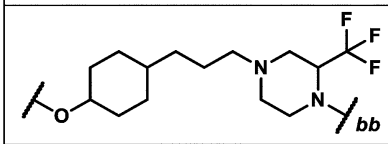
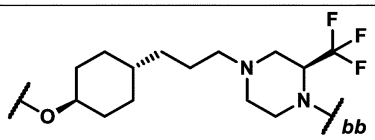
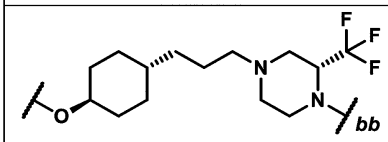
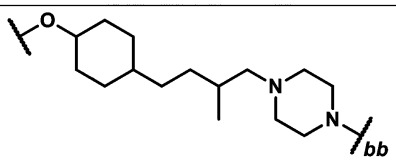
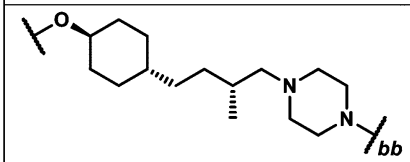
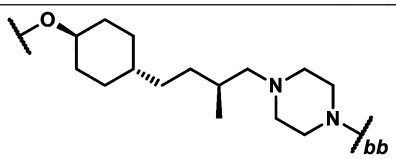
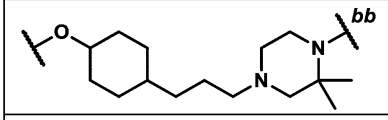
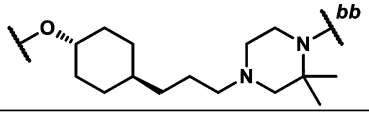
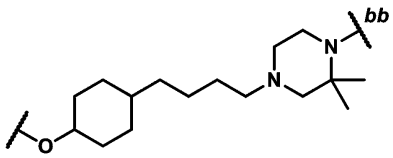
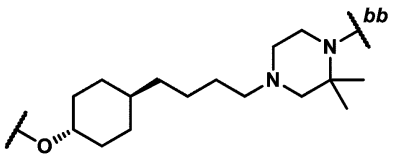
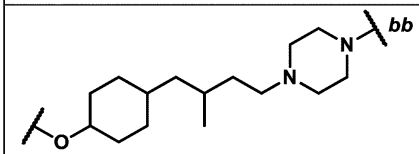
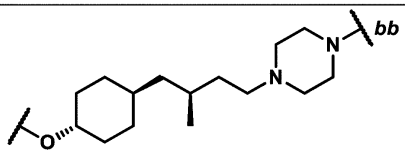
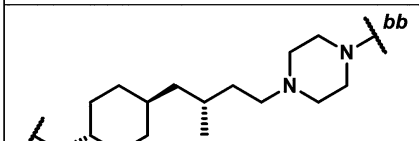
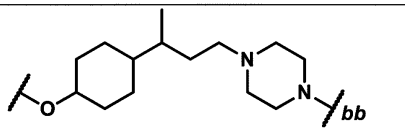
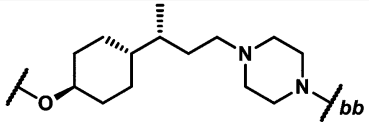
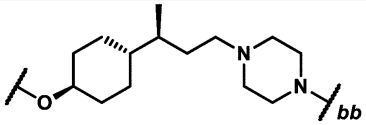
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

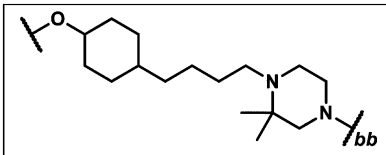
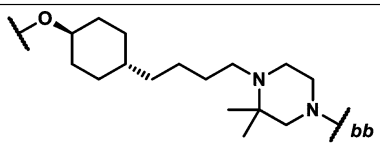
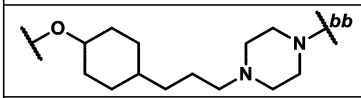
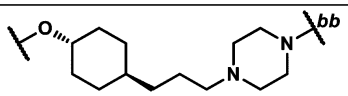
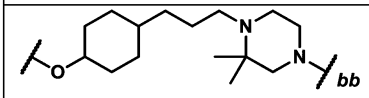
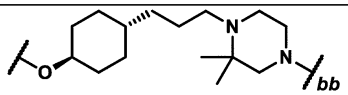
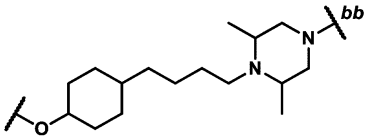
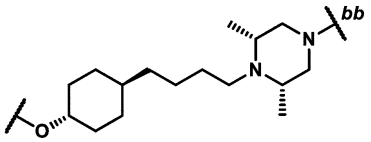
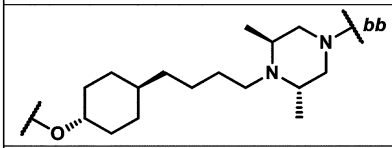
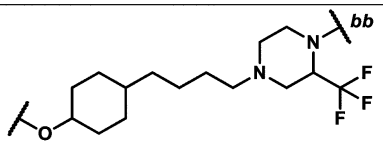
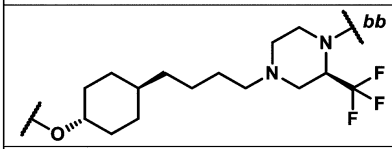
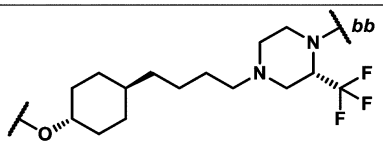
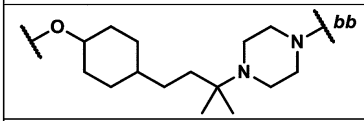
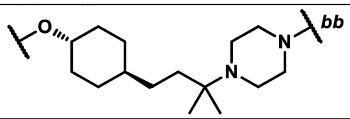
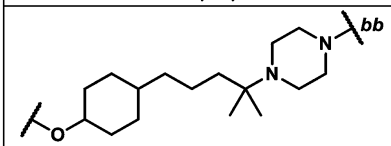
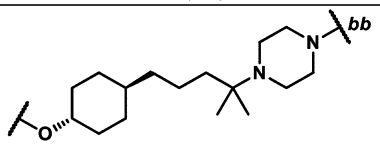
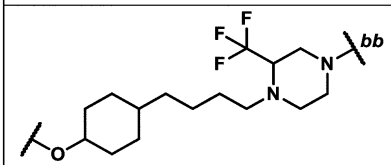
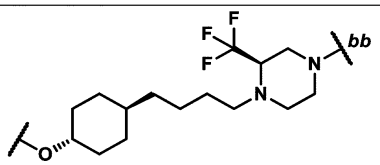
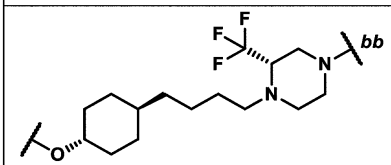
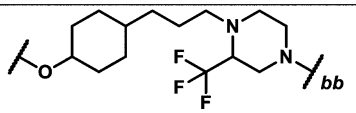
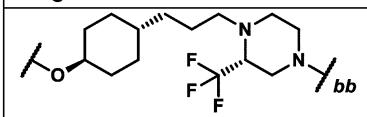
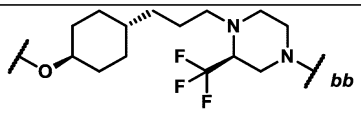
	
	
	
	
	
	
	
	
	

	
	
Lが（L－２）である場合の例	
	
	
	
Lが（L－２a）である場合の例	
	
	
Lが（L－３）である場合の例	
	
	
	
	

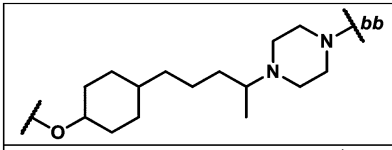
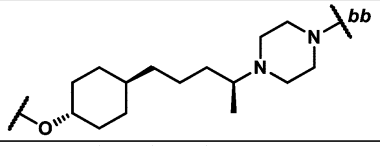
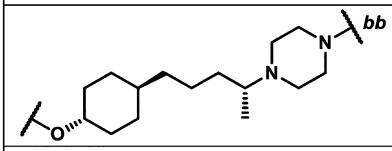
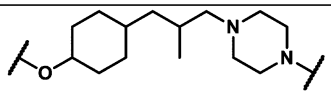
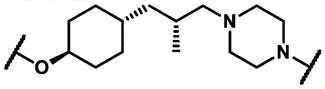
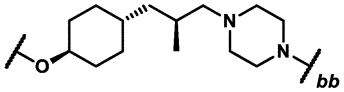
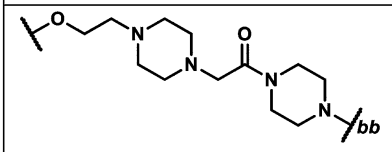
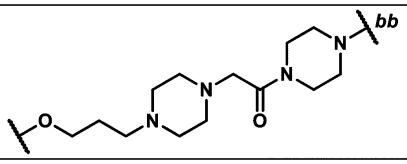
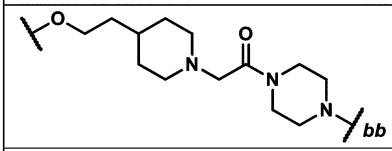
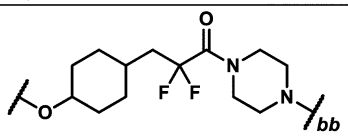
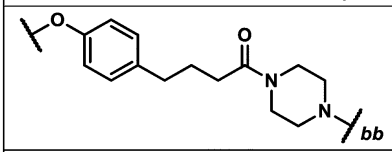
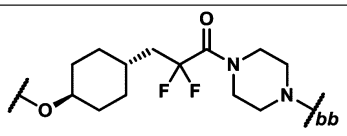
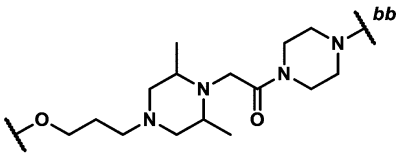
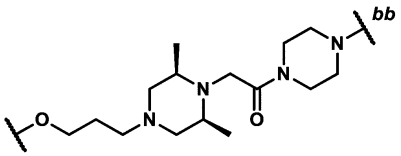
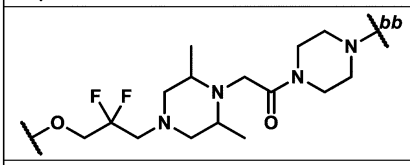
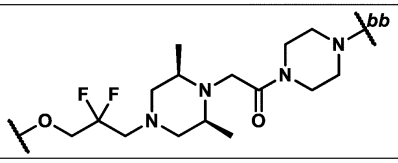
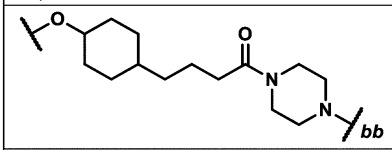
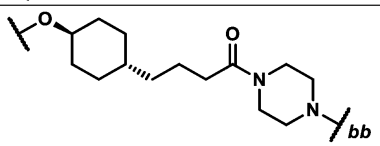
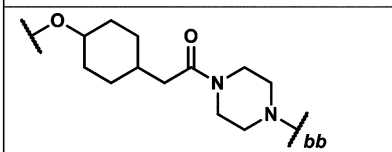
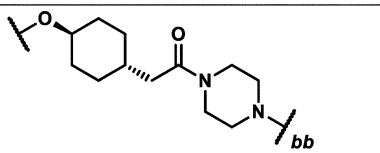
10

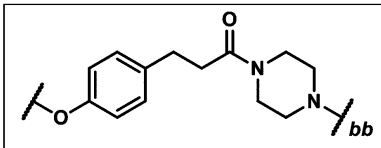
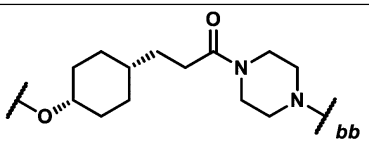
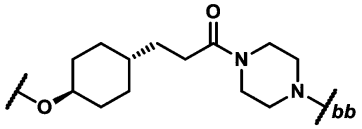
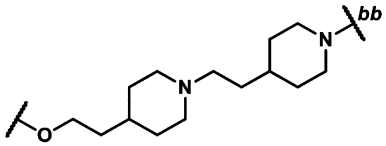
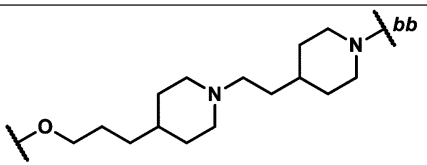
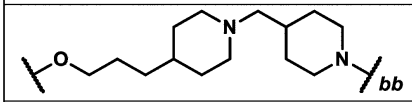
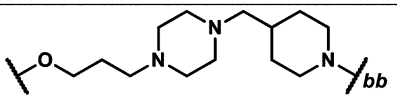
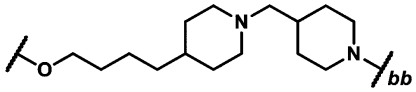
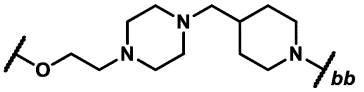
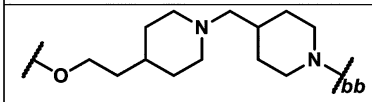
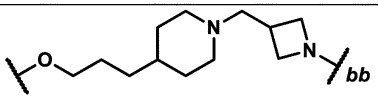
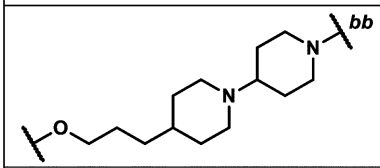
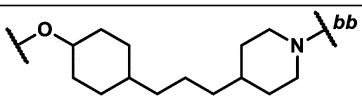
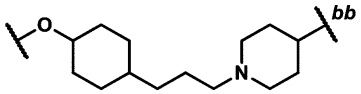
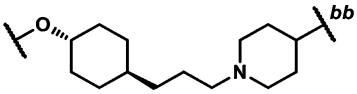
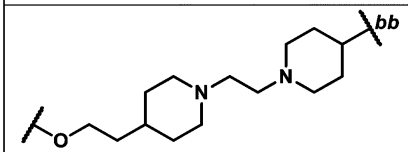
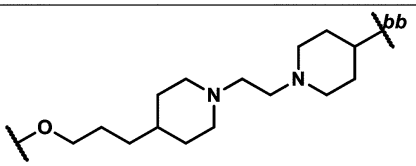
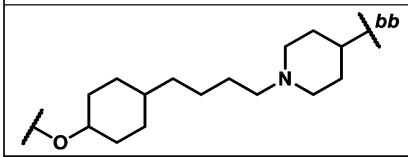
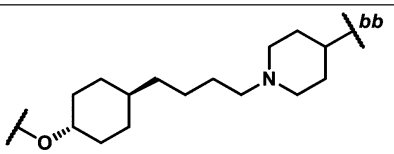
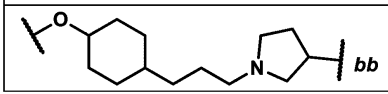
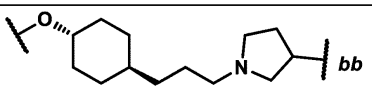
20

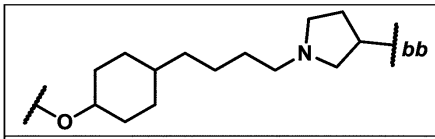
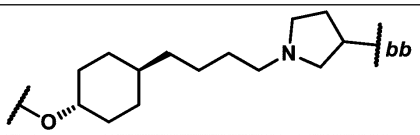
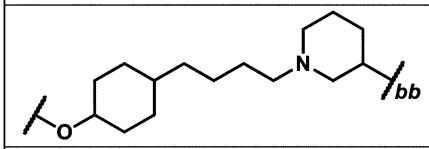
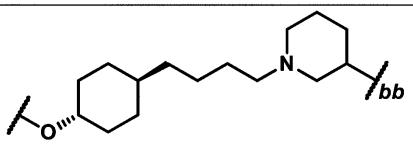
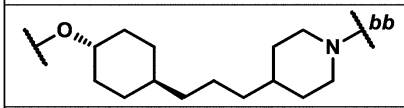
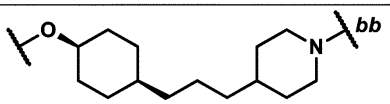
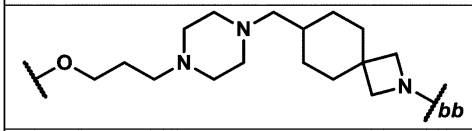
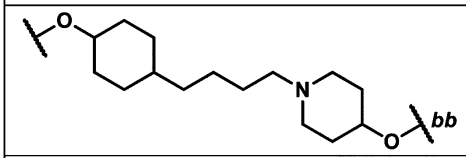
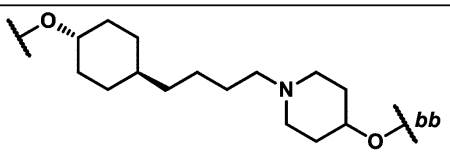
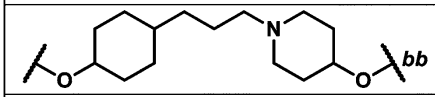
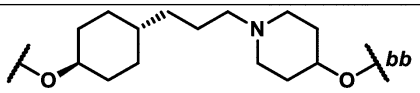
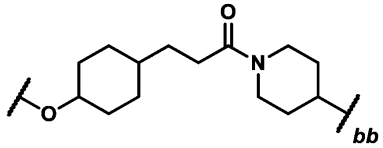
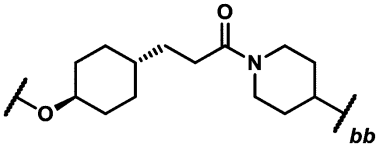
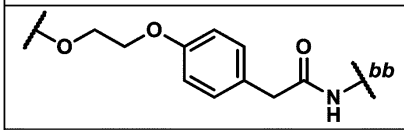
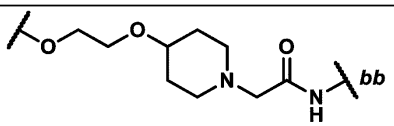
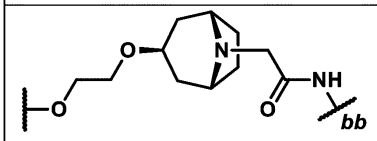
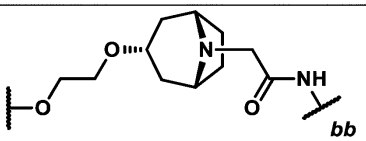
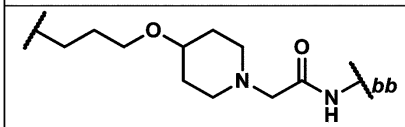
30

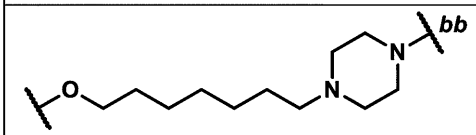
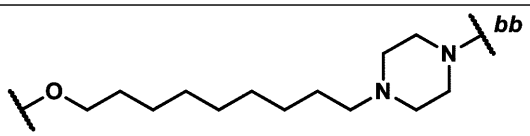
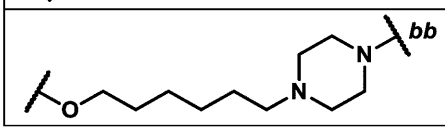
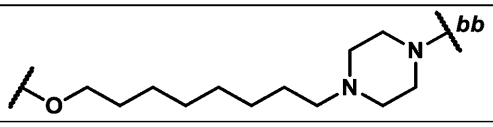
40

50

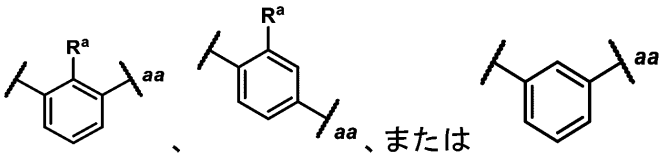
	
	
	
Lが（L－４）である場合の例	
	
	
	
	
	
	
	

	
	
Lが（L－3a）である場合の例	
	
	
	
	
	
Lが（L－3b）である場合の例	
	
	
	
	

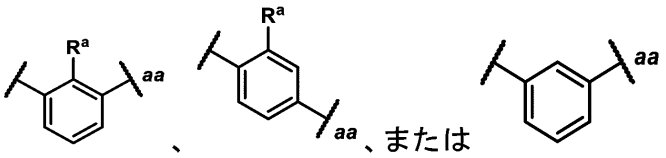
	
	
	
Lが（Ｌ－３ｃ）である場合の例	
	
Lが（Ｌ－３ｄ）である場合の例	
	
	
Lが（Ｌ－４ａ）である場合の例	
	
Lが（Ｌ－５）である場合の例	
	
	
Lが（Ｌ－５ａ）である場合の例	
	

Lが（Ｌ－６）である場合の例	
	
	

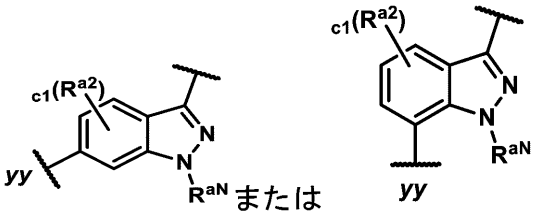
【０１４３】
式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、表（Ｌ）に示される部分からなる群から選択され、および
環Ａは、



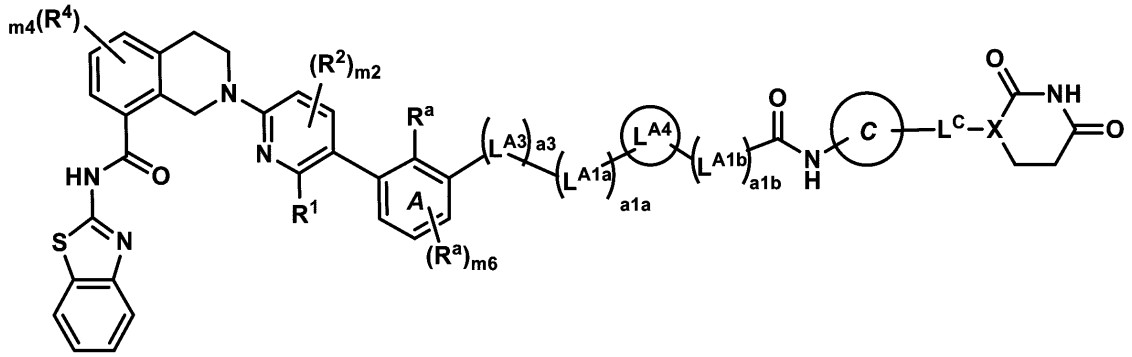
であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するＲ^{a}はメチルまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルである。
【０１４４】
式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、表（Ｌ）に示される部分からなる群から選択される。
【０１４５】
Ｒ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびＲ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される。
【０１４６】
式（Ｉ）のいくつかの実施形態では、Ｌは、表（Ｌ）に示される部分からなる群から選択され、
環Ａは、



であり、式中、ａａはＬへの結合点を表し、環Ａ上に存在するＲ^{a}はメチルまたはＣＦ$_{3}$であり、Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、および
環Ｃは、



であり、式中、Ｒ^{aN}はＣ$_{1～3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、およびＲ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択される。
【０１４７】
いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－１）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ）の化合物：

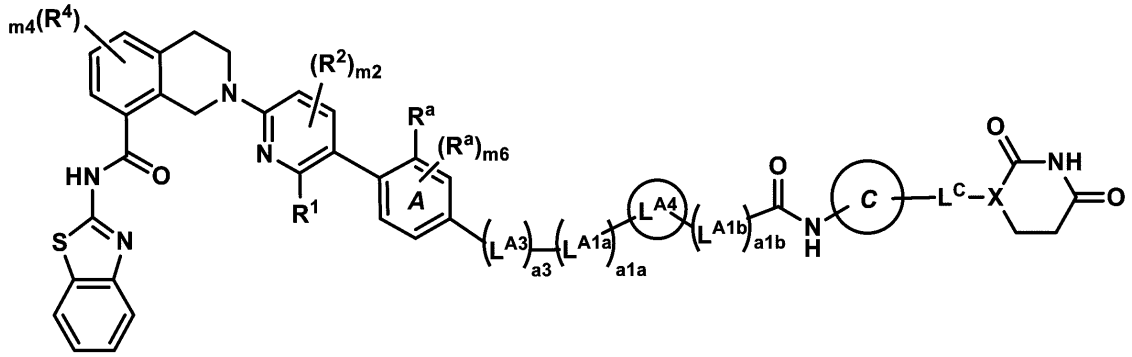


式（Ｉ－Ａ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－１）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ）の化合物：



式（Ｉ－Ｂ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１

～５（例えば２～５）あることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

【０１４９】

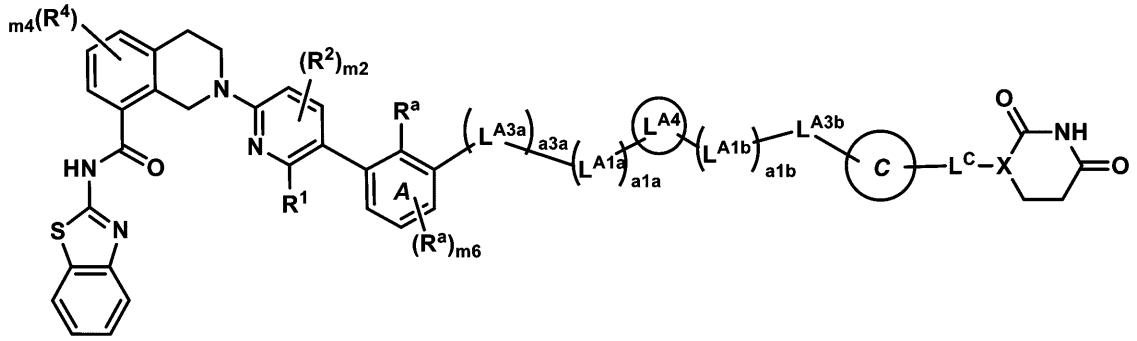
式（Ｉ－Ａ）または（Ｉ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。いくつかの実施形態では、L^{A3}は、－Ｏ－である。式（Ｉ－Ａ）または（Ｉ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、およびL^{A3}は－Ｏ－である。

【０１５０】

式（Ｉ－Ａ）または（Ｉ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ３は０である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－２）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｃ）の化合物：

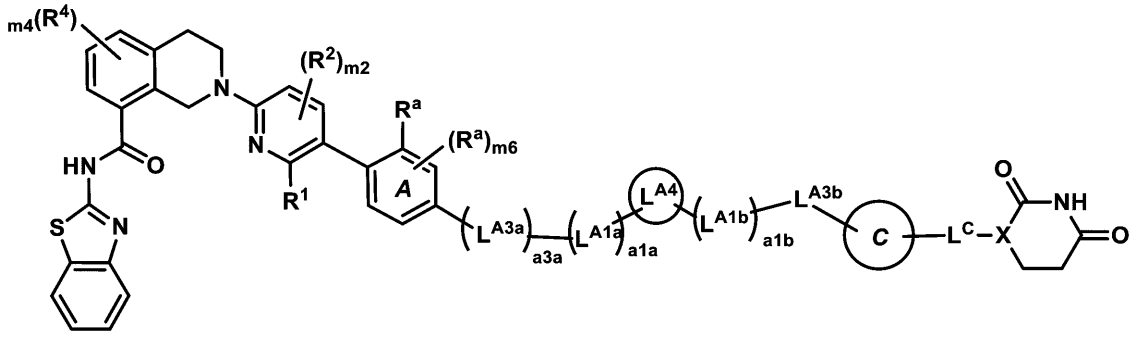


式（Ｉ－Ｃ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３ａは、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－２）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｄ）の化合物：



式（Ｉ－Ｄ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３ａは、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

【０１５３】

（Ｉ－Ｃ）または（Ｉ－Ｄ）のいくつかの実施形態では、L^{A3b}は、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である。

【０１５４】

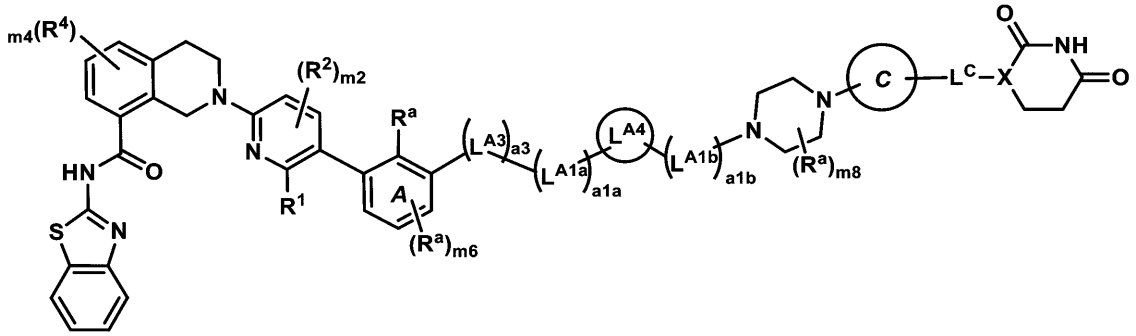
式（Ｉ－Ｃ）または（Ｉ－Ｄ）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは１である。いくつかの実施形態では、L^{A3a}は、－Ｏ－である。

【０１５５】

式（Ｉ－Ｃ）または（Ｉ－Ｄ）のいくつかの実施形態では、ａ３ａは０である。

【０１５６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ）の化合物：

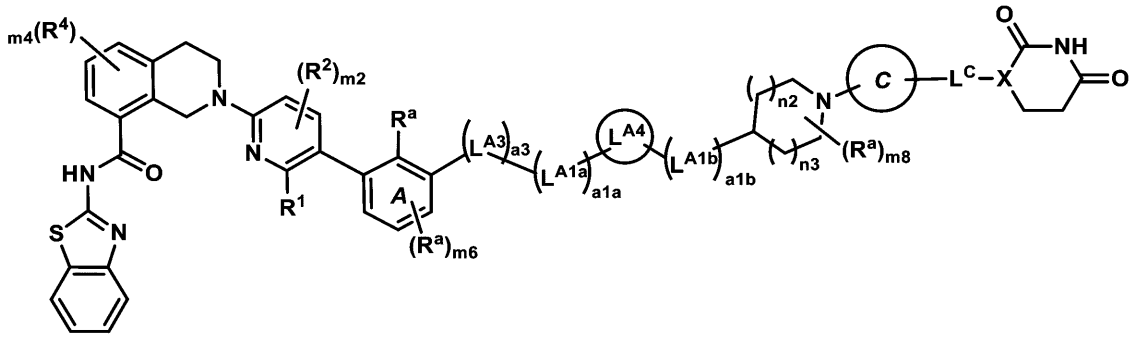


式（Ｉ－Ｅ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１５７】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ａ）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物：



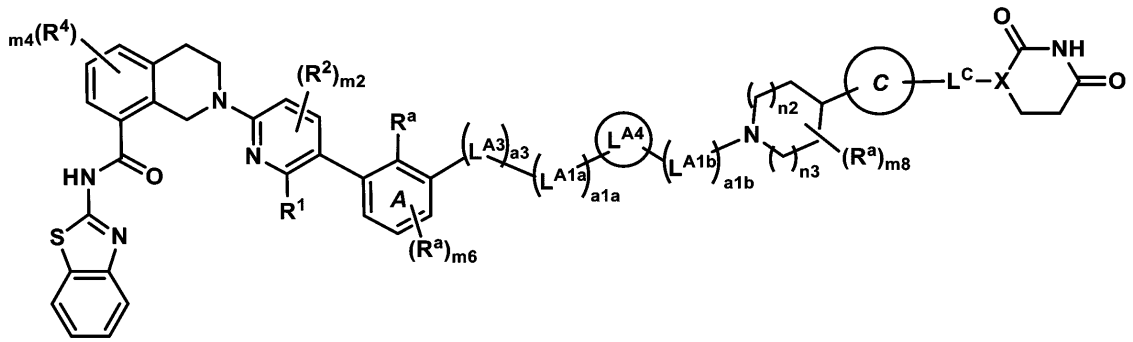
式（Ｉ－Ｅａ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１５８】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ｂ）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式

（Ｉ－Ｅｂ）の化合物：

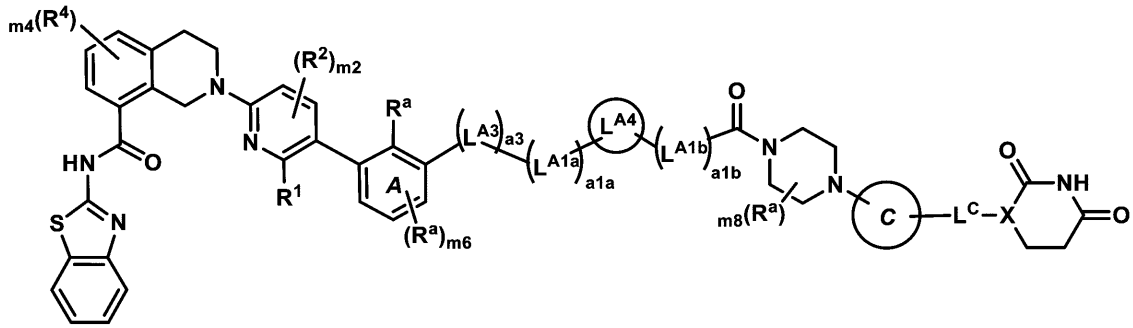


式（Ｉ－Ｅｂ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１５９】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｆ）の化合物：



式（Ｉ－Ｆ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、ならびに

ｍ８は、０、１、または２である。

【０１６０】

式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、または（Ｉ－Ｆ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は０である。式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、または（Ｉ－Ｆ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は１である。式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、または（Ｉ－Ｆ）のいくつかの実施形態では、ｍ８は２である。

【０１６１】

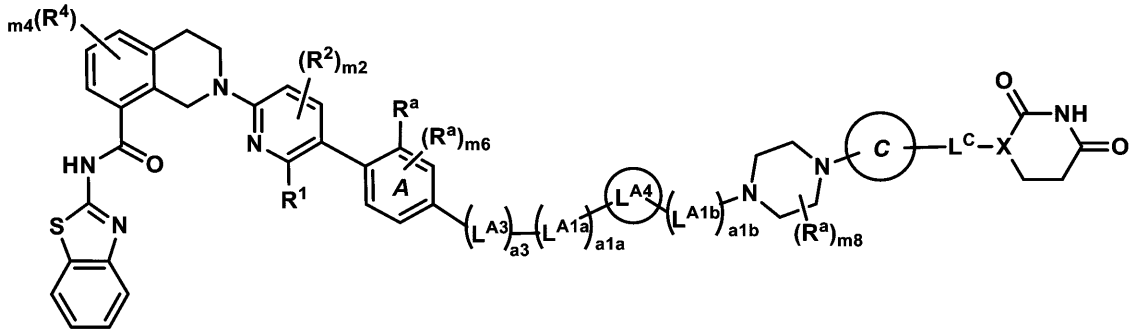
式（Ｉ－Ｅａ）または（Ｉ－Ｅｂ）のいくつかの実施形態では、ｎ２は１であり、およびｎ３は１である。式（Ｉ－Ｅａ）または（Ｉ－Ｅｂ）のいくつかの実施形態では、ｎ２は０であり、およびｎ３は１である。

【０１６２】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）または（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ）もしくは（Ｉ－Ｆ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｅ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｆ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｇ）の化合物：



式（Ｉ－Ｇ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

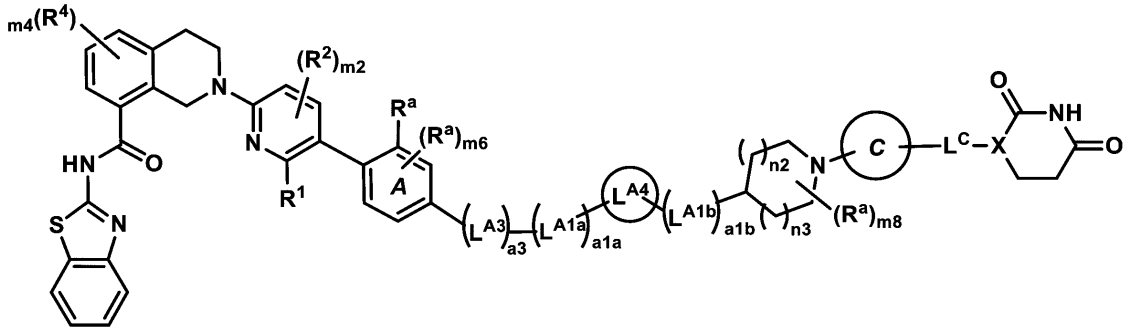
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３ａ）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｇａ）の化合物：

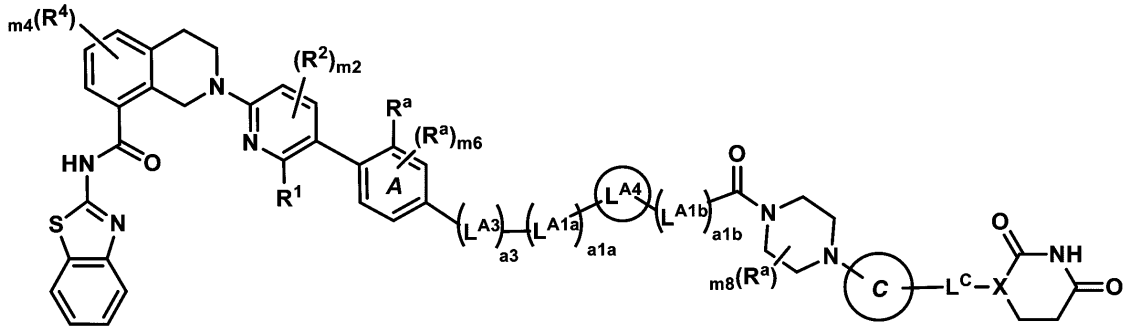


式(I－Ga)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｈ）の化合物：



式（Ｉ－Ｈ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－３）または（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｇ）もしくは（Ｉ－Ｈ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｇ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｈ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｉ－Ｇａ）の化合物またはその薬学的に許容される塩である。

【０１６７】

式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。いくつかの実施形態では、L^{A3}は、－Ｏ－である。式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、およびL^{A3}は－Ｏ－である。

【０１６８】

式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ３は０である。

【０１６９】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは３である。

【０１７０】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（

Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは４である。

【０１７１】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは２または５である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５であり得る。

【０１７２】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

【０１７３】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}の１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－あり、L^{A1a}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、L^{A1b}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

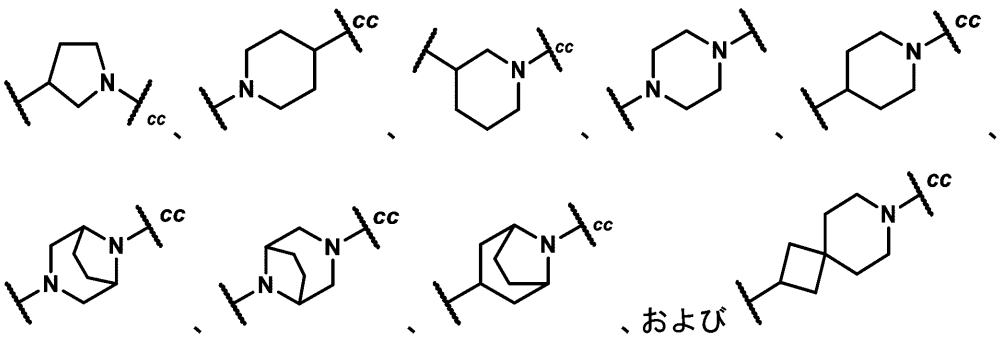
【０１７４】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A1b}の１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－ＣＨ$_2$－であり、L^{A1a}の各出現は、－ＣＨ$_2$－である。

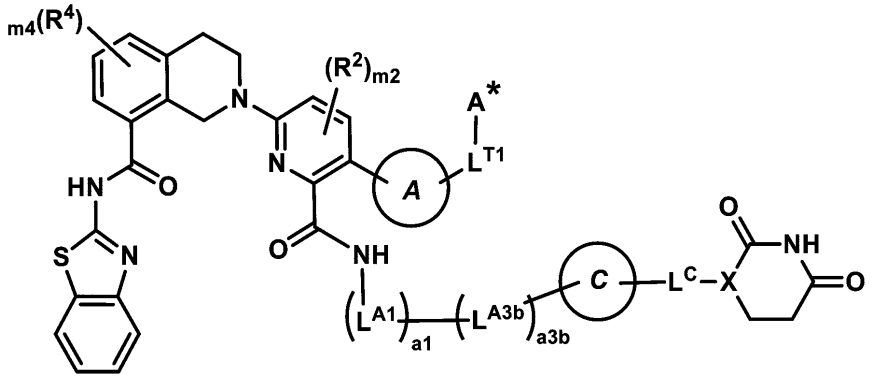
【０１７５】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員（例えば、単環式または二環式）ヘテロシクリレンである。例えば、L^{A4}は、

各々が１個以上の環炭素原子において１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい


cc
N
、
、
、

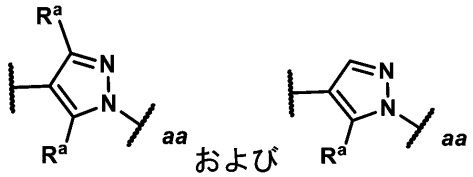
【０１７８】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～10}$シクロアルキレンである。例えば、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシレンであり得る。
【０１７９】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである。例えば、L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンであり得る。例えば、L^{A4}は、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンであり得る。
【０１８０】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、ｍ６は０である。
【０１８１】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、環Ａ上に存在するR^aは、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルである。
【０１８２】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、R^1はＣ（Ｏ）ＯＨである。式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、または（Ｉ－Ｈ）のいくつかの実施形態では、R^1は、Ｃ（Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキルである。
【０１８３】
いくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－７）であり、式中、ａ３ａは０であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（ＩＩ－Ａ）の化合物：



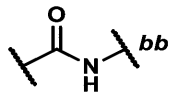
式（II－Ａ）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
環Ａは、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであって、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、

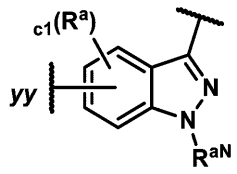
L^{T1}は、結合またはCH_2であり、
A^*は、Hまたは１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～15}$シクロアルキルであり、
L^{A3b}は、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ３ｂは、１または２であり、および
ａ１は、１～１５の整数である。
【０１８４】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ａは、１～２個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい５員ヘテロアリーレンである。式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ａは、



からなる群から選択され、式中、ａａはL^{T1}への結合点を表す。
【０１８５】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、L^{T1}はCH_2である。
【０１８６】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、A^*はＨである。
【０１８７】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、A^*は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～15}$シクロアルキルである。例えば、A^*は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいアダマンチルであり得る。
【０１８８】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１は、１～３の整数である。式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１は、４～６の整数である。式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１は、７～９の整数である。式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ａ１は、１０～１５の整数である。
【０１８９】
式（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、－（L^{A3b}）$_{a3b}$－は



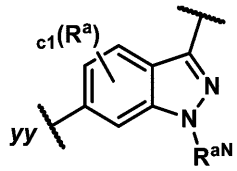
であり、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す。
【０１９０】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０である。式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ｍ４は０である。
【０１９１】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



である。

【０１９２】

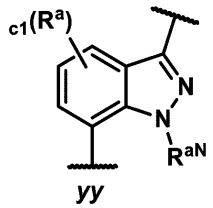
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



である。

【０１９３】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



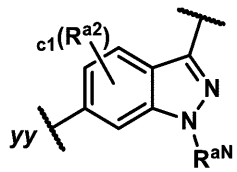
である。

【０１９４】

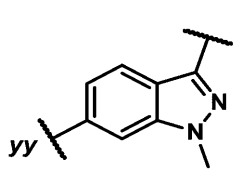
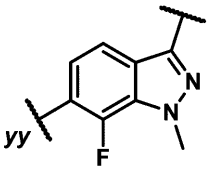
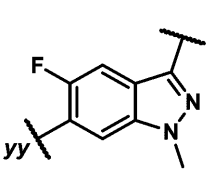
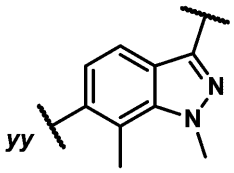
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、R^{aN}は$C_{1\sim3}$アルキルである。例えば、R^{aN}は、メチルであり得る。

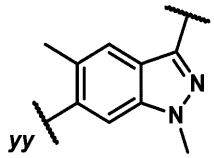
【０１９５】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



であり、R^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである。例えば、環Ｃは、

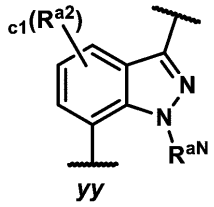

、

、

、

、または



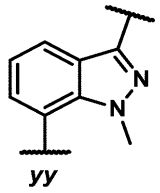
であり得る。

【０１９６】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



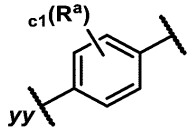
であり、R^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、メチル）であり、ｃ１は、０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択される。例えば、環Ｃは、



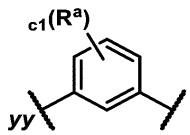
であり得る。

【０１９７】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



である。式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、環Ｃは



である。

【０１９８】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０である。

【０１９９】

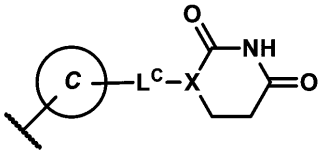
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、L^Cは結合である。式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、L^Cは－ＮＨ－である。

【０２００】

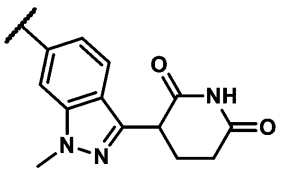
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、ＸはＣＨである。

【０２０１】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では



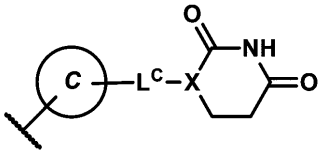
部分は



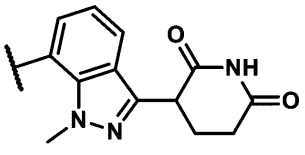
である。

【０２０２】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、



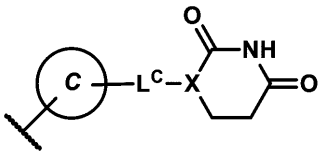
部分は



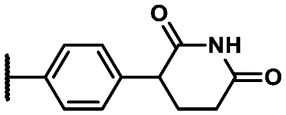
である。

【０２０３】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、



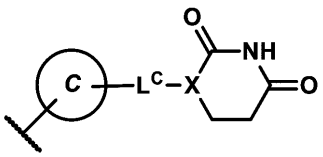
部分は



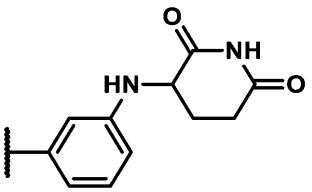
である。

【０２０４】

式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅａ）、（Ｉ－Ｅｂ）、（Ｉ－Ｆ）、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）、または（ＩＩ－Ａ）のいくつかの実施形態では、



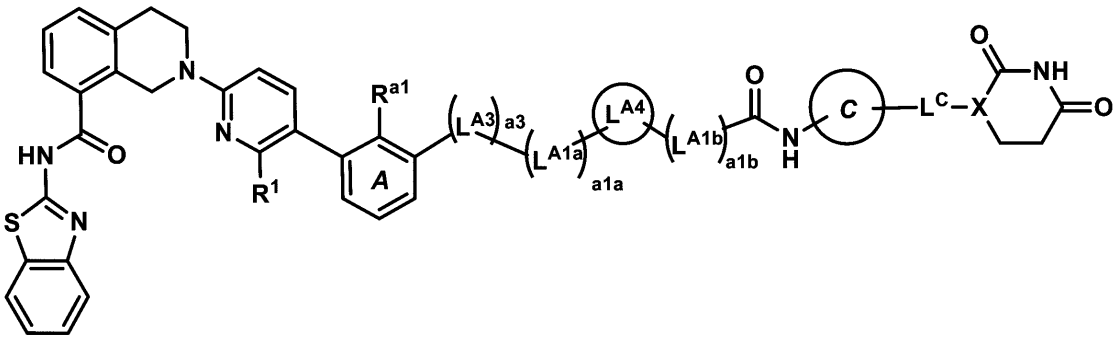
部分は



である。

【０２０５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－１）の化合物：

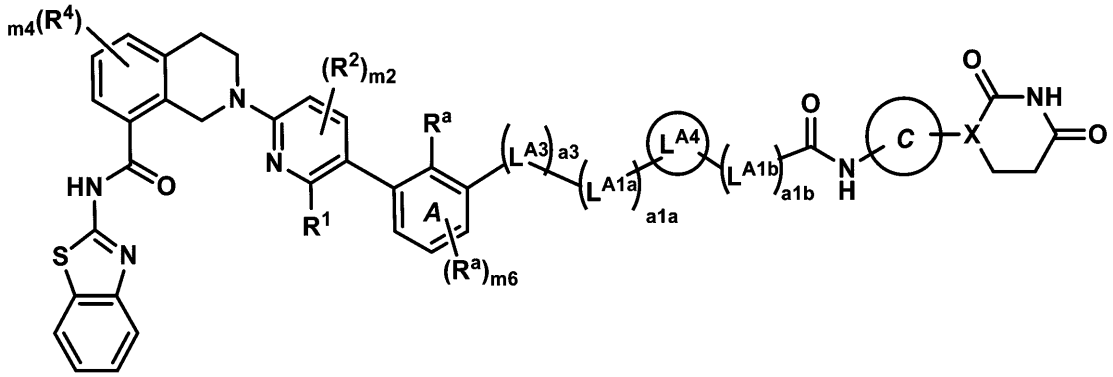


式（Ｉ－Ａ－１）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

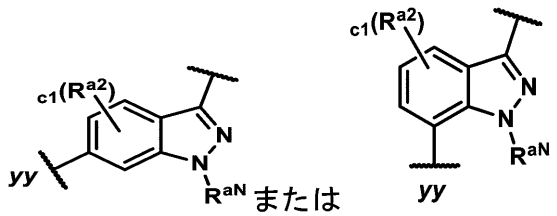
【０２０６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ａ－２）

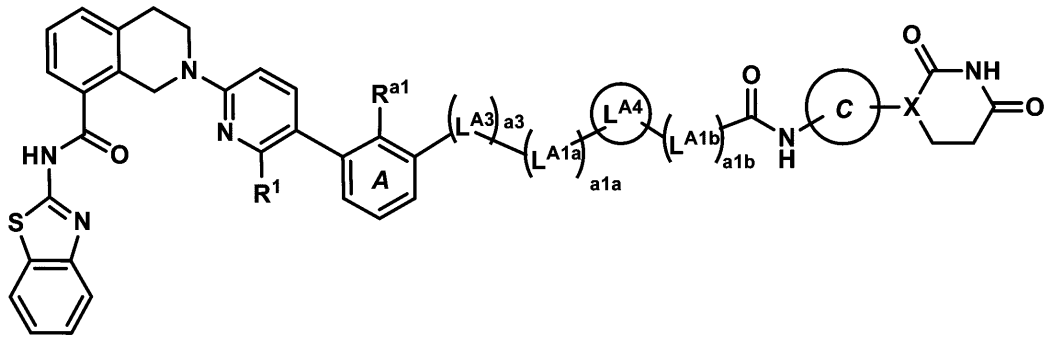
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{ａＮ}は、Ｃ$_{１～３}$アルキルである。

【０２０７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－３）の化合物：



式（Ｉ－Ａ－３）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{１～６}$アルキルであり、

Ｒ^{ａ１}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、

Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、

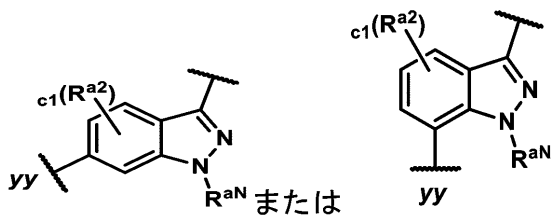
Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、ならびに

環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され

、ならびにR^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。

【０２０８】

式（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、および－CF_2－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員（例えば、窒素含有）ヘテロシクリレンである。

【０２０９】

式（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ｂは、１であり、

L^{A1b}は、－CH_2－であり、

各L^{A1a}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のL^{A1a}は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

L^{A4}は、－Ｆおよび１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から独立して選択される１～２個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２１０】

式（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

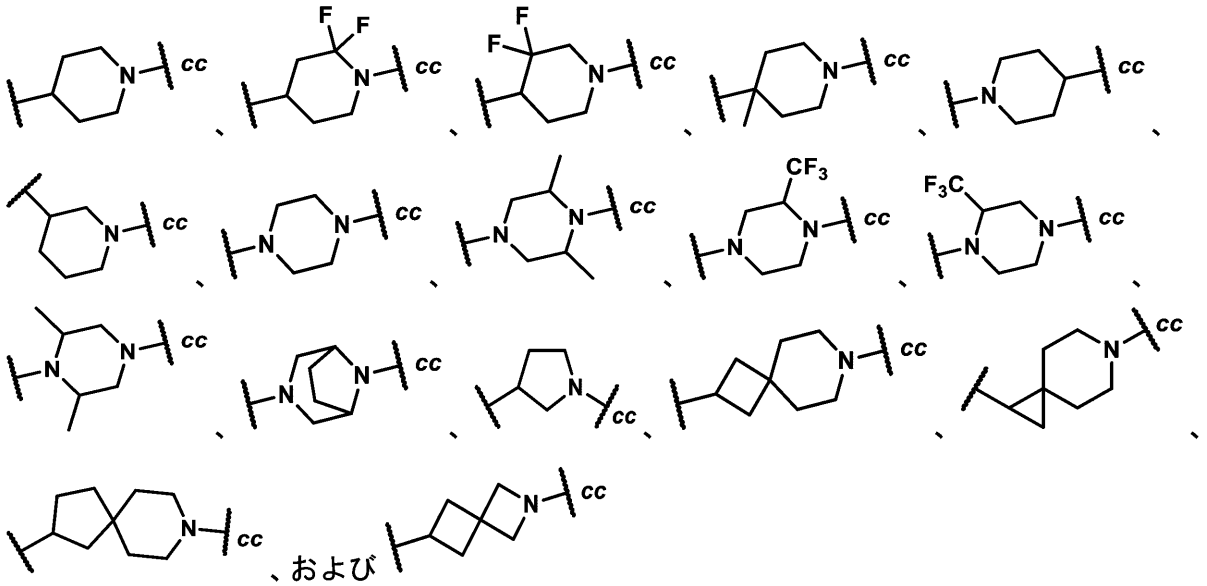
ａ１ｂは、１であり、

L^{A1b}は、－CH_2－であり、

ａ１ａは、１、２、または３であり、

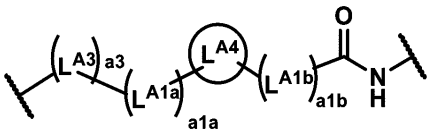
各L^{A1a}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のL^{A1a}は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

L^{A4}は、



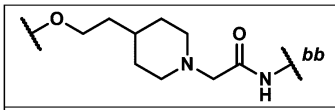
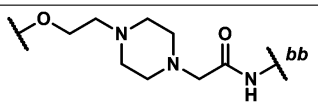
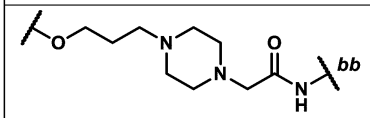
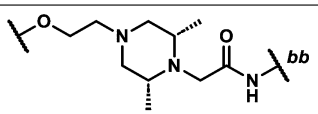
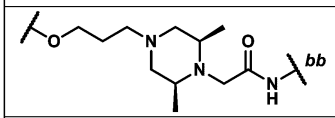
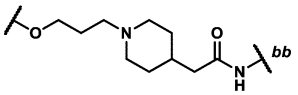
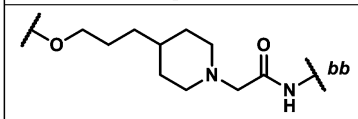
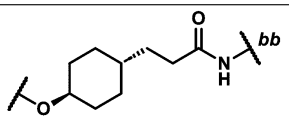
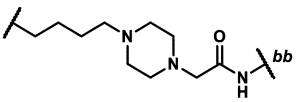
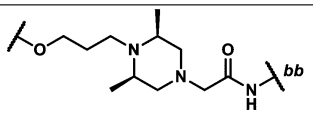
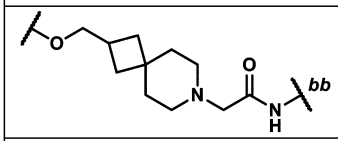
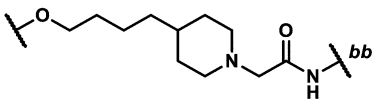
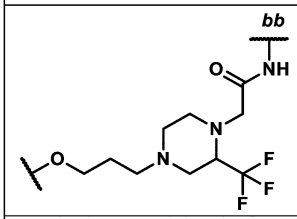
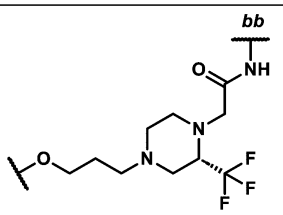
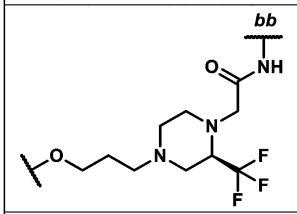
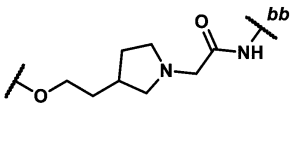
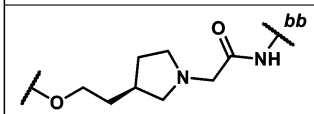
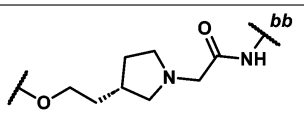
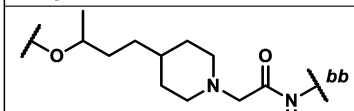
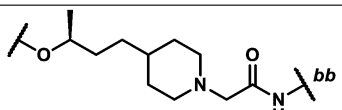
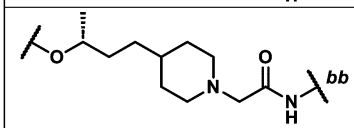
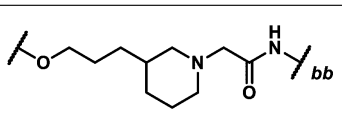
、および

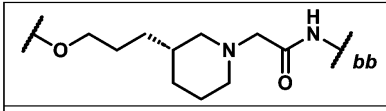
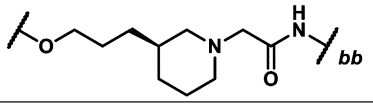
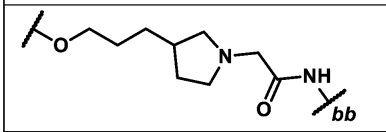
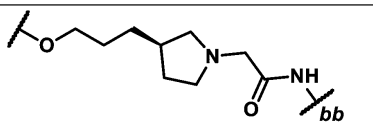
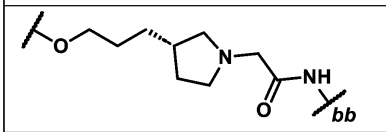
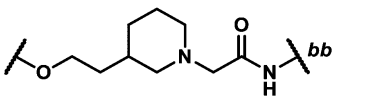
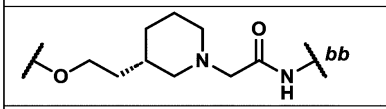
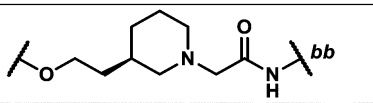
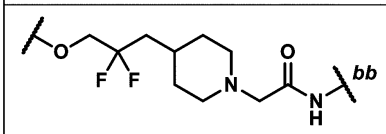
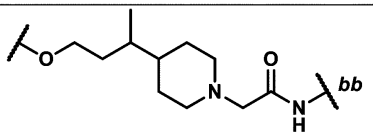
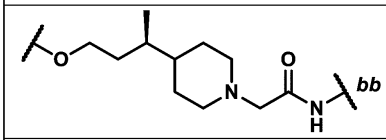
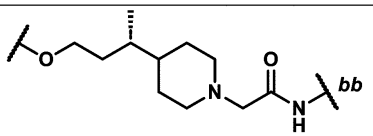
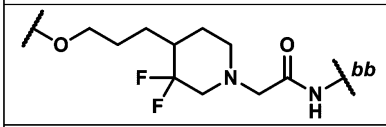
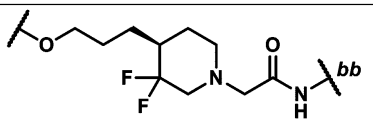
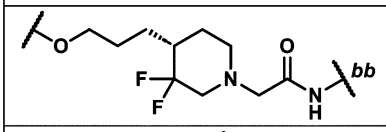
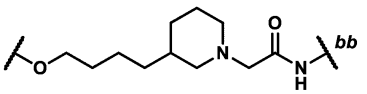
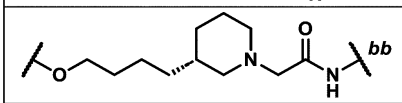
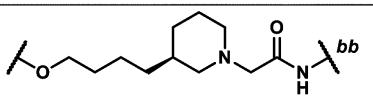
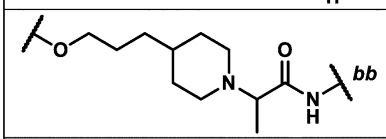
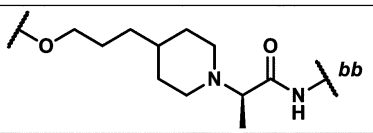
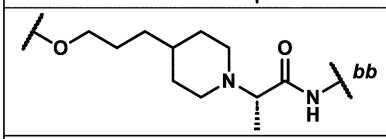
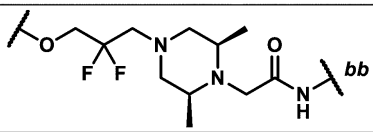
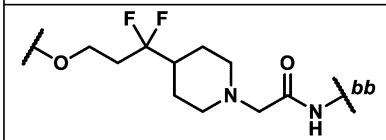
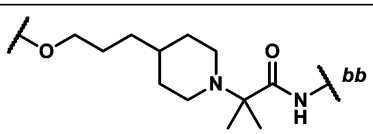
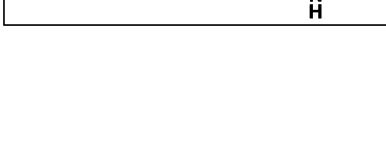
からなる群から選択され、
式中、ｃｃは、Ｌ^{Ａ１ｂ}への結合点を表す。
【０２１１】
式（Ｉ－Ａ）、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３）のいくつかの実施形態では、

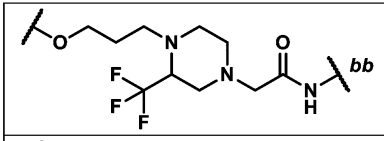
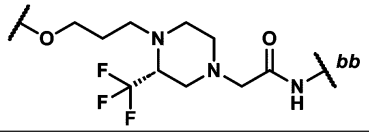
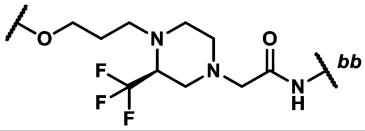
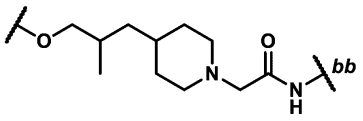
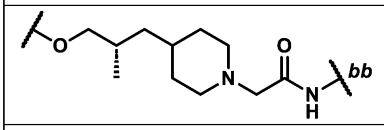
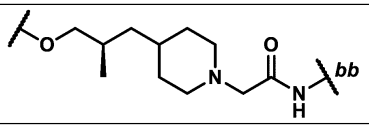
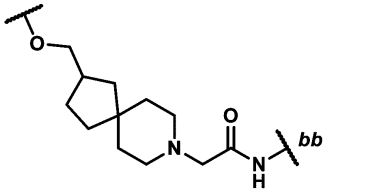
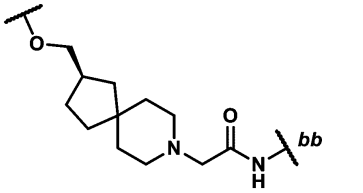
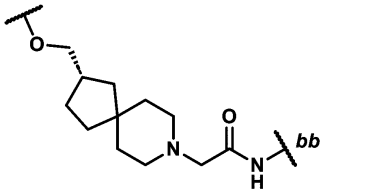
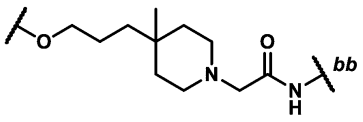
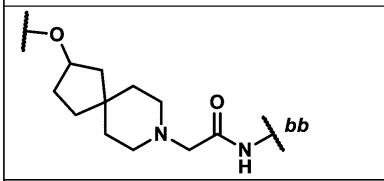
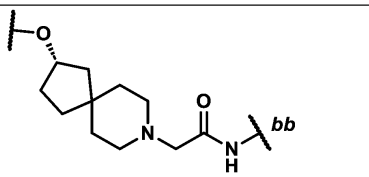
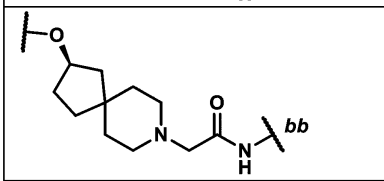
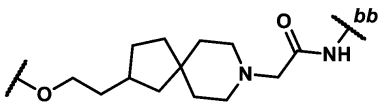
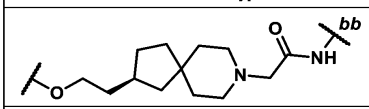
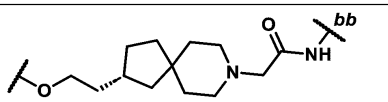
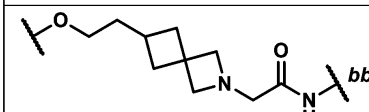
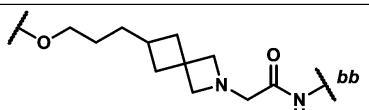
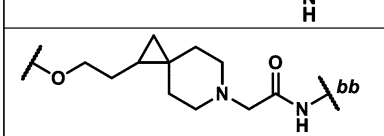
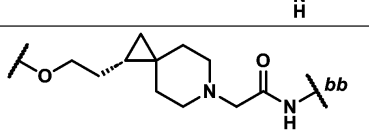


部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ａ）に示される基から選択される。
【０２１２】

【表Ｌ－Ｉ－Ａ】

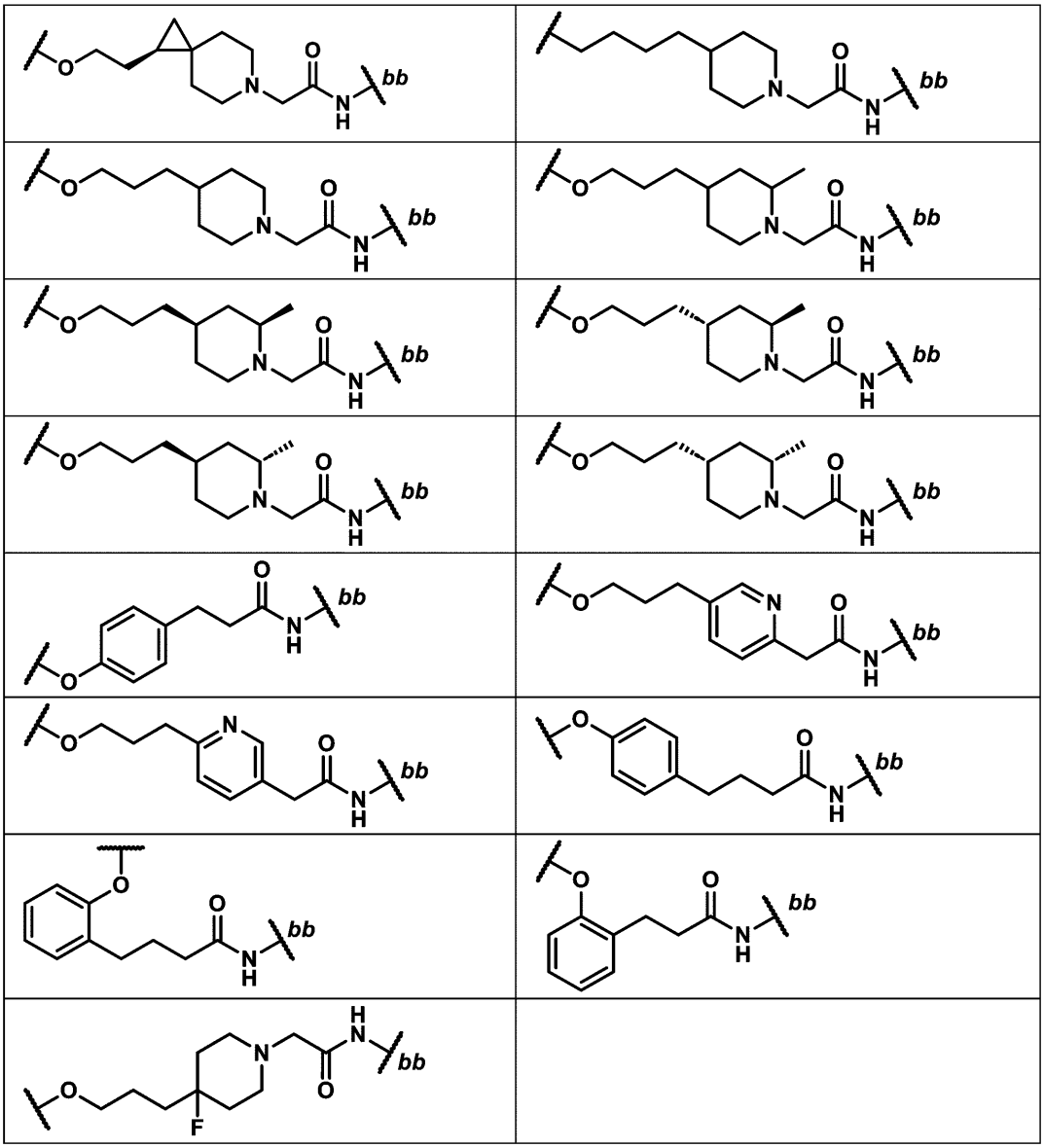
10

20

30

40

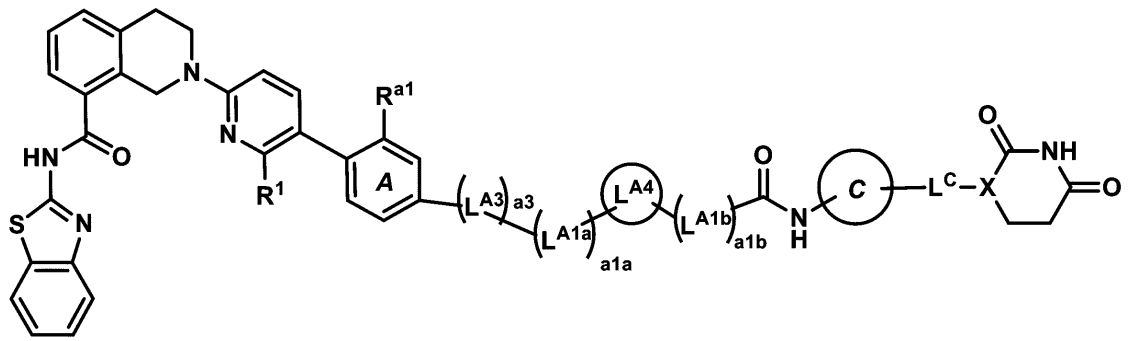
50



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２１３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、（Ｉ－Ｂ－１）の化合物：



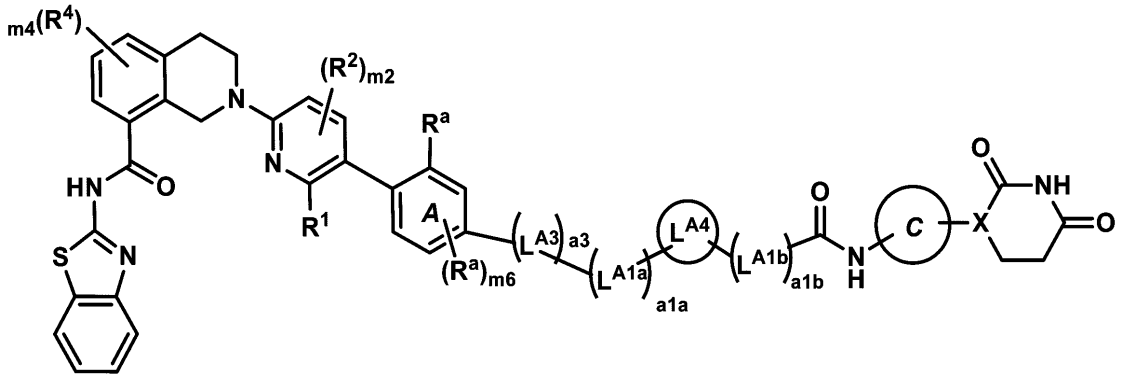
式（Ｉ－Ｂ－１）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択される。

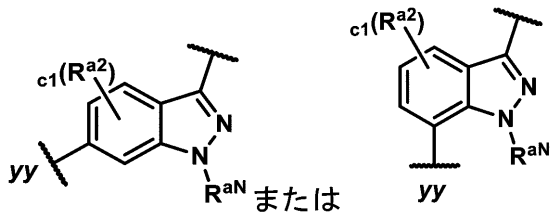
【０２１４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ｂ－２）

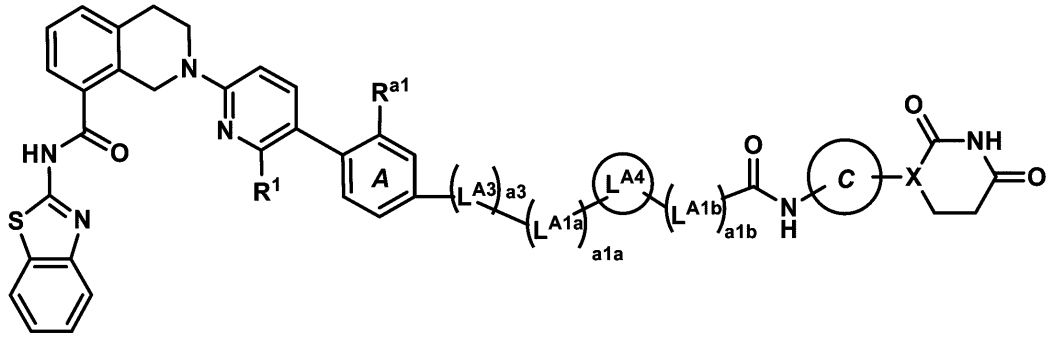
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{ａＮ}は、Ｃ$_{１～３}$アルキルである。

【０２１５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－３）の化合物：



式(Ｉ－Ｂ－３)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{１～６}$アルキルであり、

Ｒ^{ａ１}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば２～５）であることを条件とし、

Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、

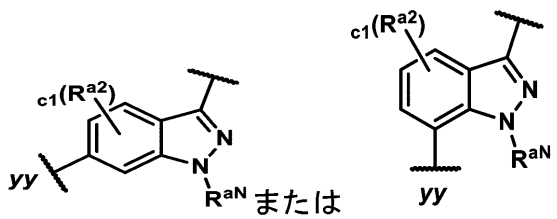
Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、ならびに

環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択さ

れ、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０２１６】

式（Ｉ－Ｂ）、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｍｅ）－、および－ＣＦ$_2$－からなる群から選択され、ならびに

Ｌ^{A4}は、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員（例えば、窒素含有）ヘテロシクリレンである。

【０２１７】

式（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ｂは、１であり、

Ｌ^{A1b}は、－ＣＨ$_2$－であり、

各Ｌ^{A1a}は、独立して、－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のＬ^{A1a}は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

Ｌ^{A4}は、－Ｆおよび１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から独立して選択される１～２個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２１８】

式（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、

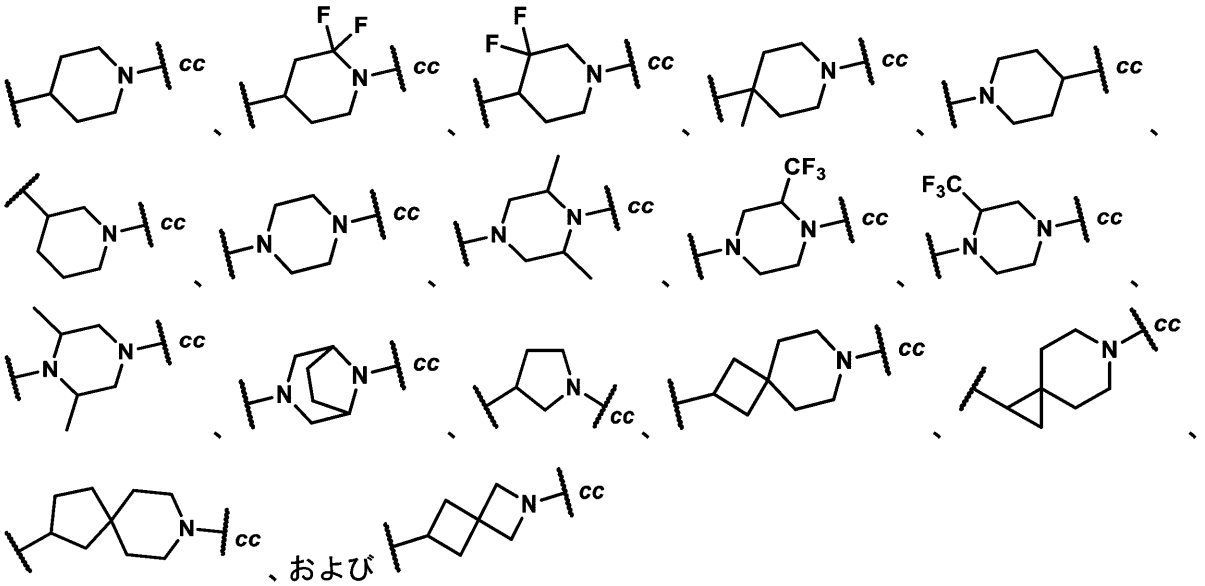
ａ１ｂは、１であり、

Ｌ^{A1b}は、－ＣＨ$_2$－であり、

ａ１ａは、１、２、または３であり、

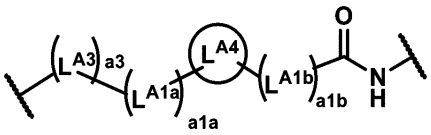
各Ｌ^{A1a}は、独立して、－ＣＨ$_2$－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のＬ^{A1a}は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

Ｌ^{A4}は、



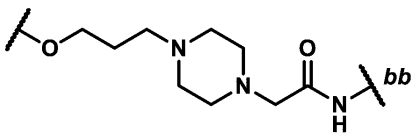
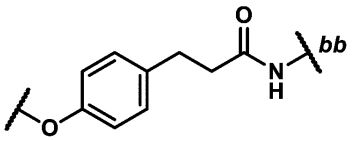
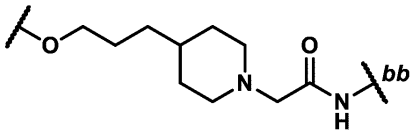
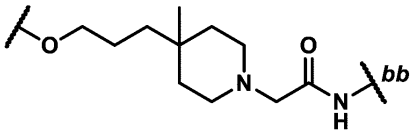
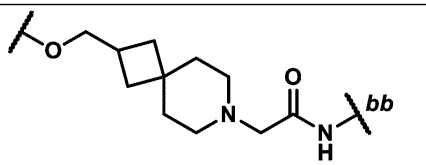
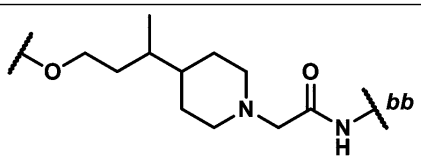
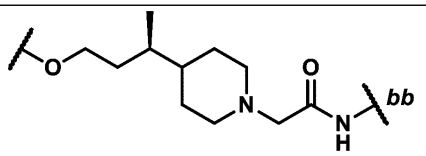
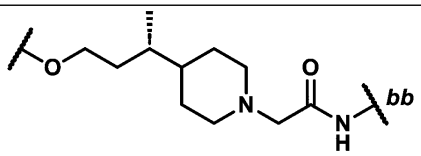
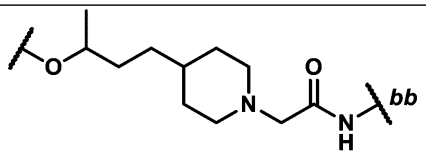
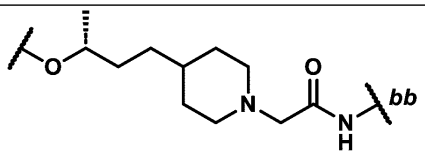
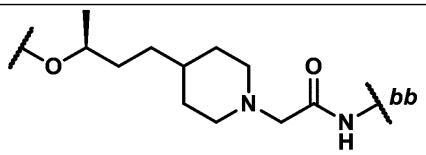
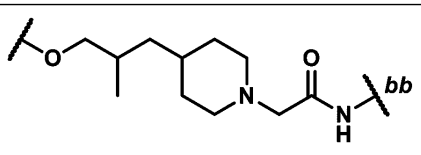
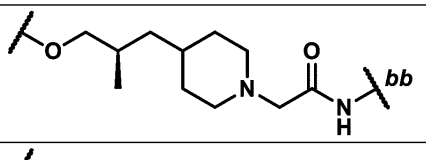
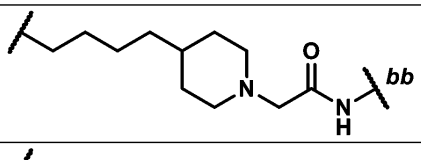
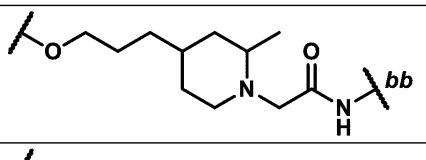
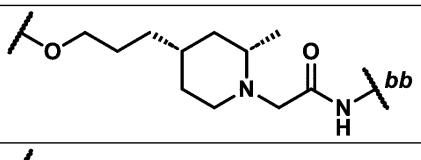
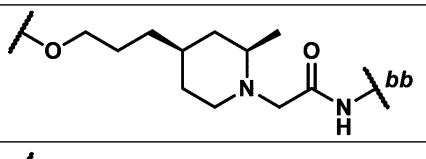
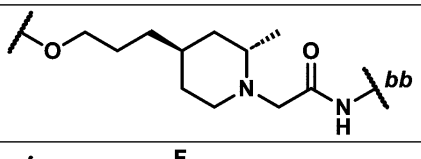
、および

からなる群から選択され、
式中、ｃｃは、Ｌ^{Ａ１ｂ}への結合点を表す。
【０２１９】
式（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３）のいくつかの実施形態では、



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｂ）からなる基から選択される。
【０２２０】

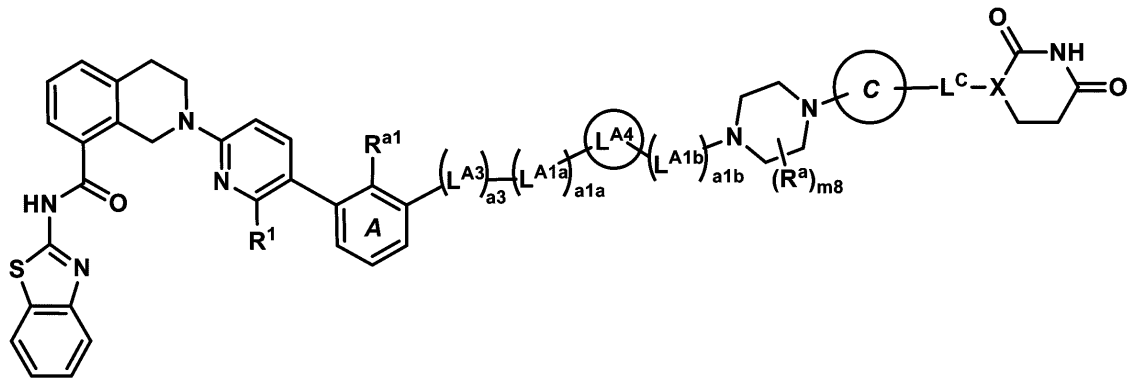
【表Ｌ－Ｉ－Ｂ】

式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－１）の化合物：

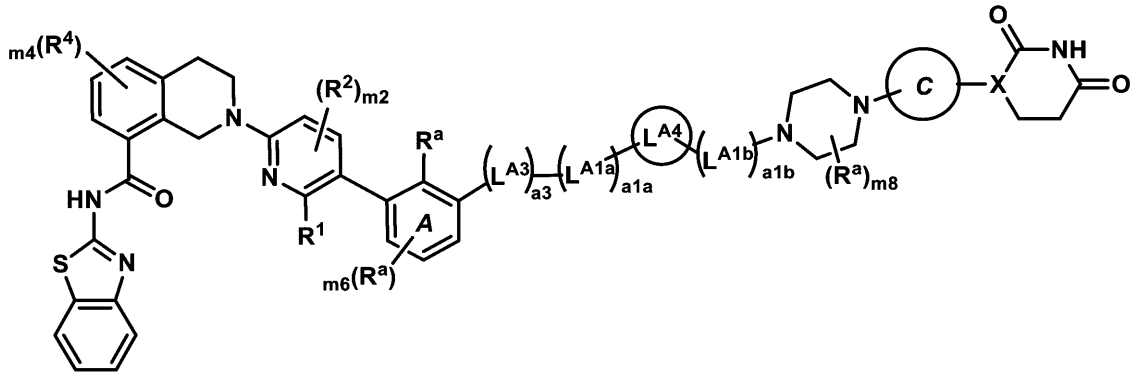


式（Ｉ－Ｅ－１）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｒ^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに
Ｌ^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

【０２２２】

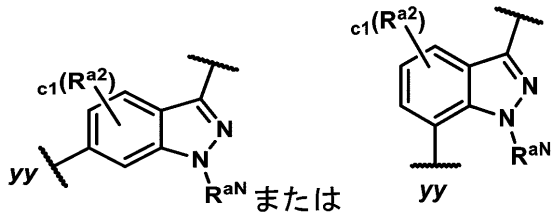
いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ｅ－２）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

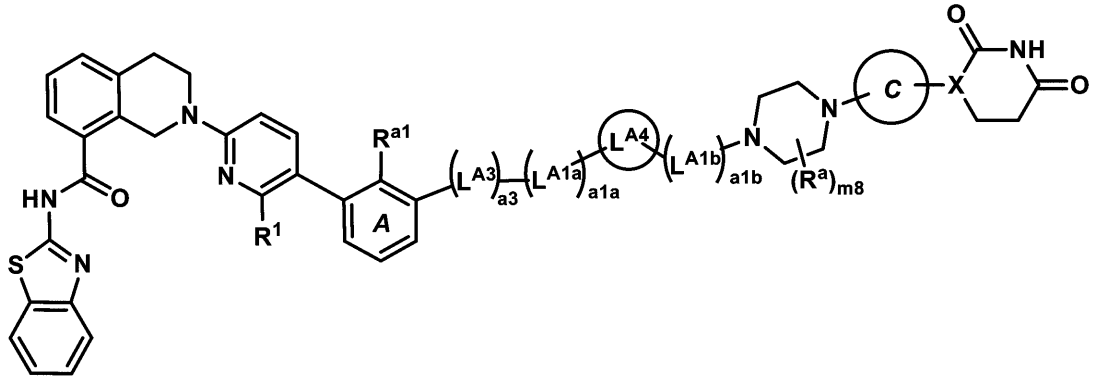
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０２２３】

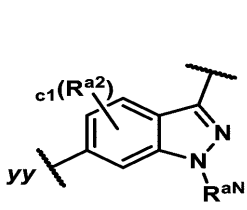
いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－３）化合物：

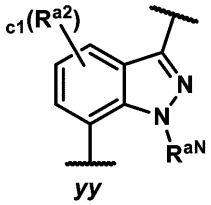


式(I－E－3)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



または


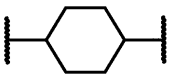
であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{ａＮ}は、Ｃ$_{１～３}$アルキルである。

【０２２４】

式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、および
Ｌ^{Ａ４}は、
１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{３～１０}$シクロアルキレン、および
１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択される。

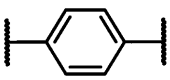
【０２２５】

式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、
ａ１ｂは、３または４であり、
各Ｌ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{Ａ１ｂ}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
Ｌ^{Ａ４}は、



（例えば、

）および



からなる群から選択される。

【０２２６】

式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、および

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

【０２２７】

式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、

各L^{A1a}は、CH_2であり、

ａ１ｂは、０、１、または２であり、

各L^{A1b}は、CH_2であり、および

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２２８】

式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

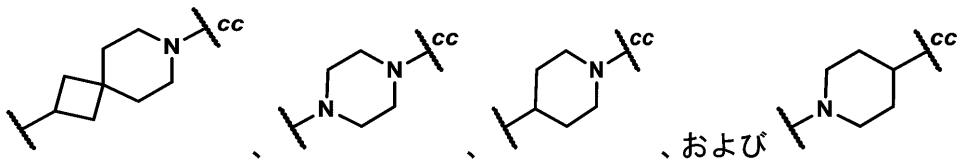
ａ１ａは、２、３、または４であり、

各L^{A1a}は、CH_2であり、

ａ１ｂは、０、１、または２であり、

各L^{A1b}は、CH_2であり、および

L^{A4}は、

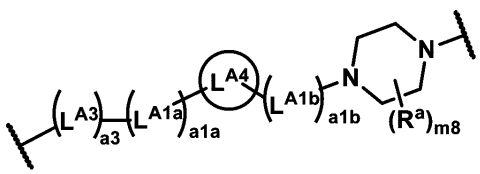


からなる群から選択され、

式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す。

【０２２９】

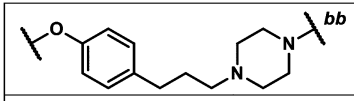
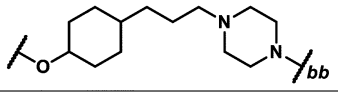
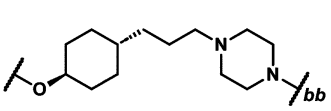
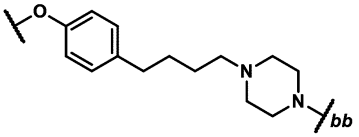
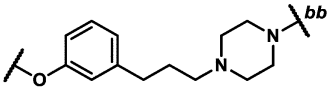
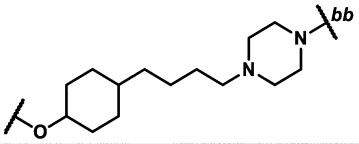
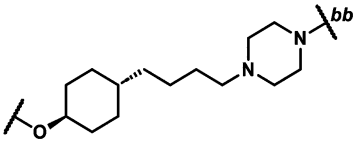
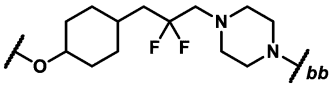
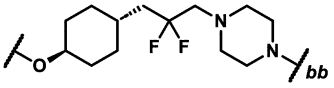
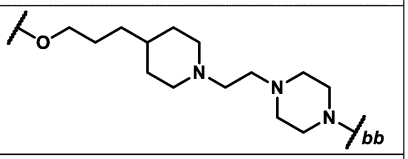
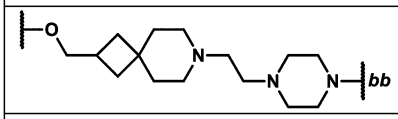
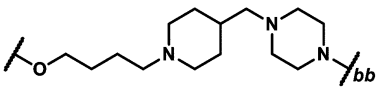
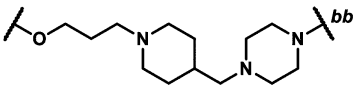
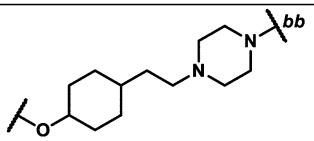
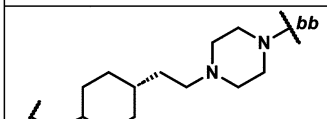
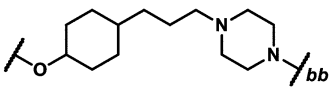
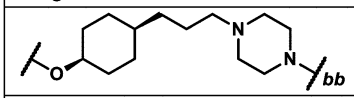
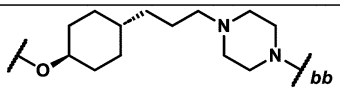
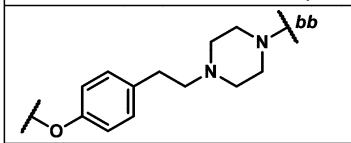
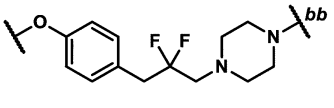
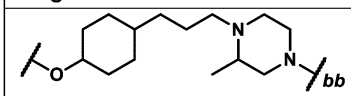
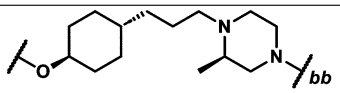
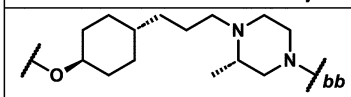
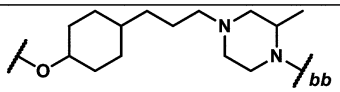
式（Ｉ－Ｅ）、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３）のいくつかの実施形態では、

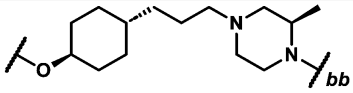
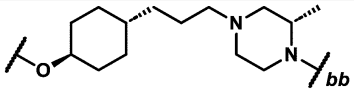
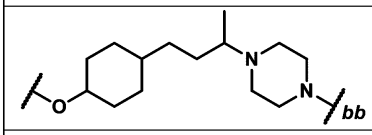
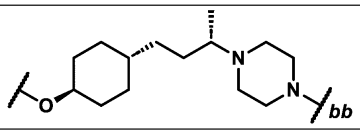
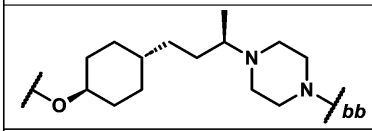
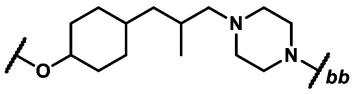
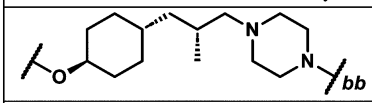
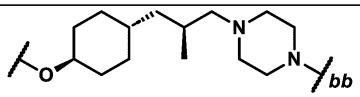
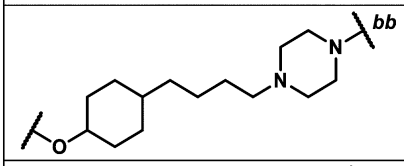
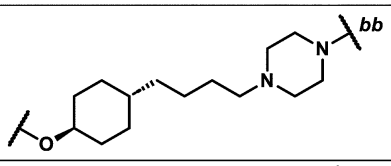
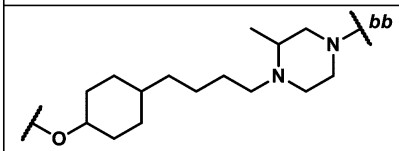
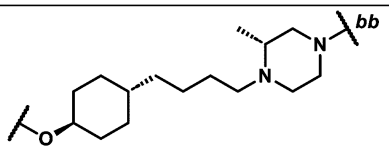
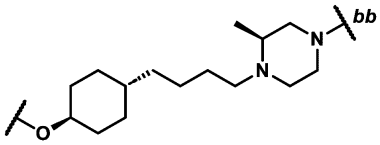
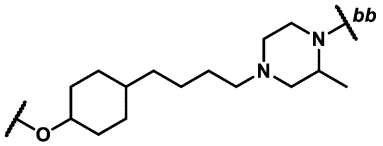
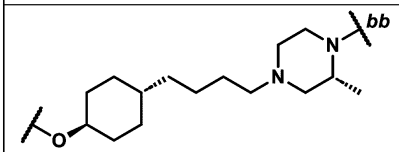
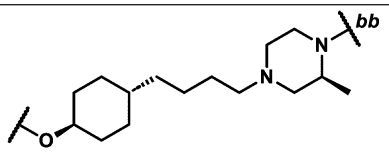
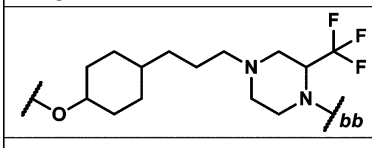
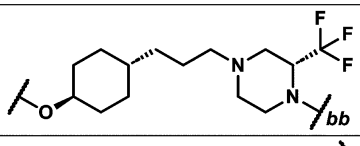
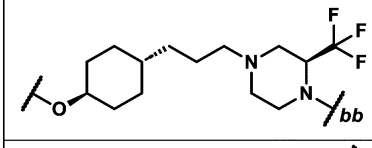
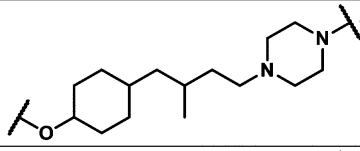
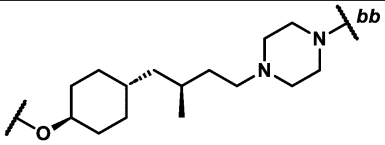
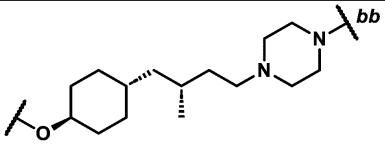


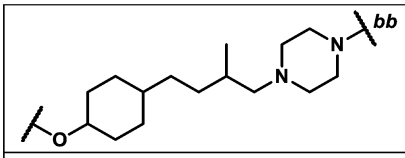
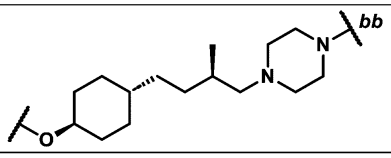
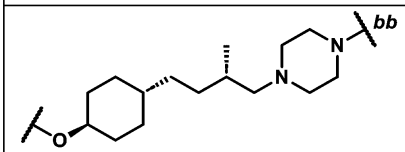
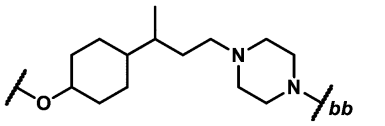
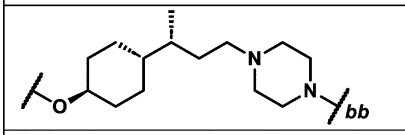
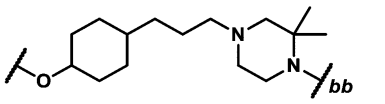
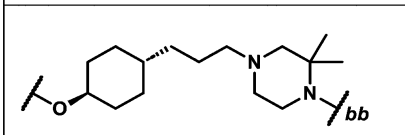
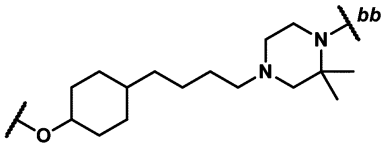
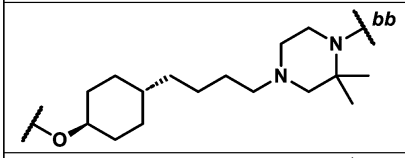
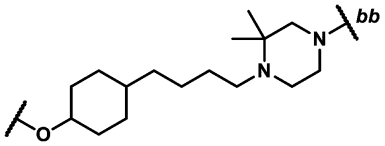
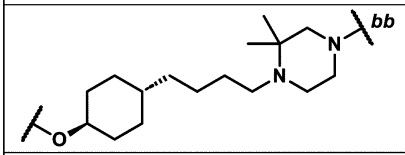
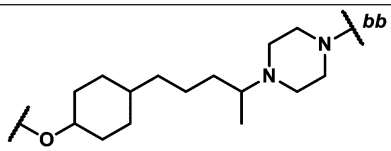
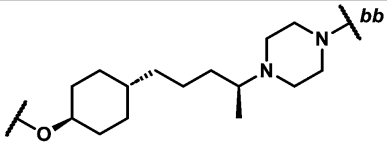
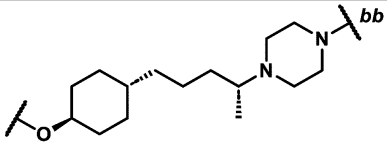
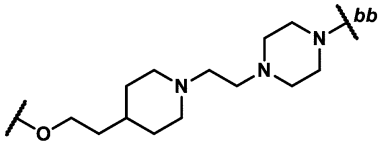
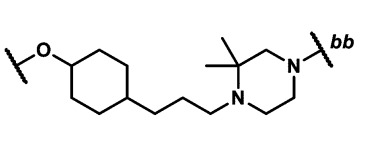
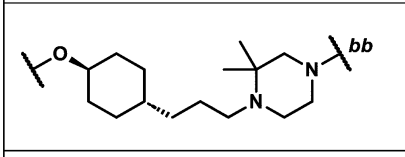
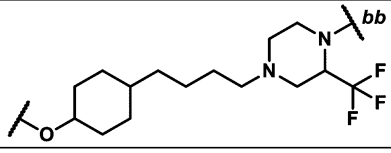
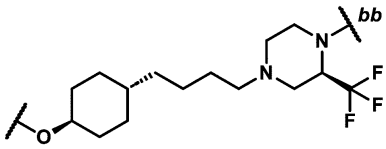
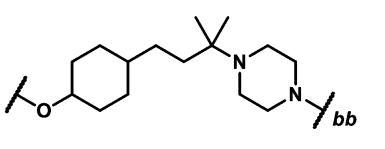
部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｅ）からなる基から選択される。

【０２３０】

【表Ｌ－Ｉ－Ｅ】

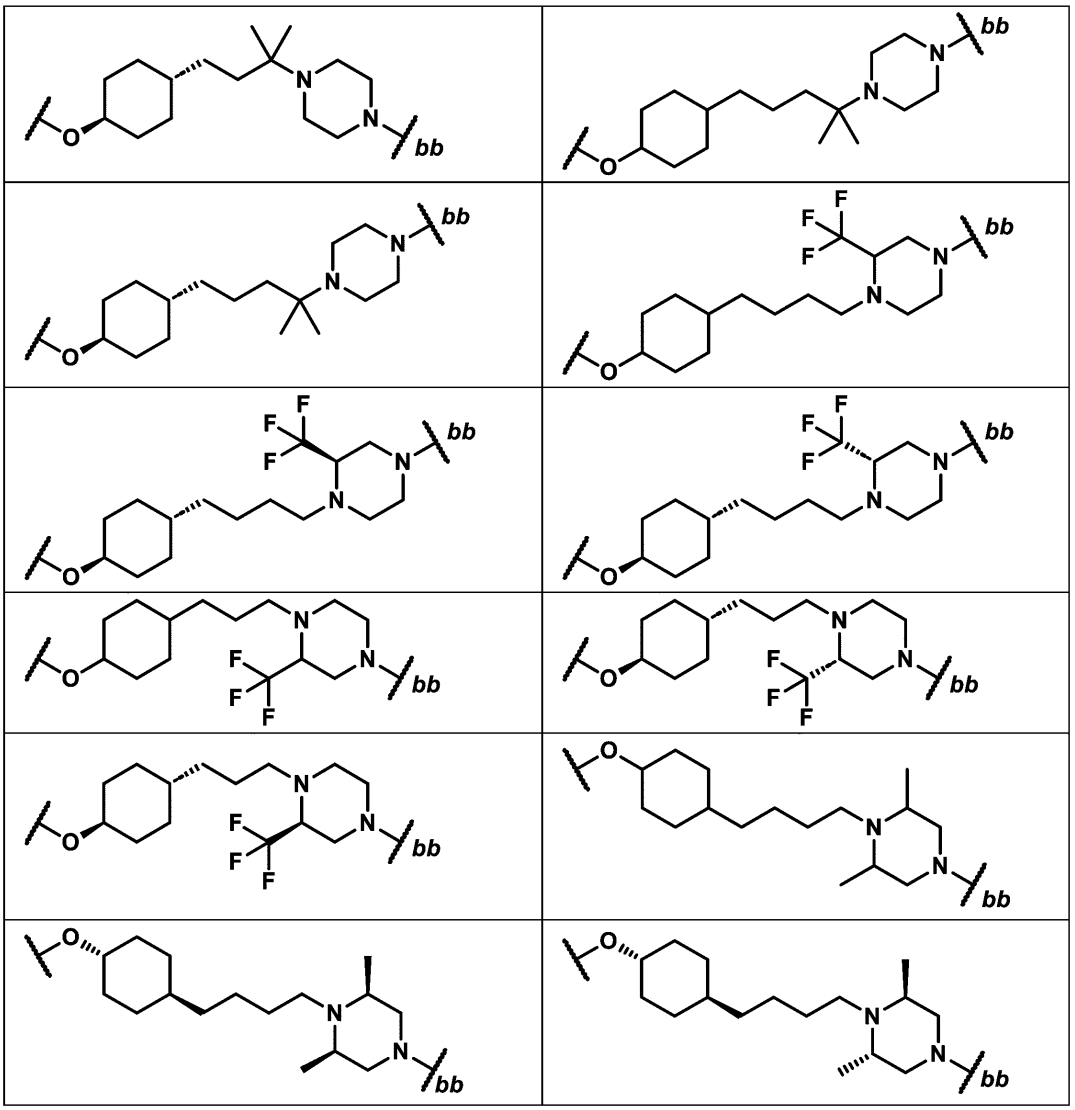
10

20

30

40

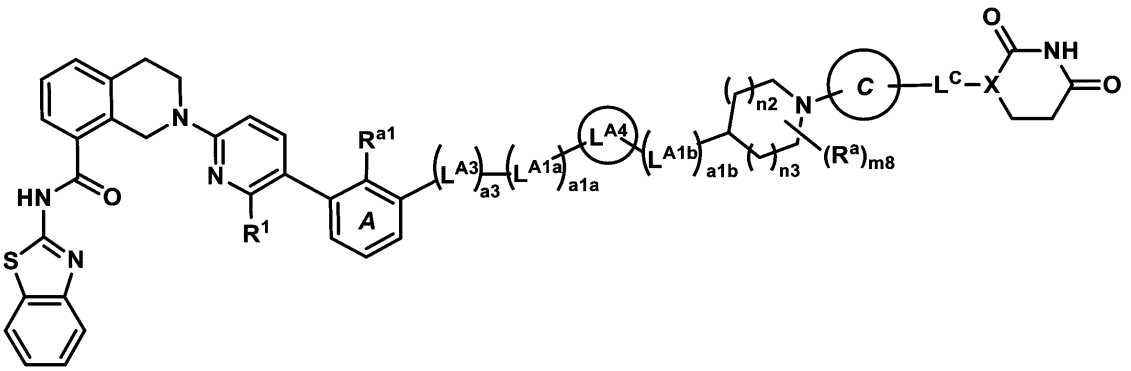
50



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅａ－１）の化合物：



式（Ｉ－Ｅａ－１）

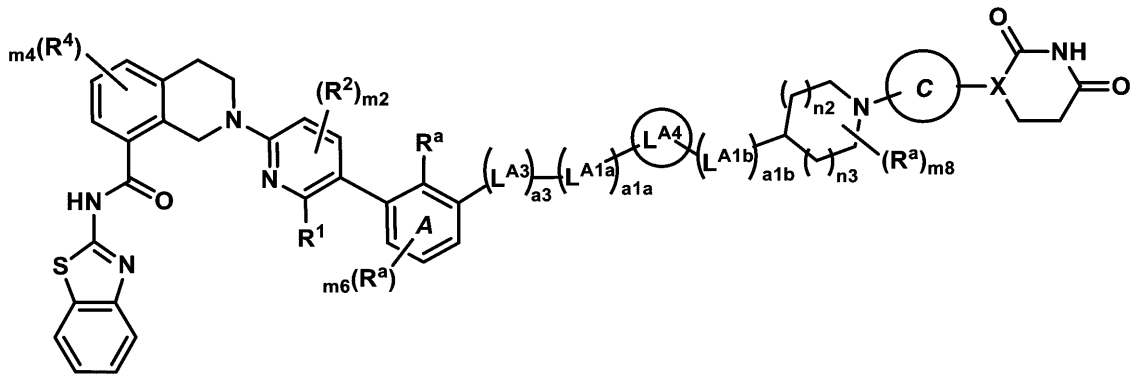
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒａ１は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
ＬＡ３は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ１～３アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
ＬＡ１ａおよびＬＡ１ｂは、独立して、－ＣＨ２－、－ＣＨＲＬ－、および－Ｃ（ＲＬ）２－からなる群から選択され、ならびに
ＬＡ４は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ３～１０シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

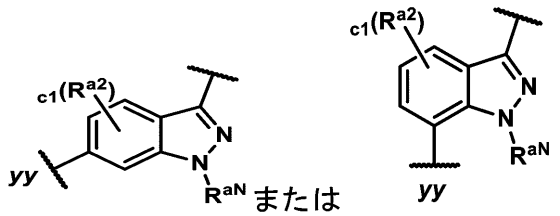
【０２３２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅａ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ｅａ－２）

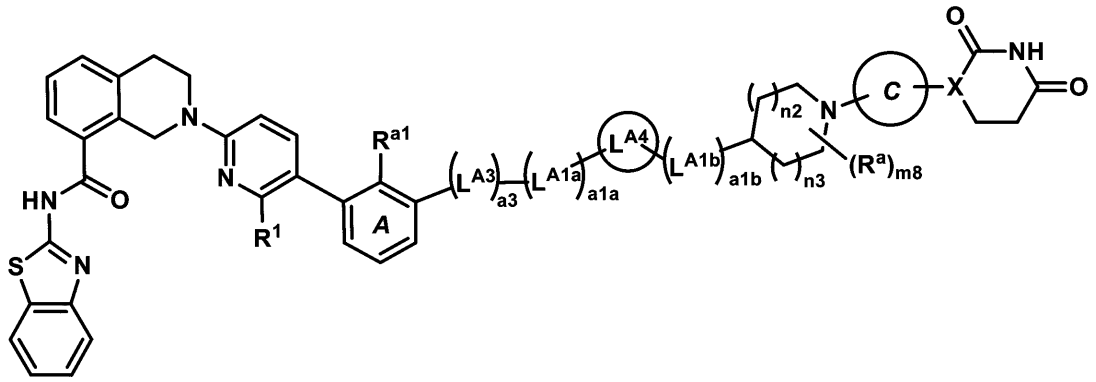
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
ＬＡ３は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ１～３アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
ＬＡ１ａおよびＬＡ１ｂは、独立して、－ＣＨ２－、－ＣＨＲＬ－、および－Ｃ（ＲＬ）２－からなる群から選択され、
ＬＡ４は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ３～１０シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



であり、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{ａＮ}は、Ｃ$_{１～３}$アルキルである。

【０２３３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅａ－３）の化合物：



式（Ｉ－Ｅａ－３）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{１}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{１～６}$アルキルであり、

Ｒ^{ａ１}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

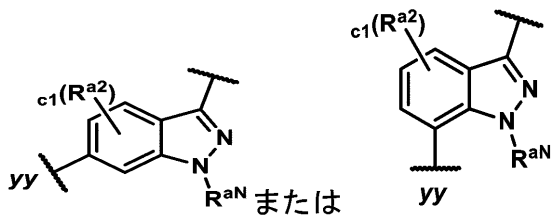
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２であり、

ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに

環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。

【０２３４】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは０であり、および

L^{A4}は、

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択される。

【０２３５】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

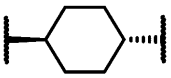
ａ１ａは０であり、

ａ１ｂは、３または４であり、

各L^{A1b}は、独立して、$-CH_2-$および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

L^{A4}は、

（例えば、



）および

からなる群から選択される。

【０２３６】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、および

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

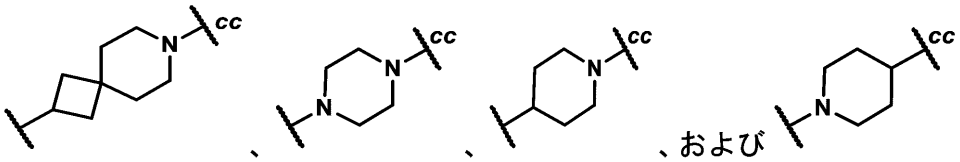
【０２３７】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２３８】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、



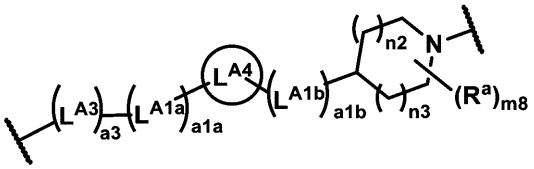
からなる群から選択され、
式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す。

【０２３９】

式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、ｎ２は１であり、ｎ３は１である。

【０２４０】

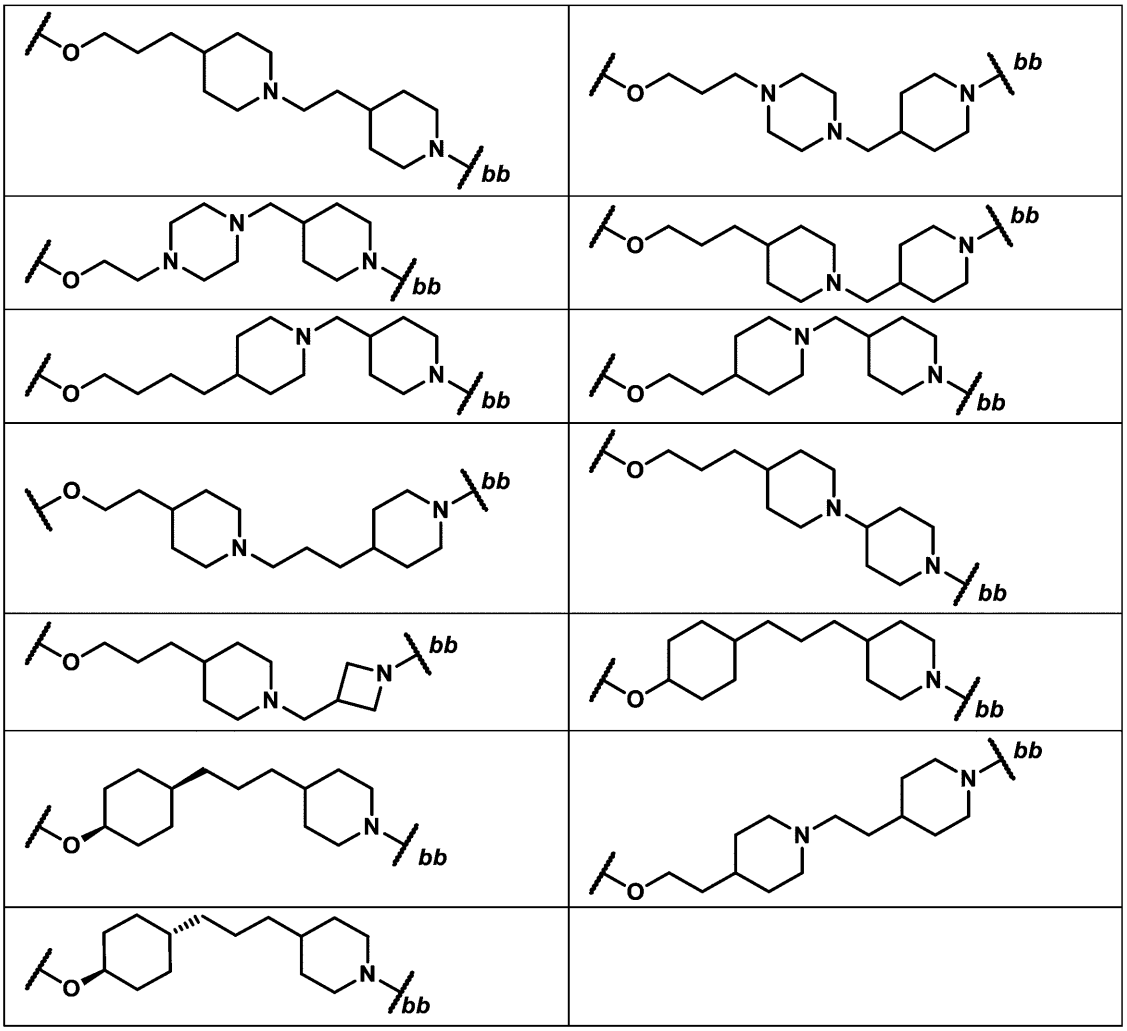
式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３）のいくつかの実施形態では、



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｅａ）に示される基から選択される。

【０２４１】

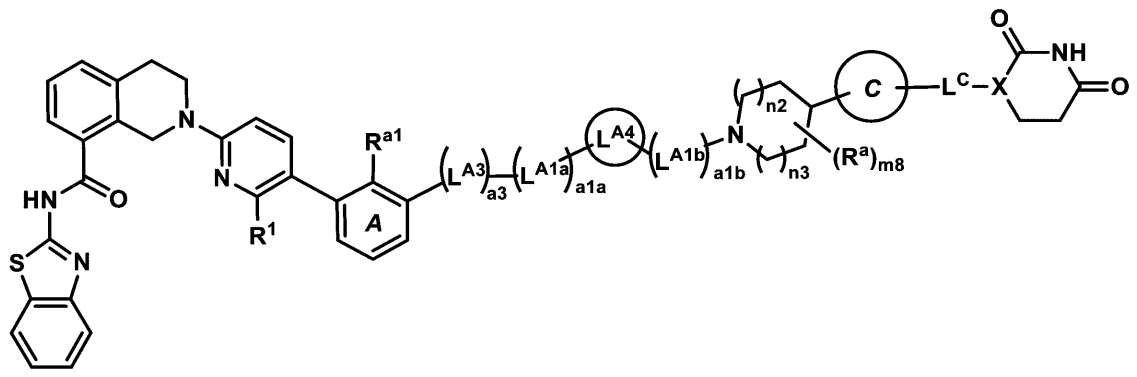
【表Ｌ－Ｉ－Ｅａ】



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－１）の化合物：



式(Ｉ－Ｅｂ－１)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、

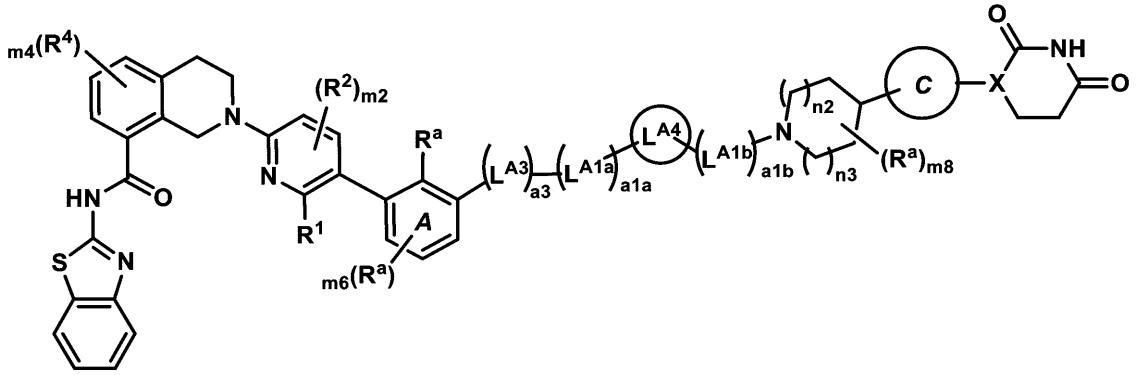
R^{a1}は、１～３個のＦ任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
ｍ８は、０、１、または２である。

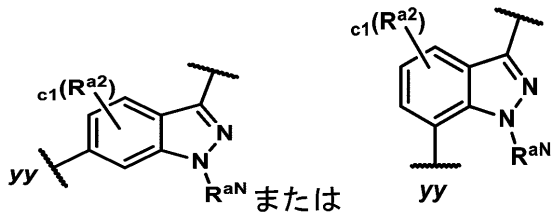
【０２４３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ｅｂ－２）

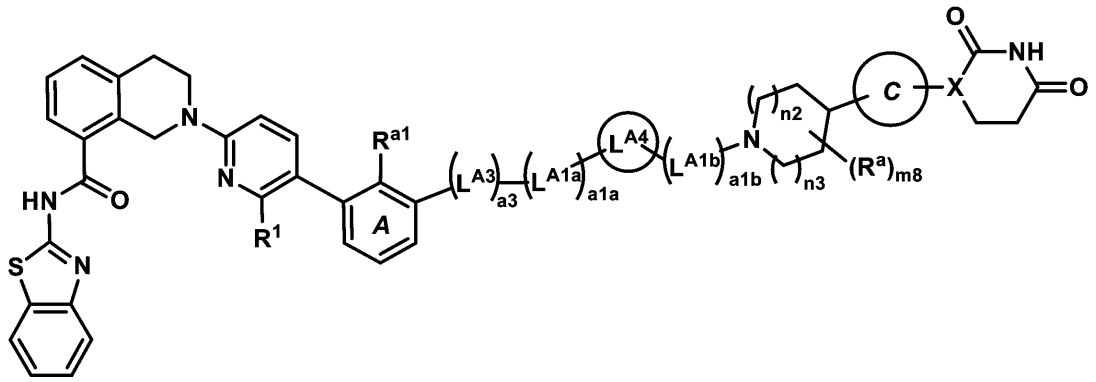
またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒａ２は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルからなる群から選択され、ならびにＲａＮは、Ｃ１～３アルキルである。

【０２４４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－３）の化合物：



式（Ｉ－Ｅｂ－３）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ１は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキルであり、

Ｒａ１は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

ＬＡ３は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ１～３アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

ＬＡ１ａおよびＬＡ１ｂは、独立して、－ＣＨ２－、－ＣＨＲＬ－、および－Ｃ（ＲＬ）２－からなる群から選択され、

ＬＡ４は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ３～１０シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

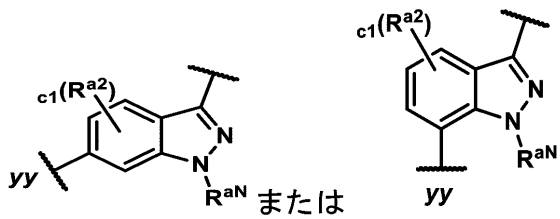
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲａで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２であり、

ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに

環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。

【０２４５】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは０であり、および

L^{A4}は、

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択される。

【０２４６】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

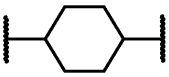
L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは０であり、

ａ１ｂは、３または４であり、

各L^{A1b}は、独立して、$-CH_2-$および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

L^{A4}は、



（例えば、

）および

からなる群から選択される。

【０２４７】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、および

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

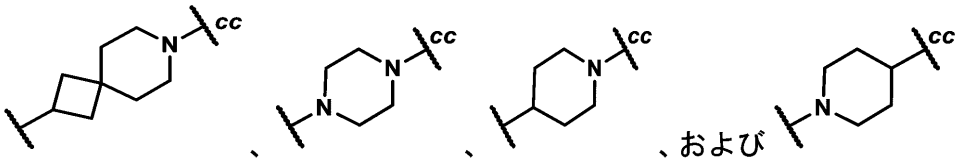
【０２４８】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２４９】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、



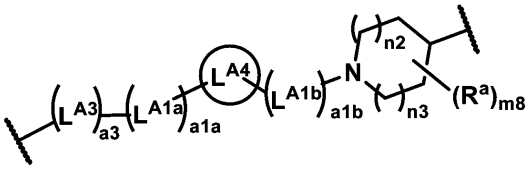
からなる群から選択され、
式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す。

【０２５０】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、ｎ２は１であり、ｎ３は１である。

【０２５１】

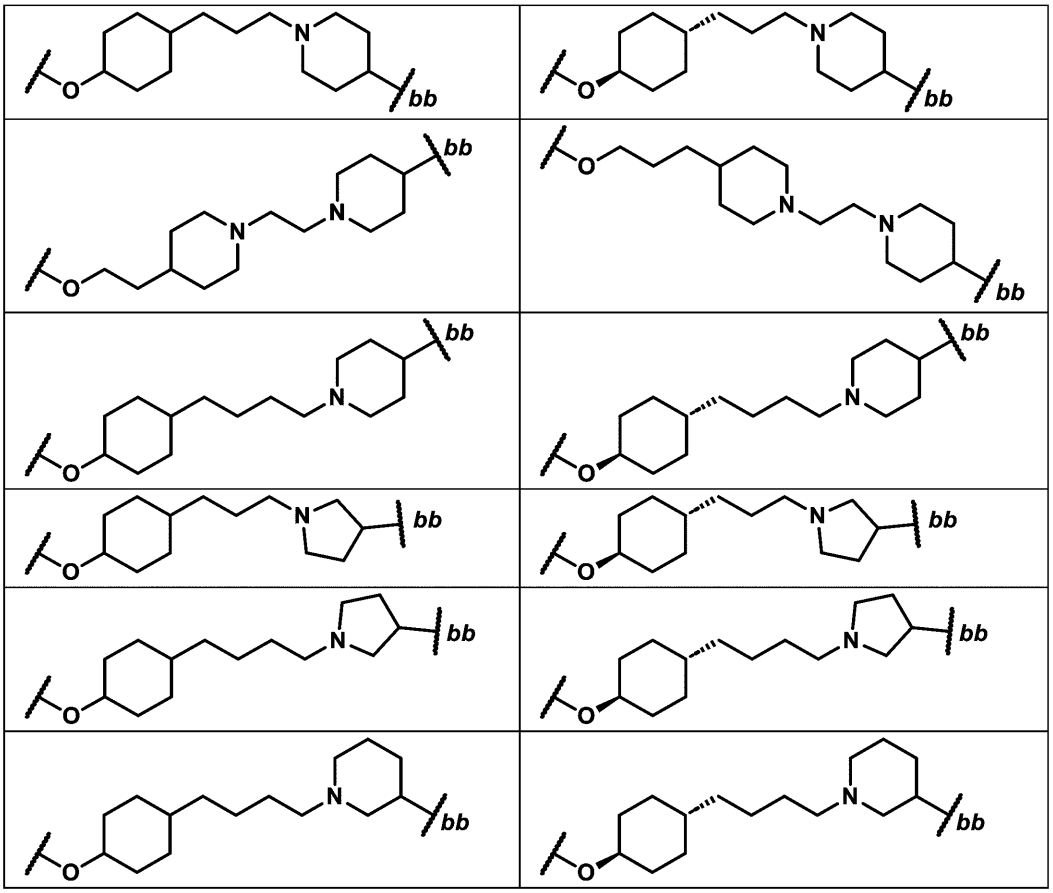
式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｅｂ）に示される基から選択される。

【０２５２】

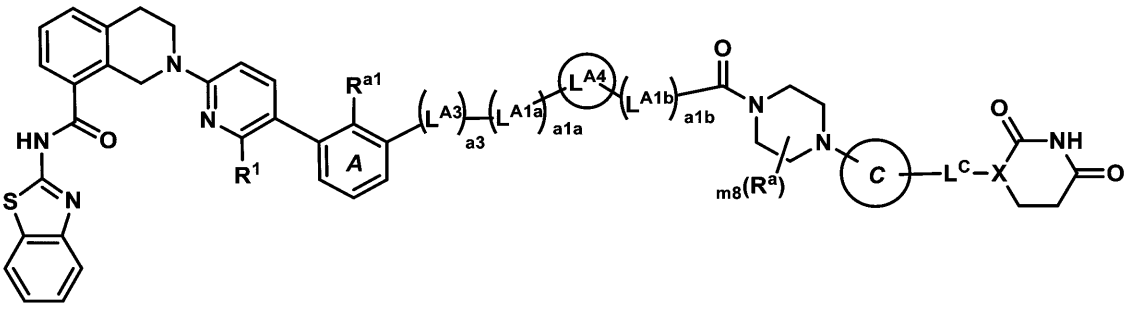
【表Ｌ－Ｉ－Ｅｂ】



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｆ）の化合物は、式（Ｉ－Ｆ－１）の化合物：



式(Ｉ－Ｆ－１)

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキルであり、

R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルであり、

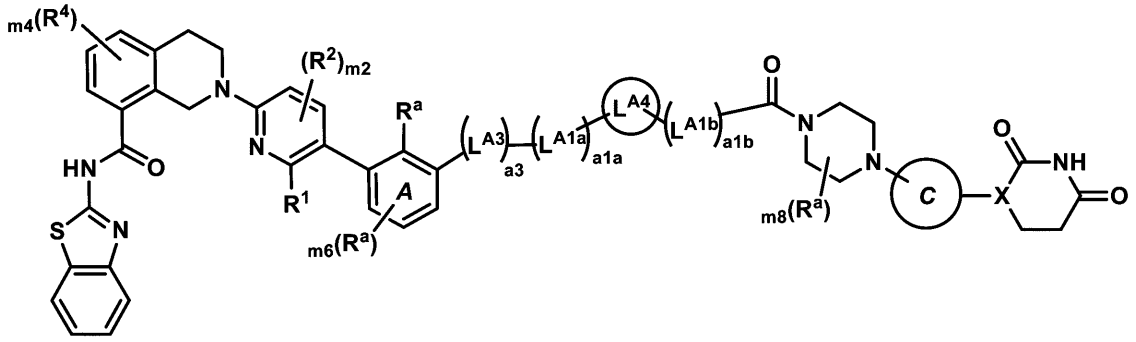
ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

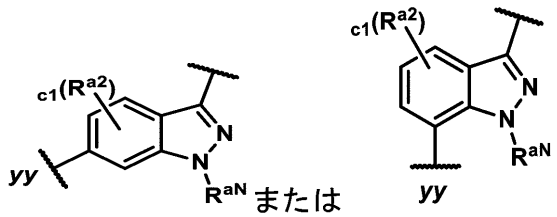
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、および
ｍ８は、０、１、または２である。
【０２５４】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｆ）の化合物は、式（Ｉ－Ｆ－２）の化合物：



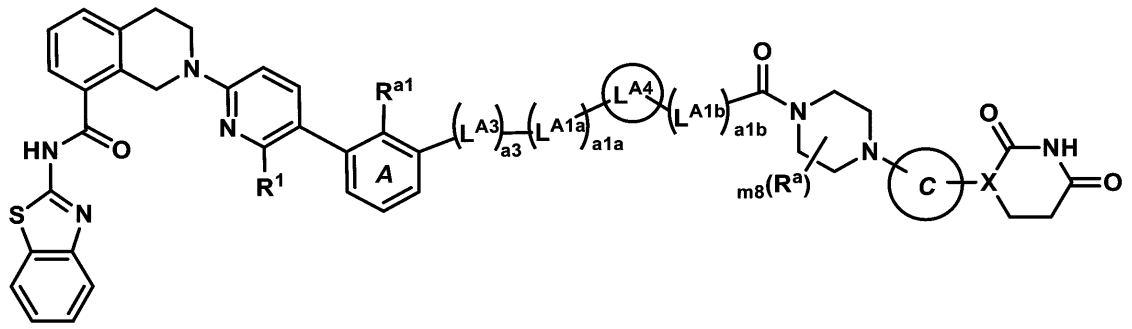
式（Ｉ－Ｆ－２）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（R^{L}）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



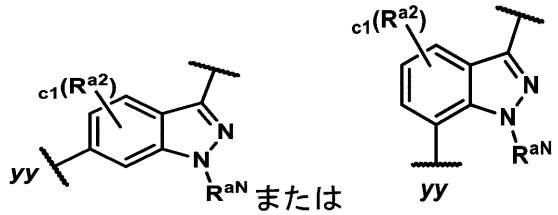
または

であり、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1～3}$アルキルである。
【０２５５】
いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｆ）の化合物は、式（Ｉ－Ｆ－３）の化合物：



式（Ｉ－Ｆ－３）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｒ^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０２５６】

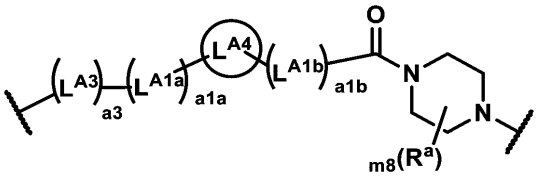
式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、および
Ｌ^{A4}は、
１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～10}$シクロアルキレン、および
１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択さ

れる。
【０２５７】
式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、
ａ１ｂは、３または４であり、
各L^{A1b}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、

（例えば、

）および

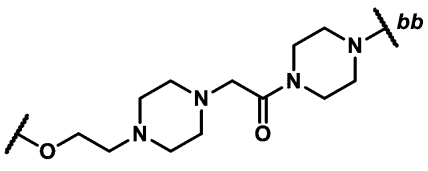
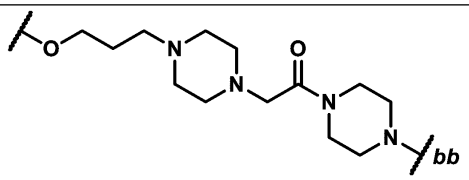
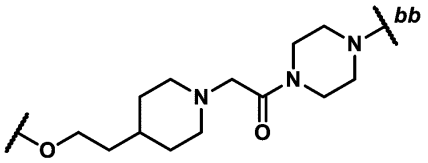
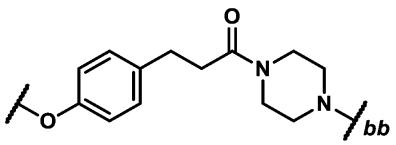
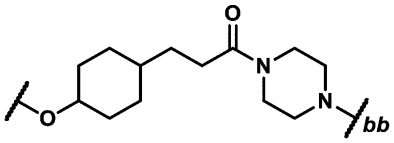
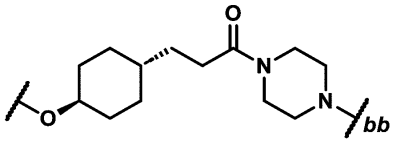
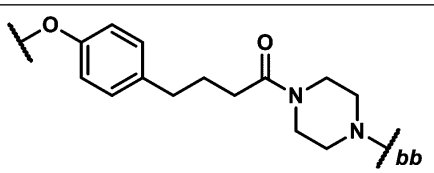
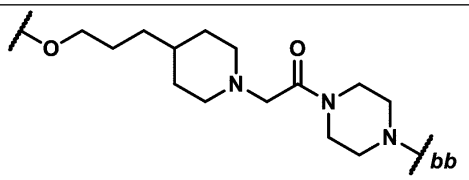
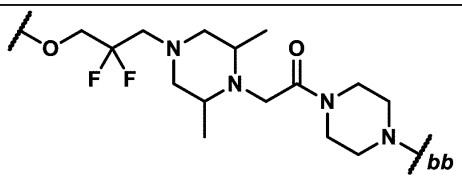
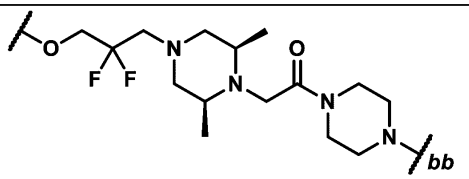
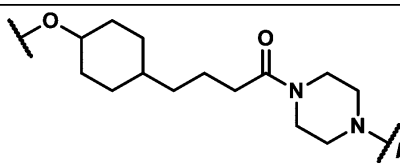
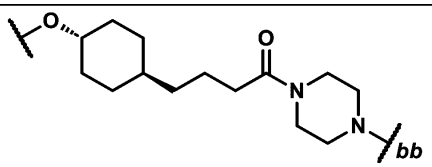
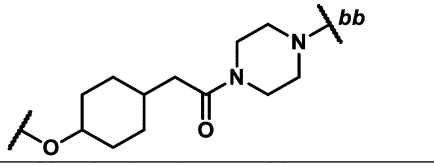
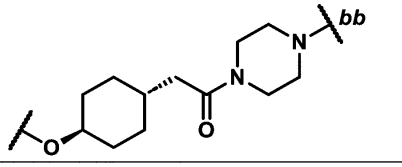
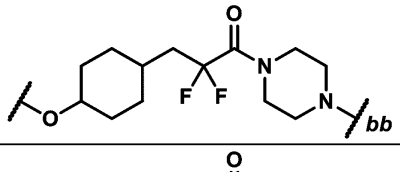
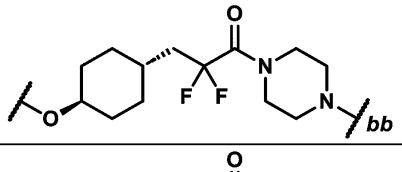
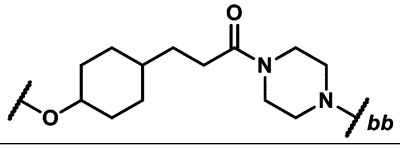
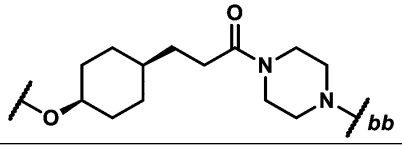
からなる群から選択される。
【０２５８】
式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。
【０２５９】
式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテロシクリレンである。
【０２６０】
式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３）のいくつかの実施形態では



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｆ）に示される基から選択される。

【０２６１】

【表Ｌ－Ｉ－Ｆ】

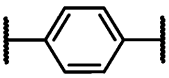
	
	
	
	
	
	
	
	
	

式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２６２】
式（Ｉ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、および
L^{A4}は、
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択される。
【０２６３】
式（Ｉ－Ｇのいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、
ａ１ｂは、３または４であり、
各L^{A1b}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、

（例えば、

）および



からなる群から選択される。
【０２６４】
式（Ｉ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。
【０２６５】
式（Ｉ－Ｇ－１）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは、２、３、または４であり、
各L^{A1a}は、CH_2であり、
ａ１ｂは、０、１、または２であり、
各L^{A1b}は、CH_2であり、および
L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテ

ロシクリレンである。

【０２６６】

式（Ｉ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

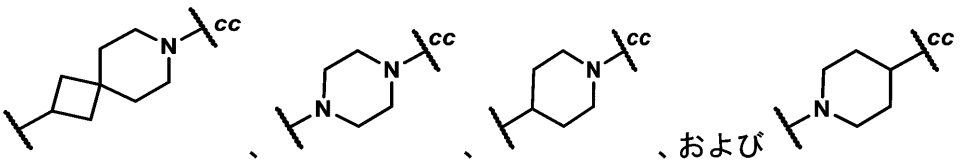
ａ１ａは、２、３、または４であり、

各L^{A1a}の各出現は、$-CH_2-$であり、

ａ１ｂは、０、１、または２であり、

各L^{A1b}は、CH_2であり、

L^{A4}は、

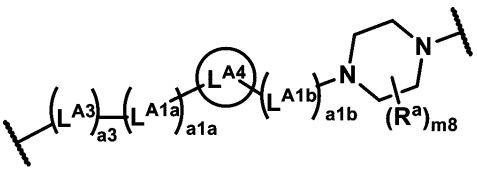


からなる群から選択され、

式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す。

【０２６７】

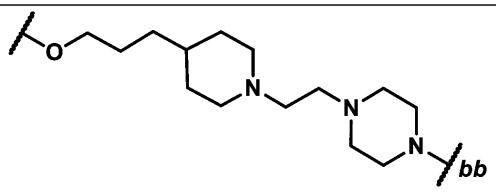
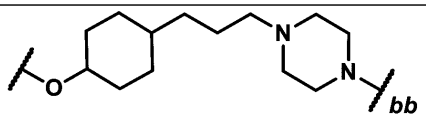
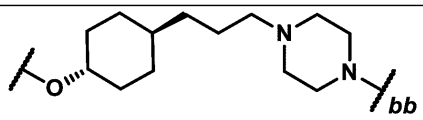
式（Ｉ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｇ）に示される基から選択される。

【０２６８】

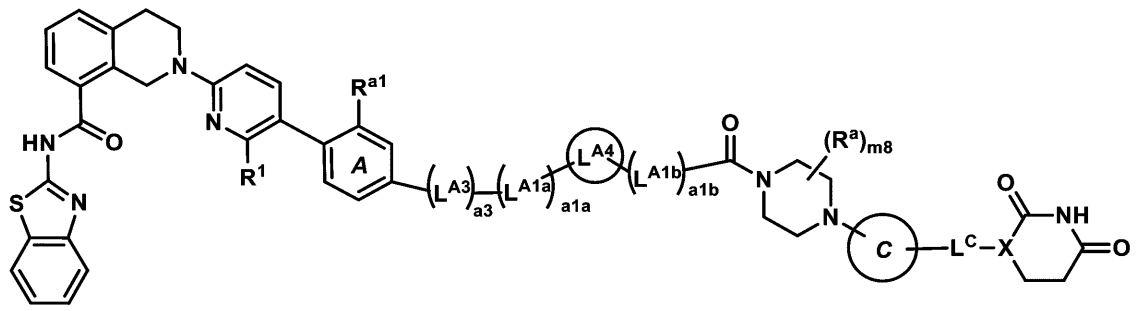
【表Ｌ－Ｉ－Ｇ】

式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

【０２６９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｈ）の化合物は、式（Ｉ－Ｈ－１）の化合物：



式（Ｉ－Ｈ－１）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

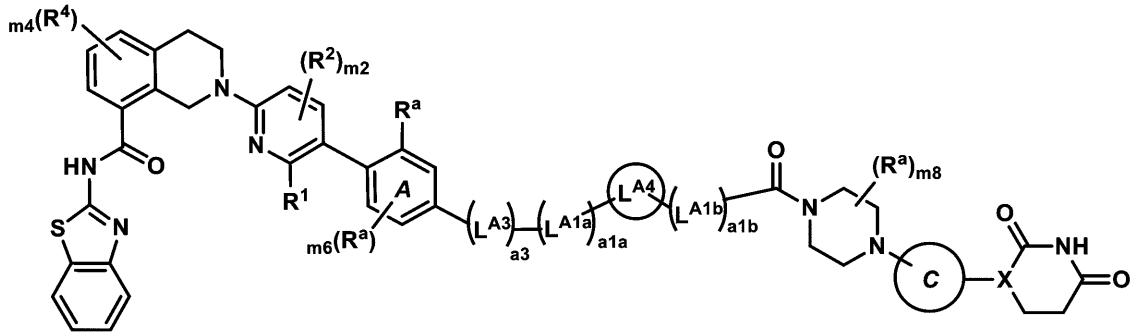
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、および

ｍ８は、０、１、または２である。

【０２７０】

いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｈ－２）の化合物：



式（Ｉ－Ｈ－２）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

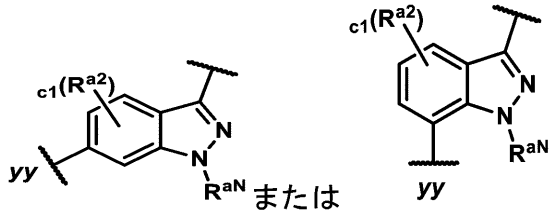
ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

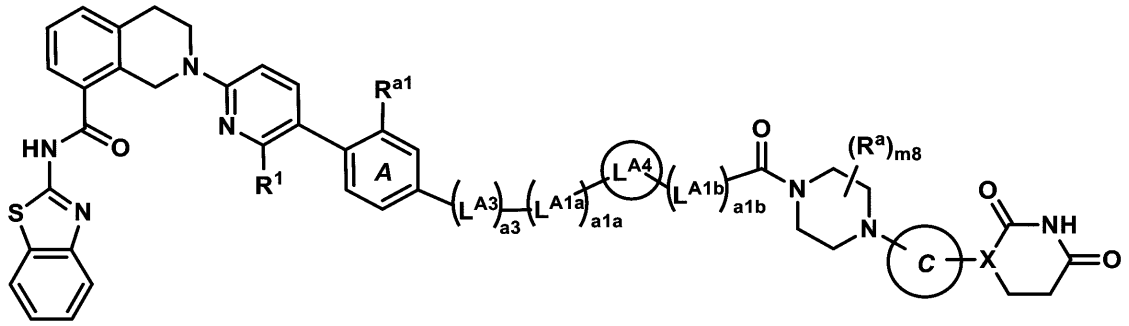
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1～3}$アルキルである。

【０２７１】

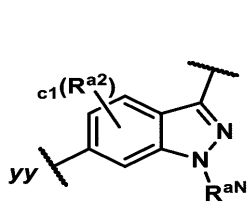
いくつかの実施形態では、Ｌは、（Ｌ－４）であり、および式（Ｉ）の化合物は、式（Ｉ－Ｈ－３）の化合物：

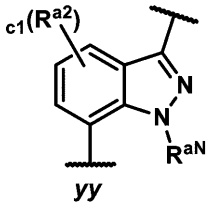


式（Ｉ－Ｈ－３）

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキルであり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および
ｂ）それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



または


であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。

【０２７２】

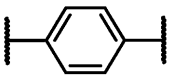
式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、および
L^{A4}は、
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンからなる群から選択される。

【０２７３】

式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、
ａ１ｂは、３または４であり、
各L^{A1b}は、独立して、$-CH_2-$および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、

（例えば、

）および



からなる群から選択される。

【０２７４】

式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、および

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

【０２７５】

式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３）のいくつかの実施形態では、

ａ３は、１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ａは、２、３、または４であり、

各L^{A1a}の各出現は、$-CH_2-$であり、

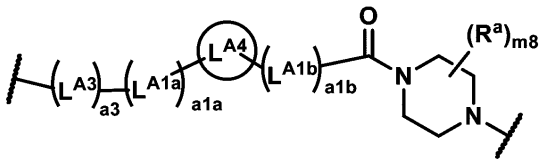
ａ１ｂは、０、１、または２であり、

各L^{A1b}は、CH_2であり

L^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～８員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０２７６】

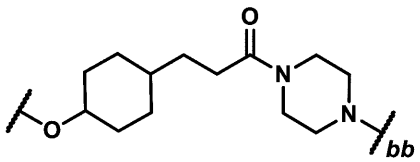
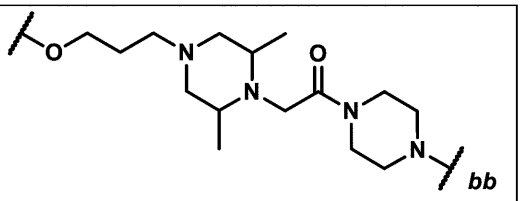
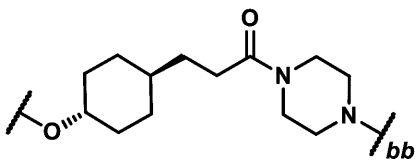
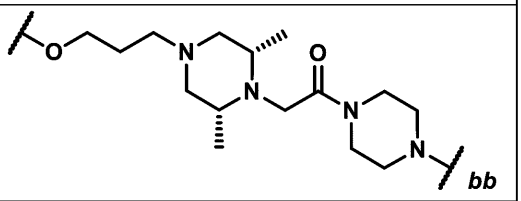
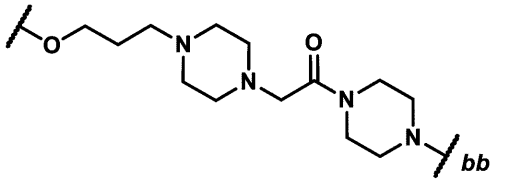
式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３）のいくつかの実施形態では、



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｈ）に示される基から選択される。

【０２７７】

【表Ｌ－Ｉ－Ｈ】

式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す。

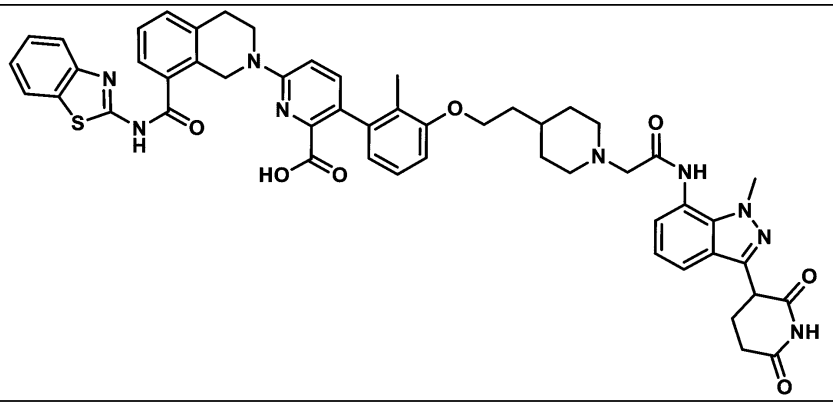
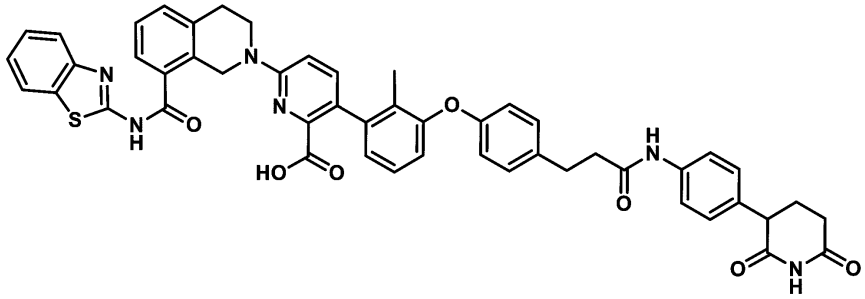
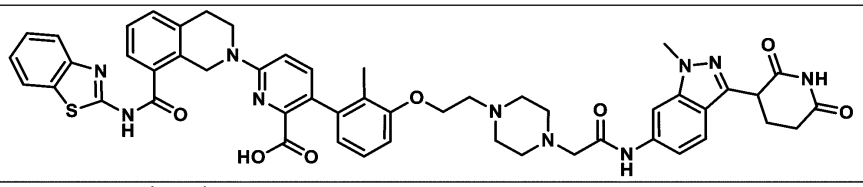
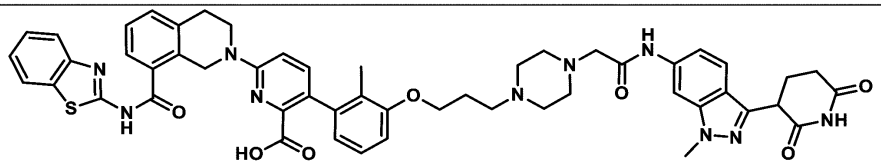
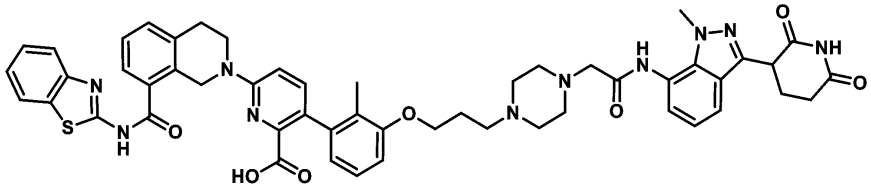
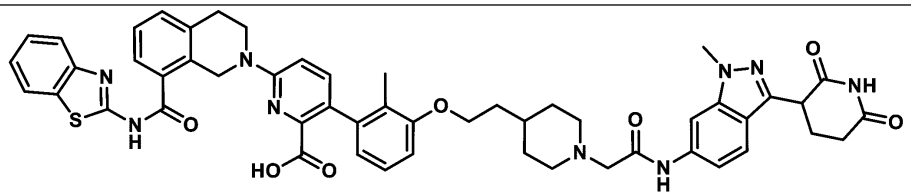
【０２７８】

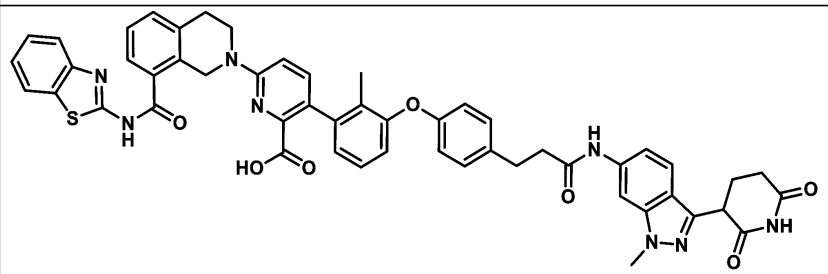
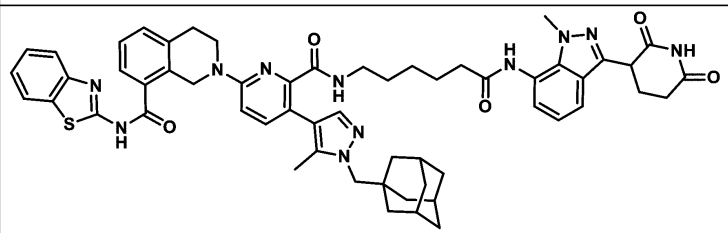
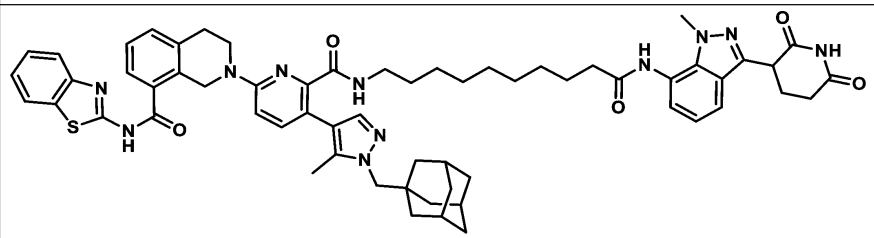
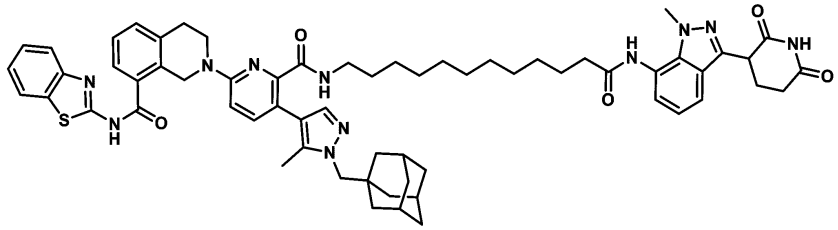
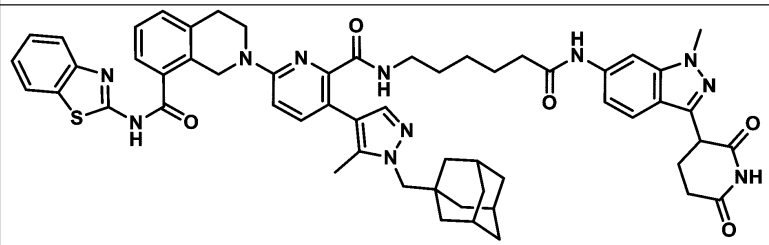
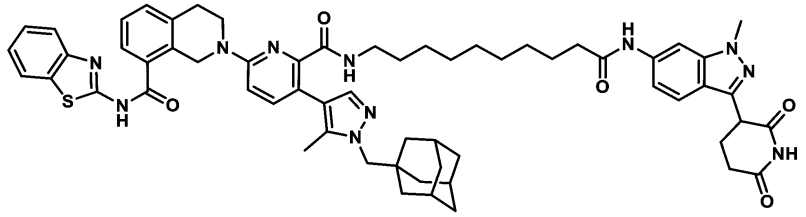
いくつかの実施形態では、化合物は、表Ｃ１における化合物またはその薬学的に許容さ

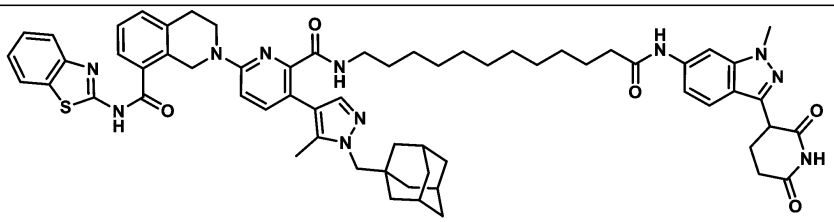
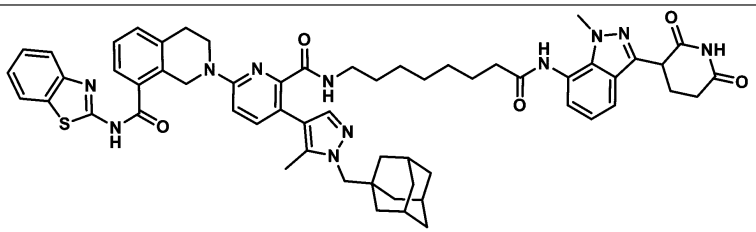
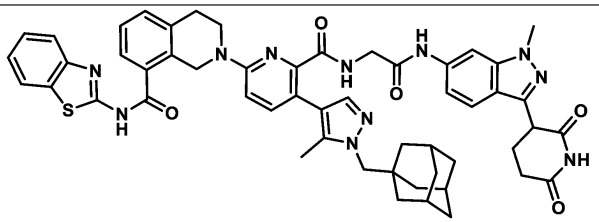
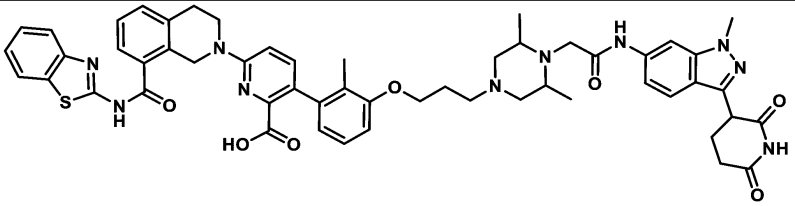
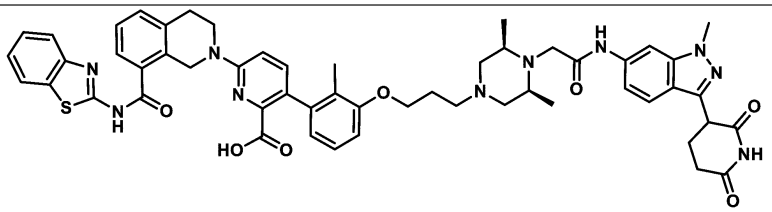
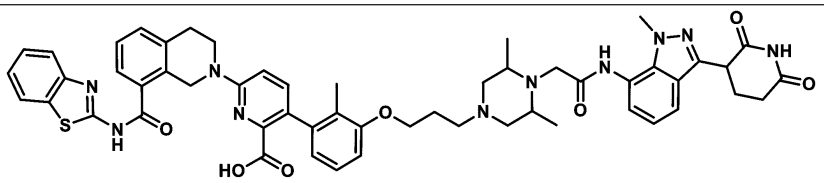
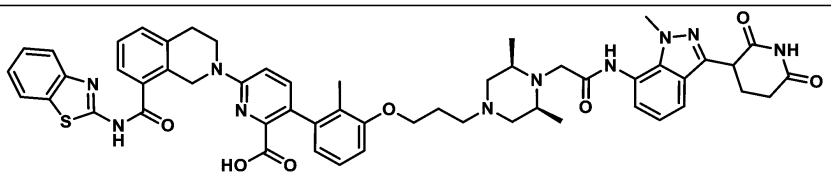
れる塩からなる群から選択される。

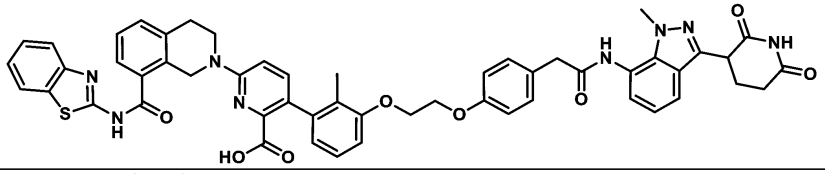
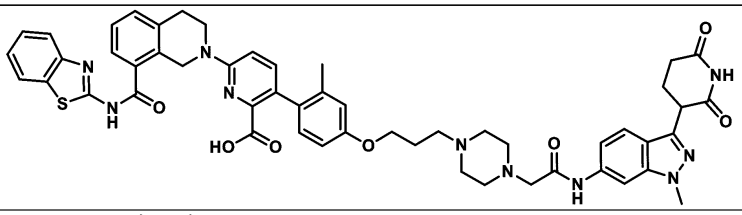
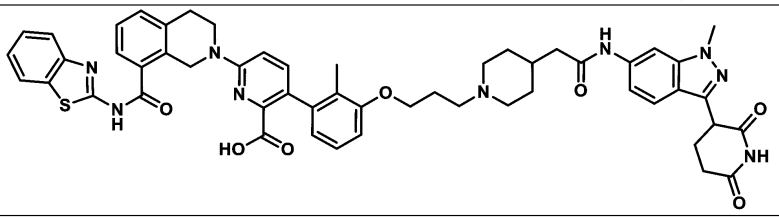
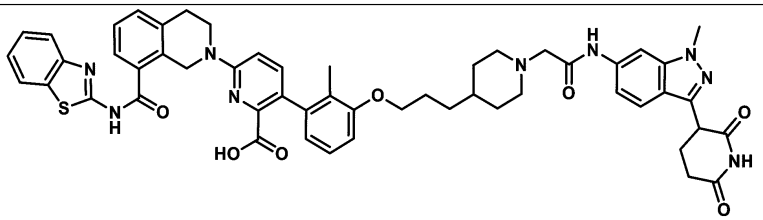
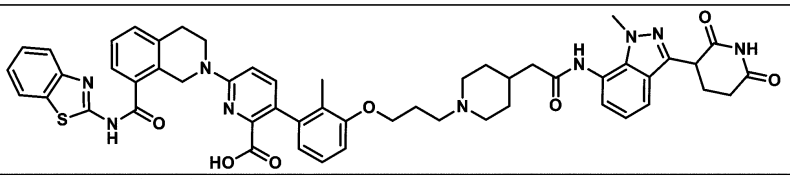
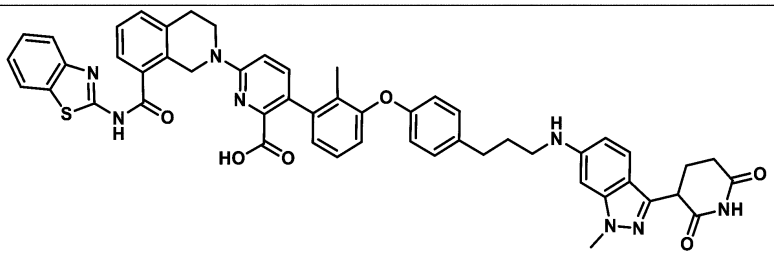
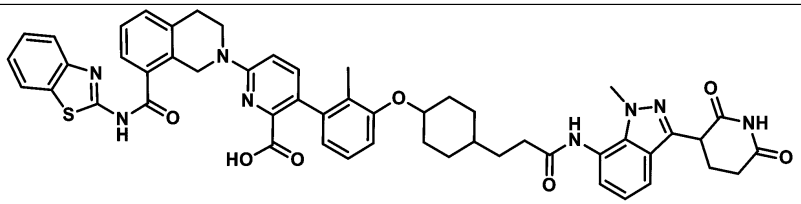
【０２７９】

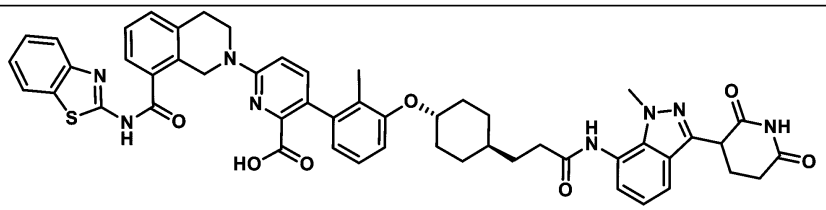
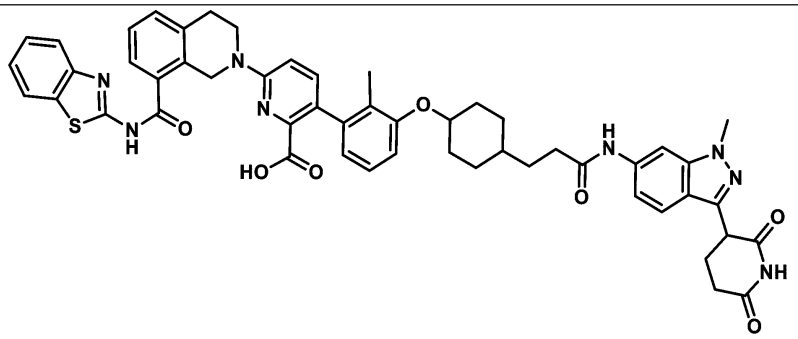
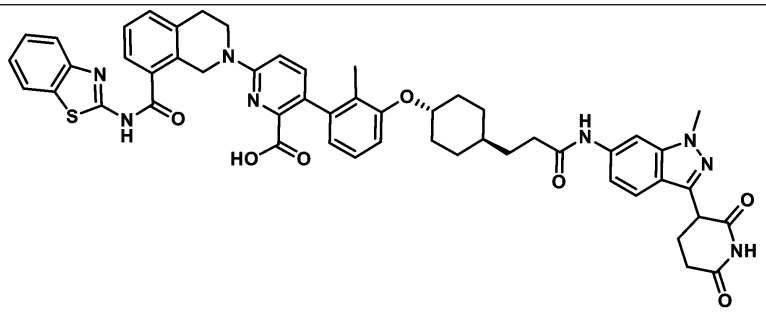
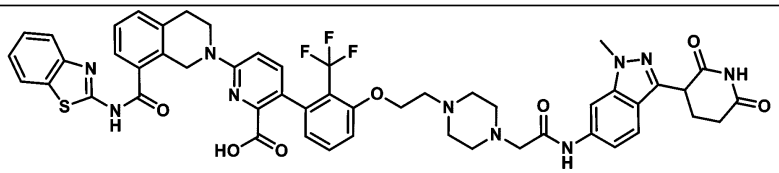
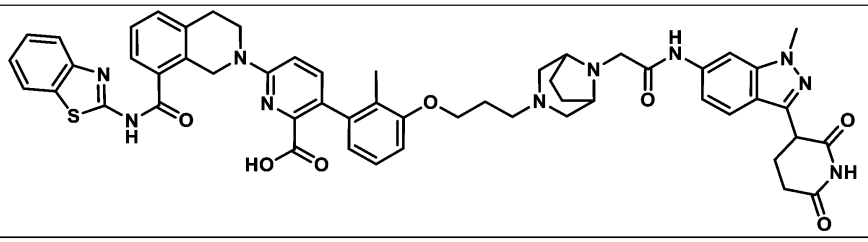
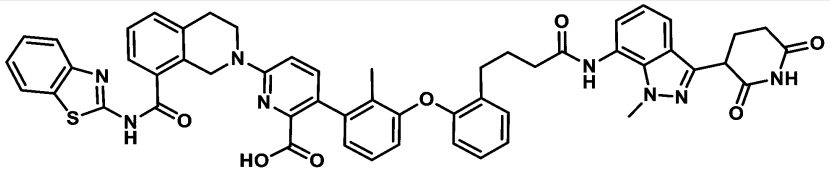
【表Ｃ１】

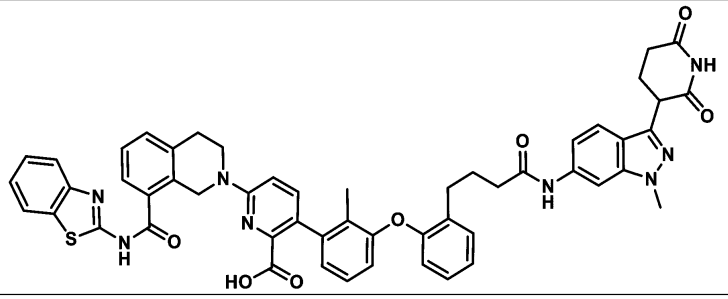
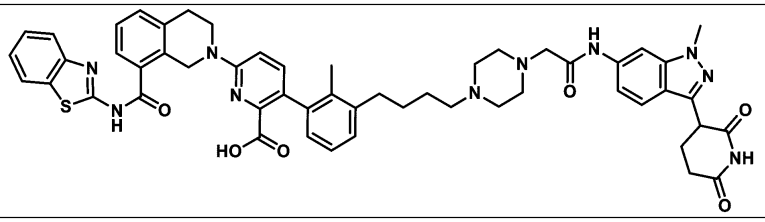
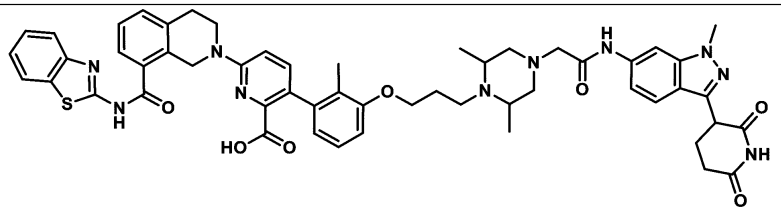
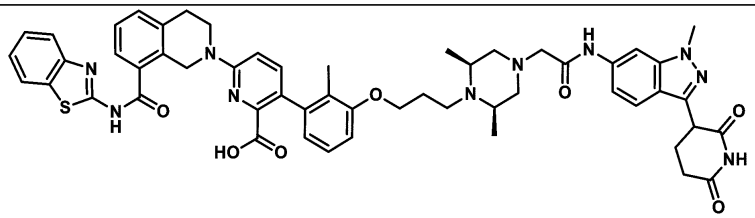
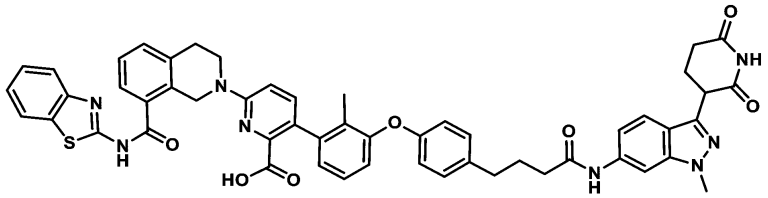
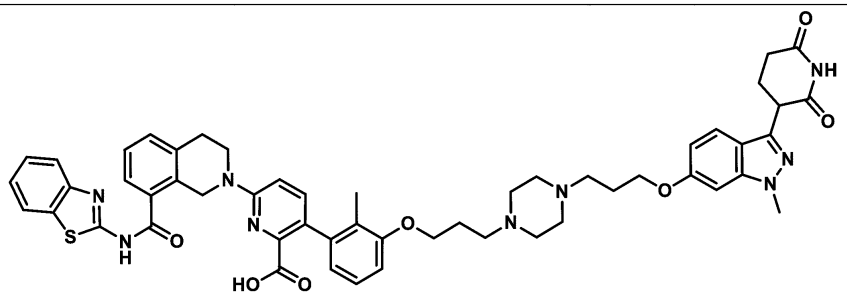
番号	化合物構造
101	
102	
103	
104	
105	
106	

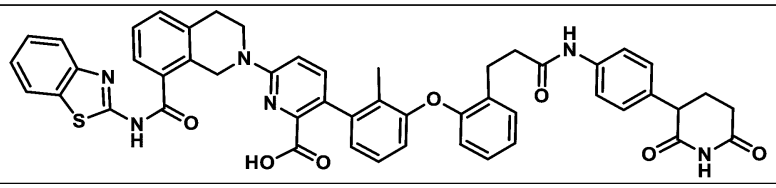
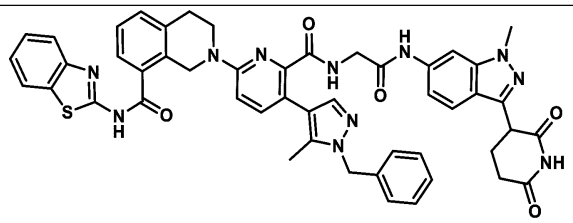
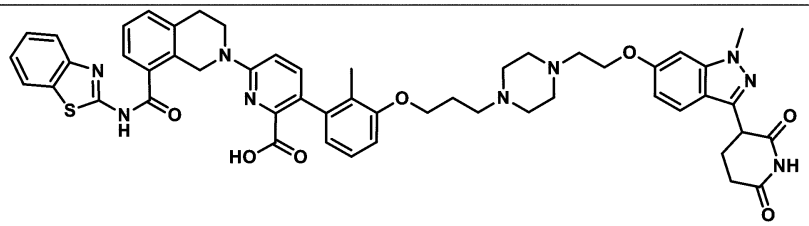
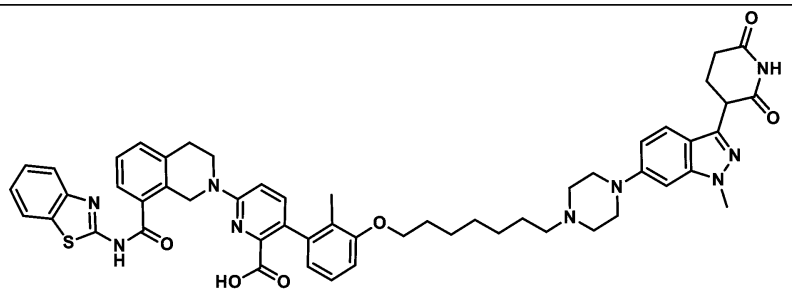
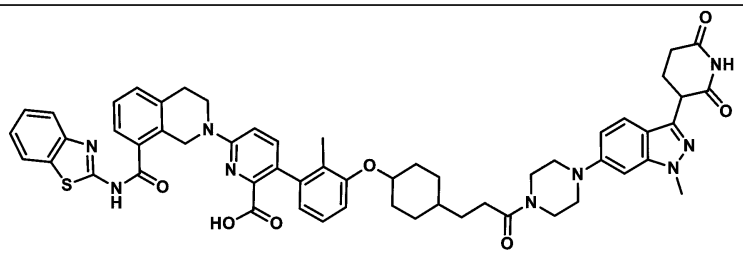
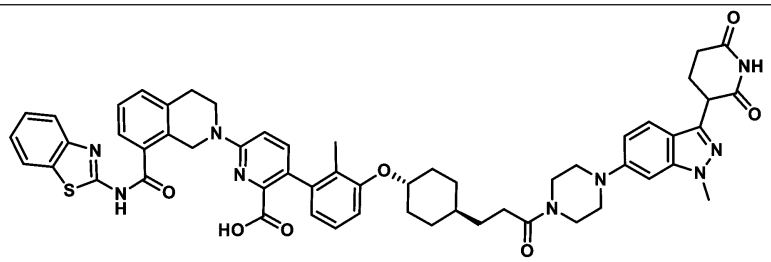
番号	化合物構造
107	
108	
109	
110	
111	
112	

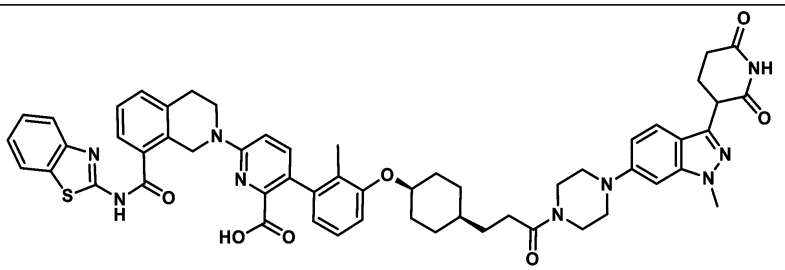
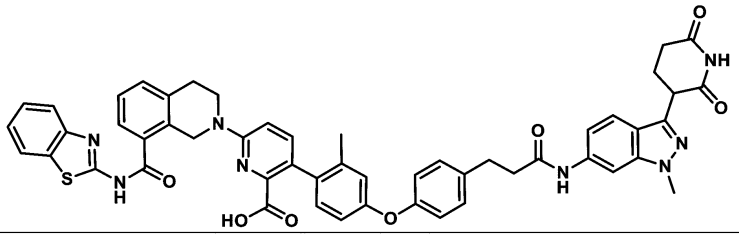
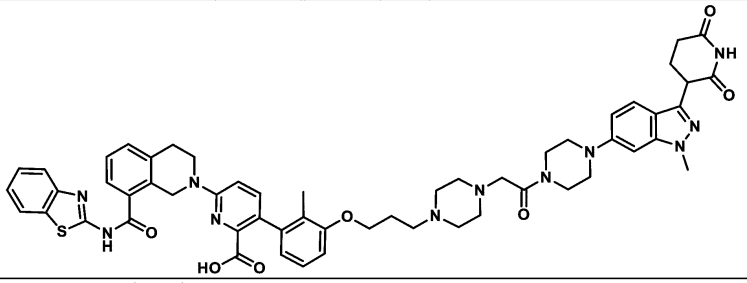
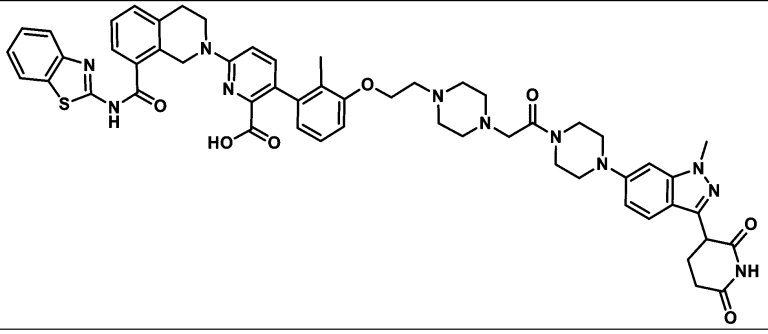
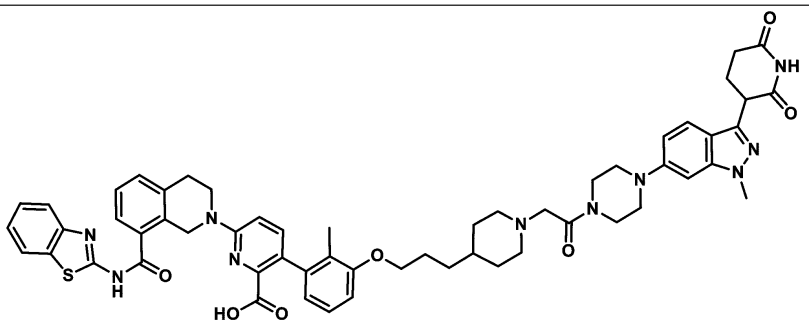
番号	化合物構造
113	
114	
115	
116	
116a	
117	
117a	

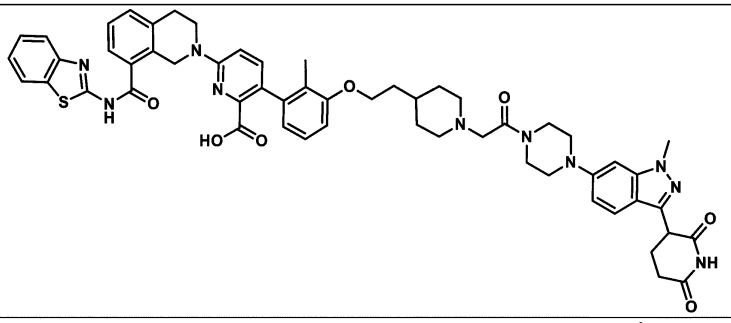
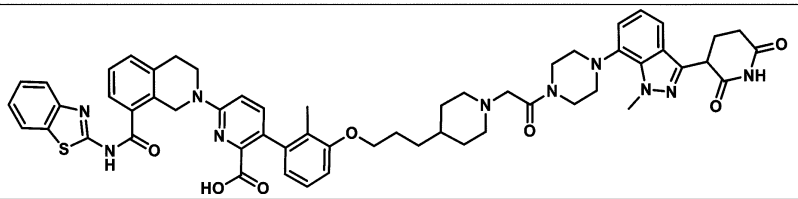
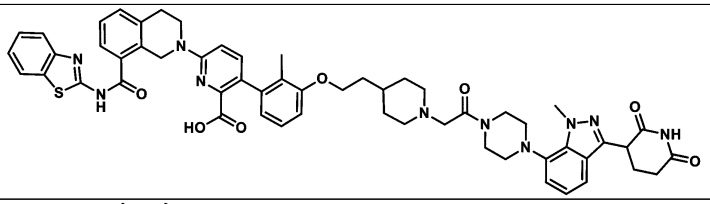
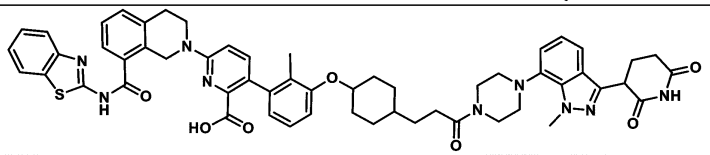
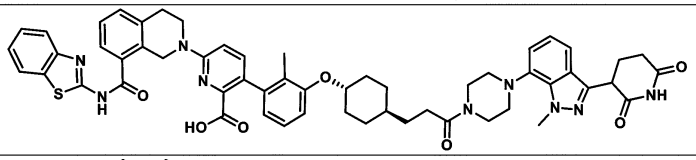
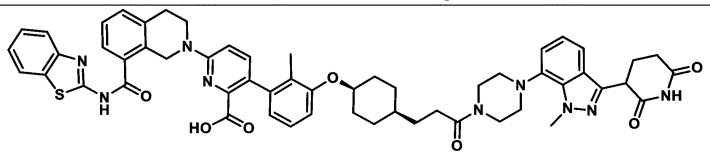
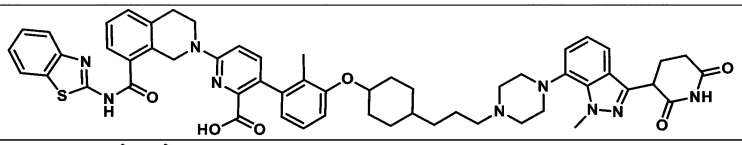
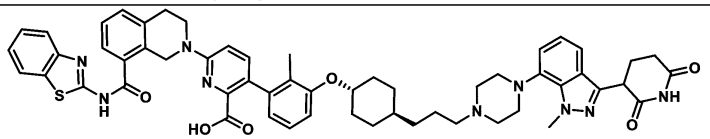
番号	化合物構造
118	
119	
120	
121	
122	
123	
124	

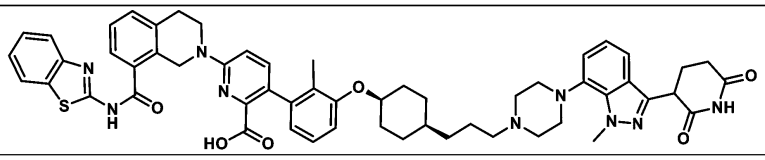
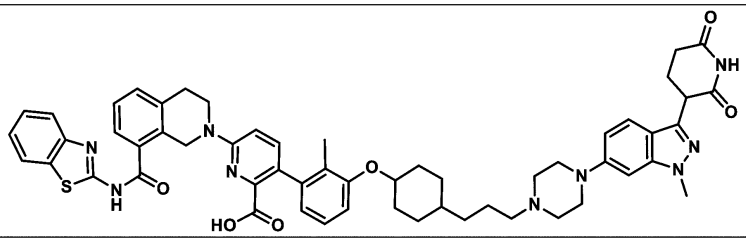
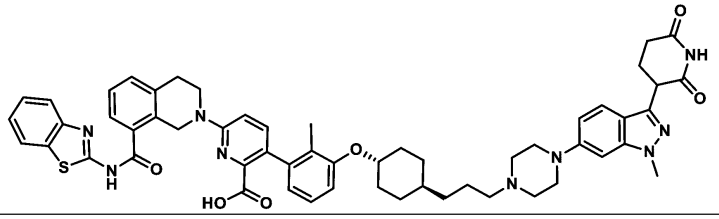
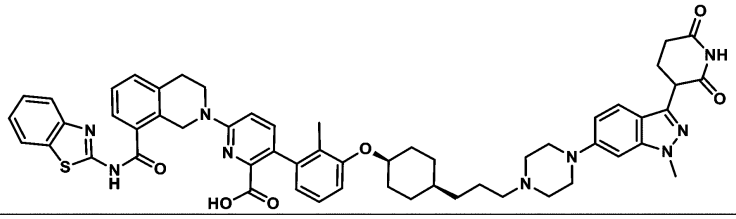
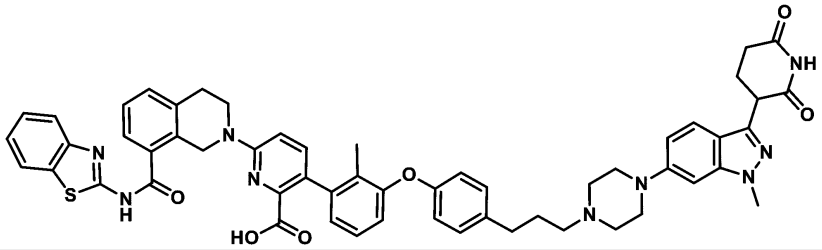
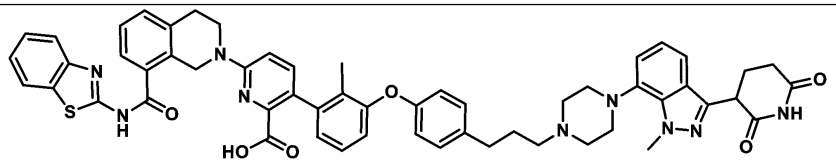
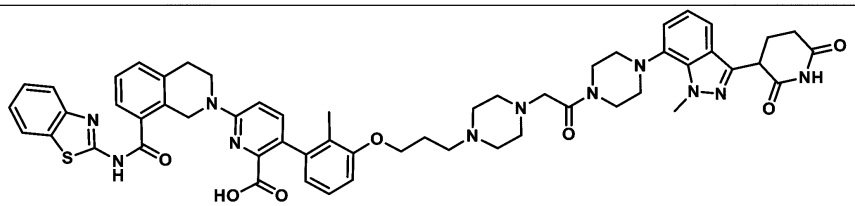
番号	化合物構造
124a	
125	
125a	
126	
127	
128	

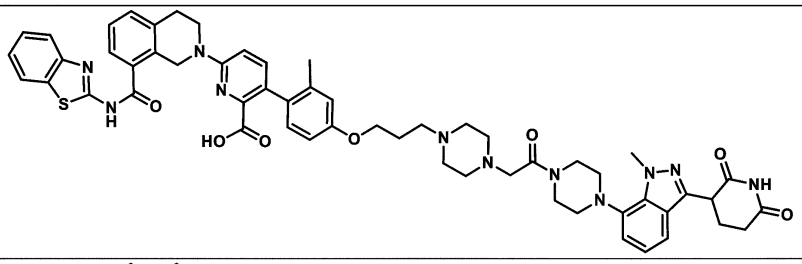
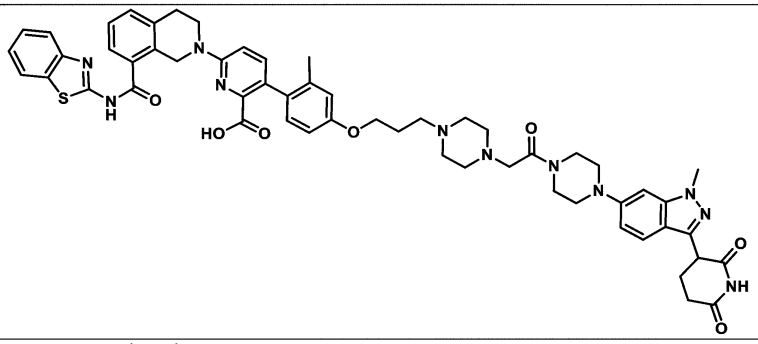
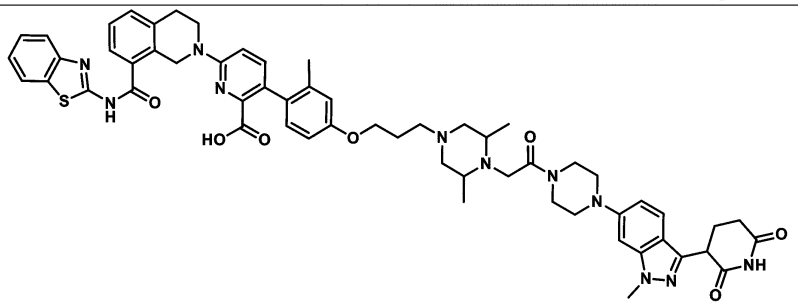
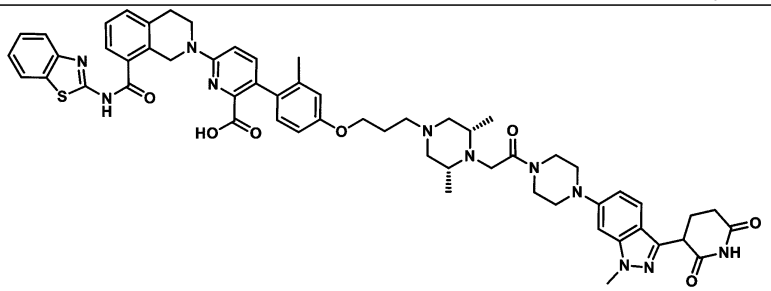
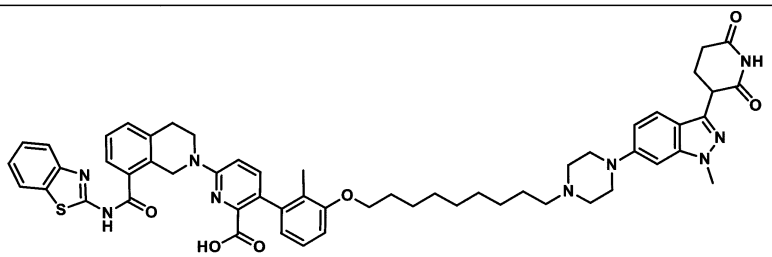
番号	化合物構造
129	
130	
131	
131a	
132	
133	

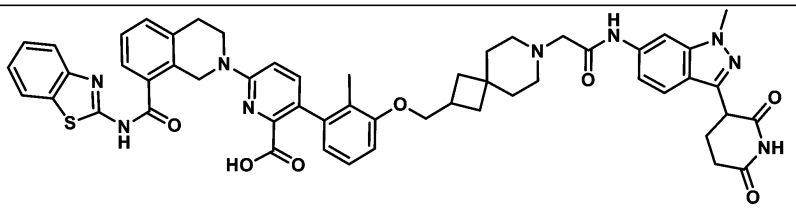
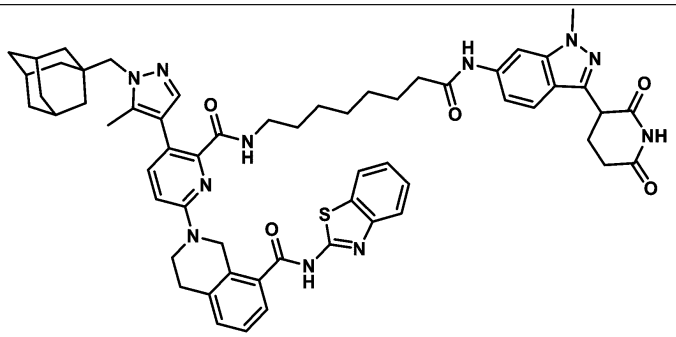
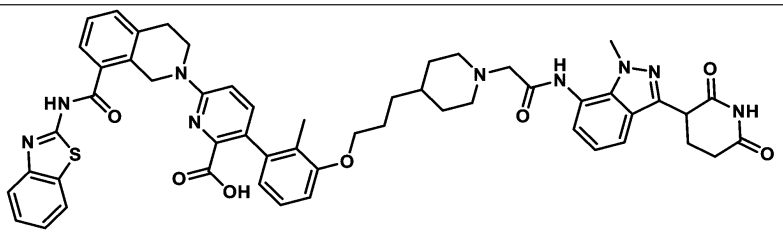
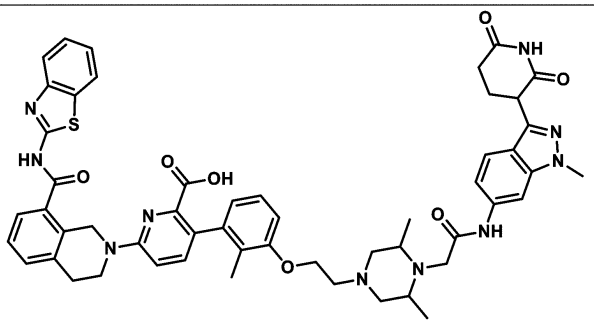
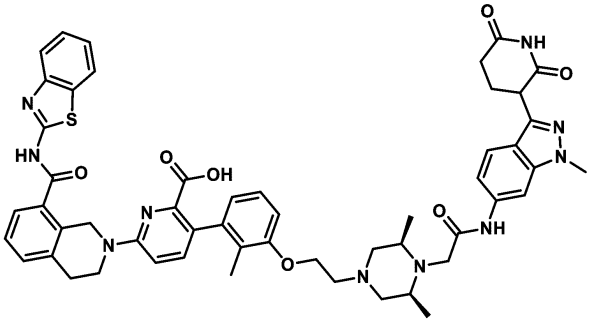
番号	化合物構造
134	
135	
136	
137	
138	
138a	

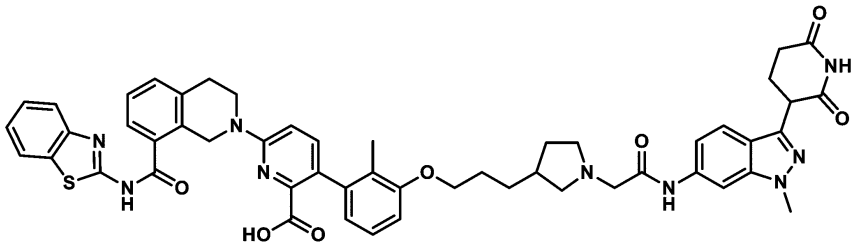
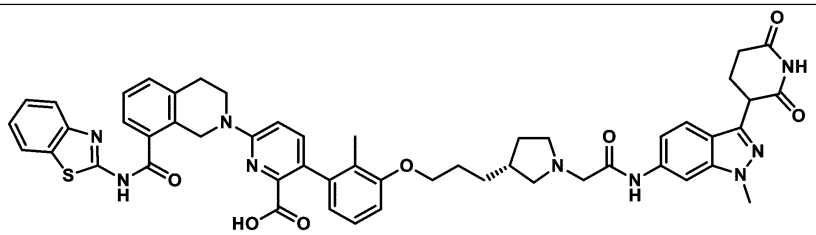
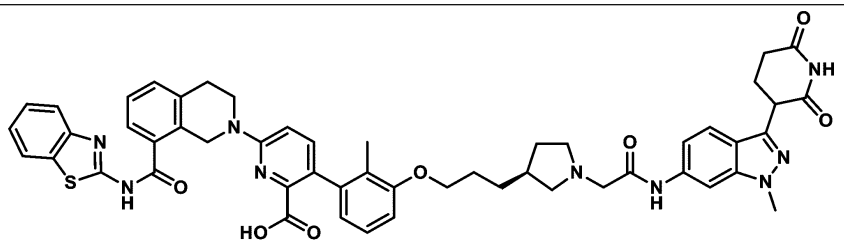
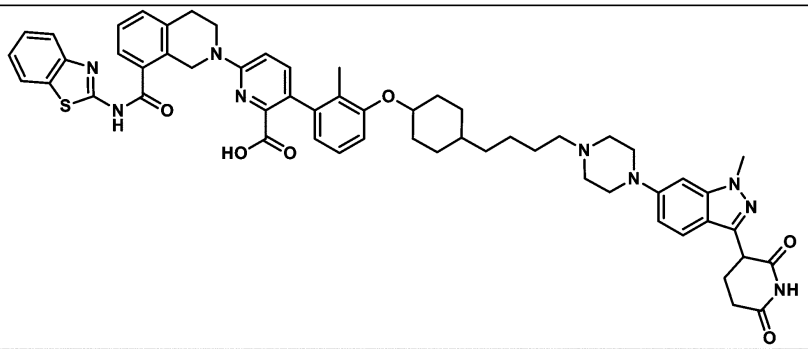
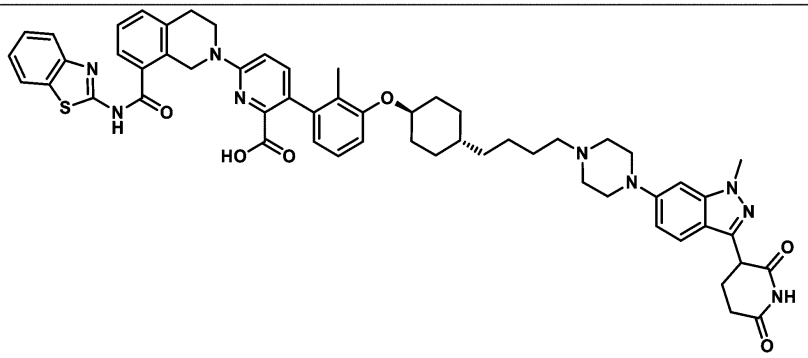
番号	化合物構造
138b	
139	
140	
141	
142	

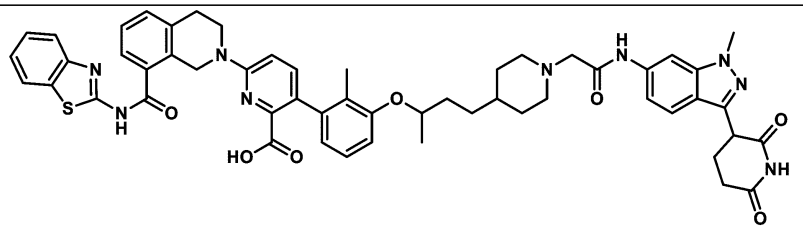
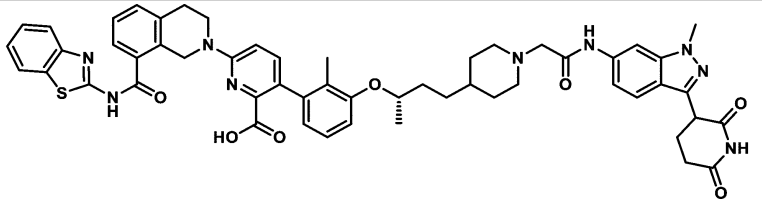
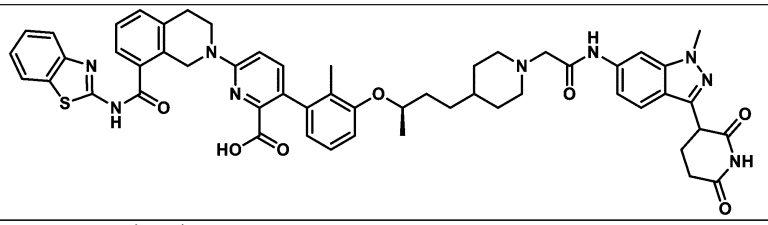
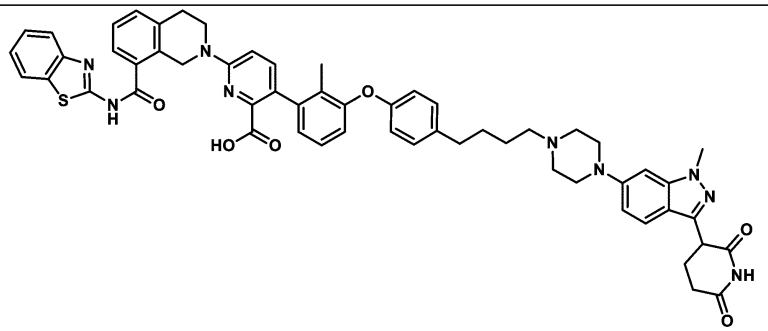
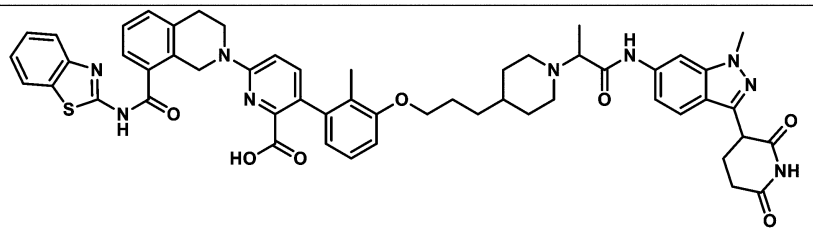
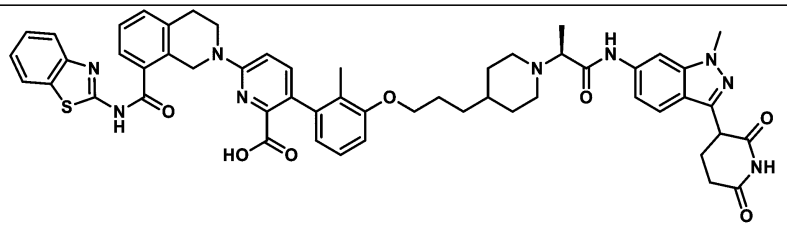
番号	化合物構造
143	
144	
145	
146	
146a	
146b	
147	
147a	

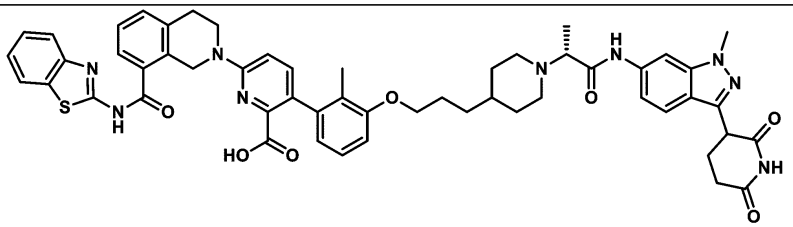
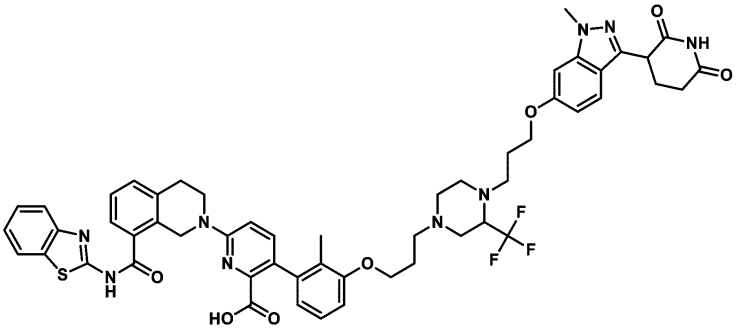
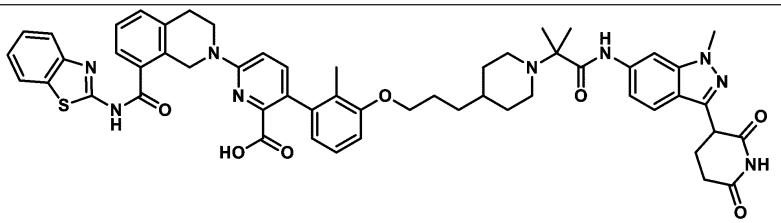
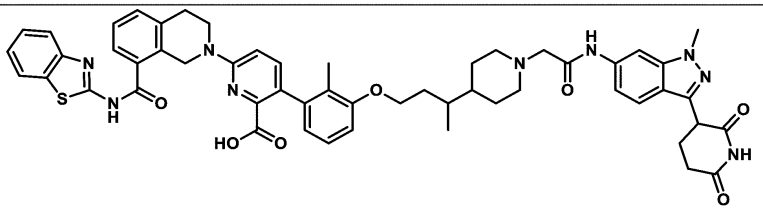
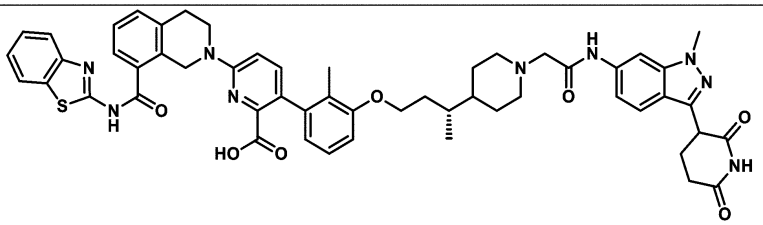
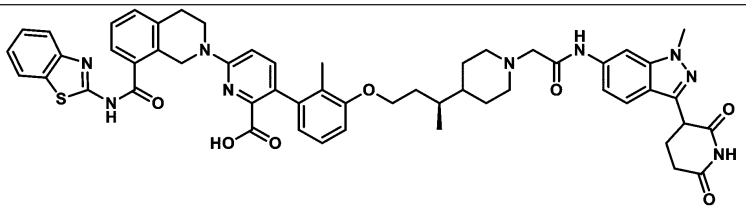
番号	化合物構造
147b	
148	
148a	
148b	
149	
150	
151	

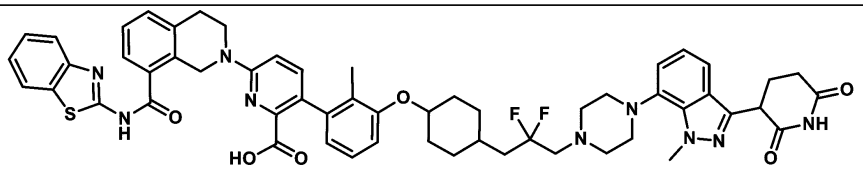
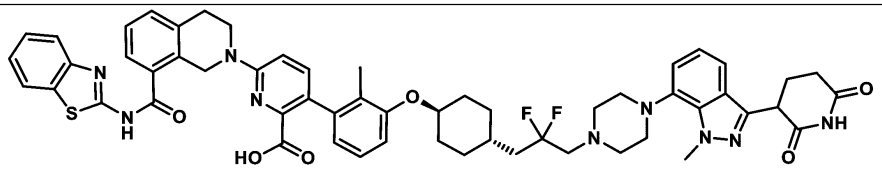
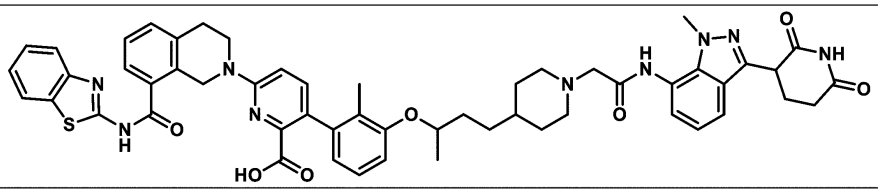
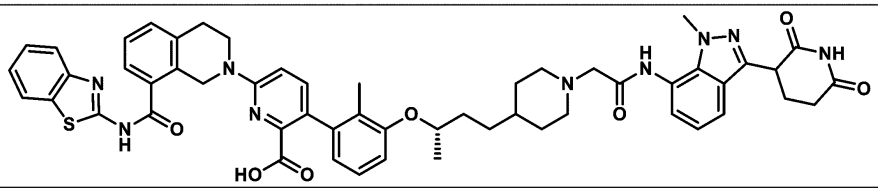
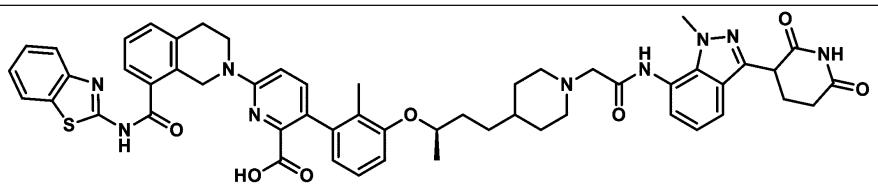
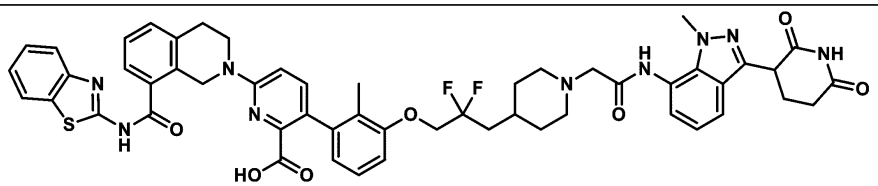
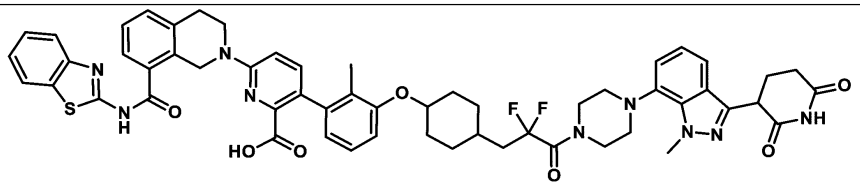
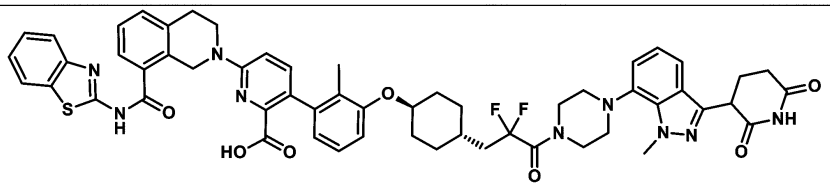
番号	化合物構造
152	
153	
154	
154a	
155	

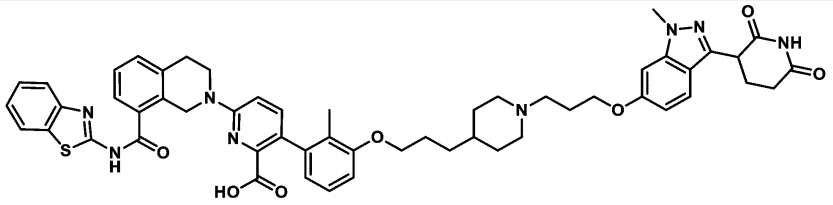
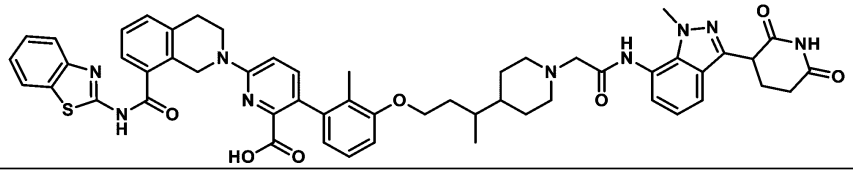
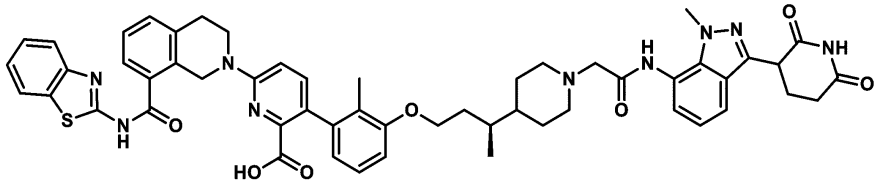
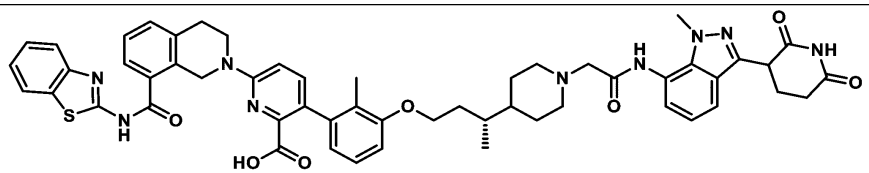
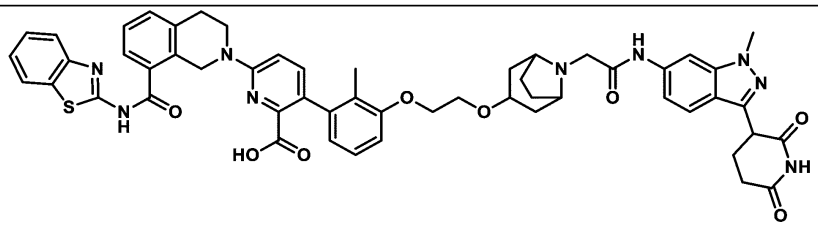
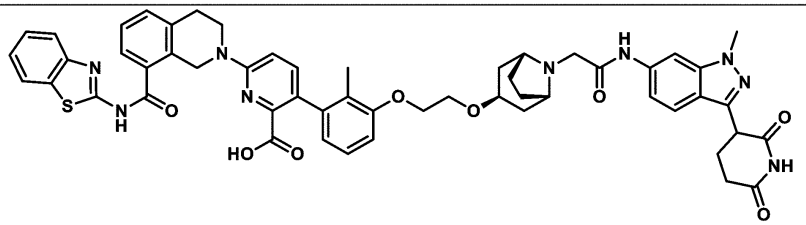
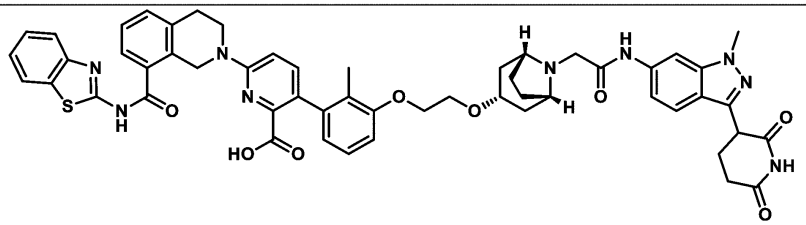
番号	化合物構造
156	
157	
158	
159	
159a	

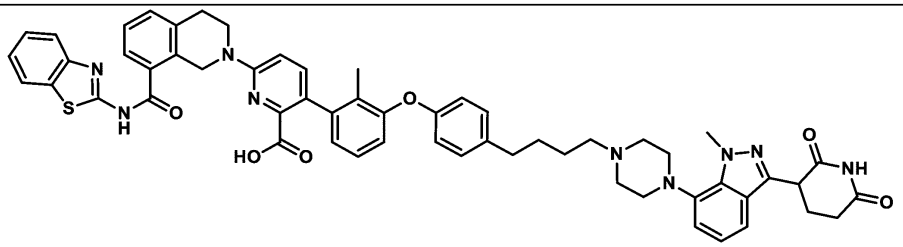
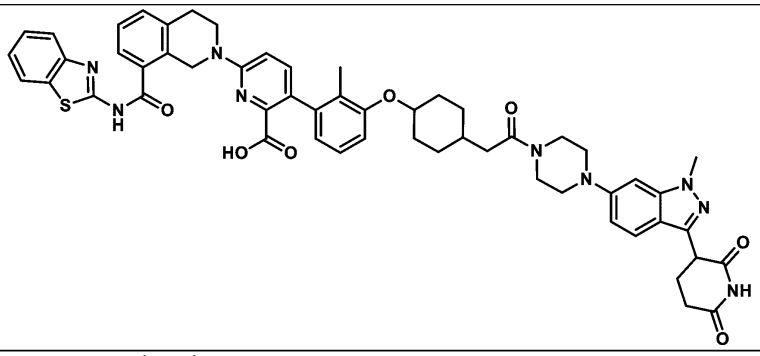
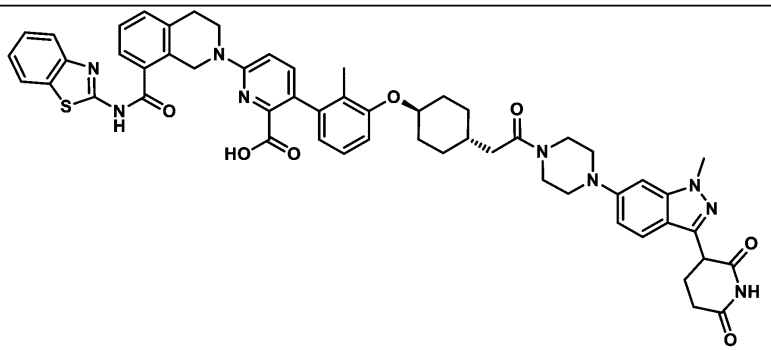
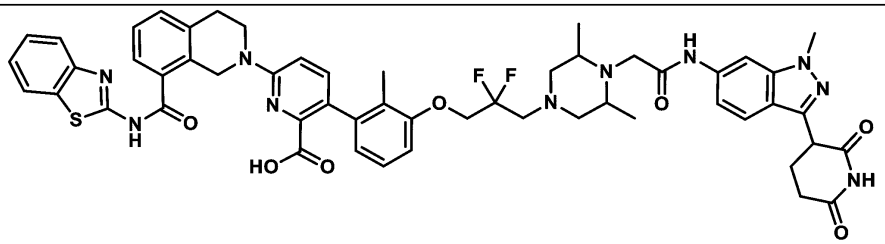
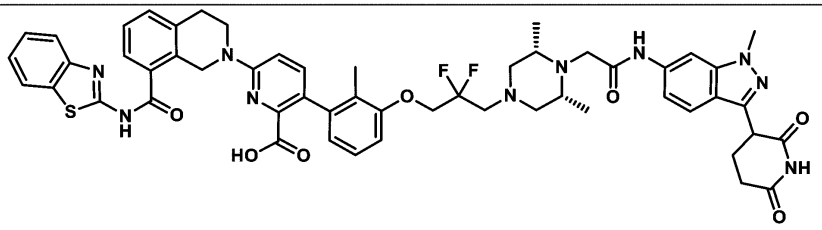
番号	化合物構造
160	
160a	
160b	
161	
161a	

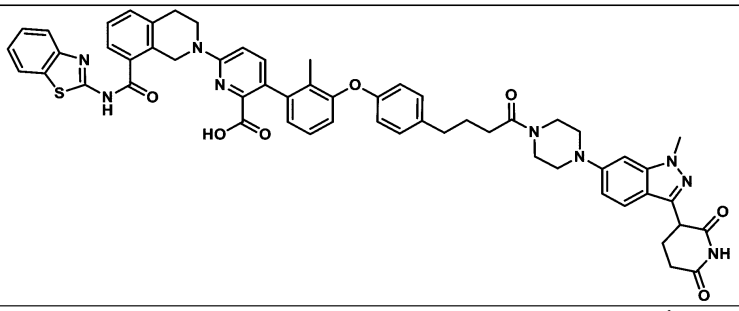
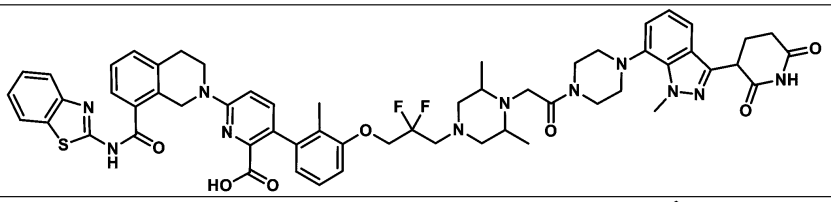
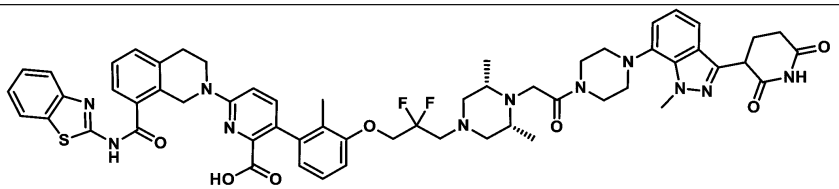
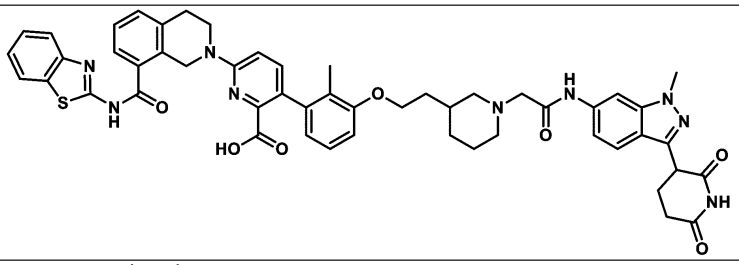
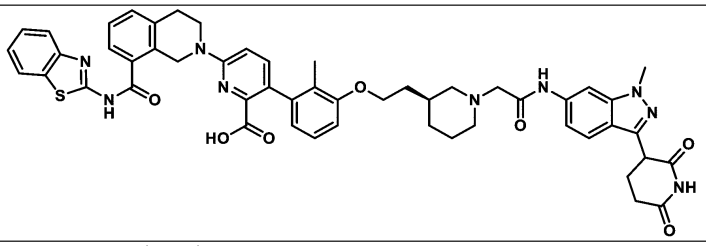
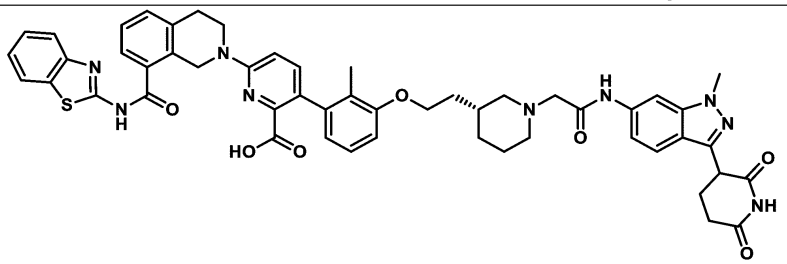
番号	化合物構造
162	
162a	
162b	
163	
164	
164a	

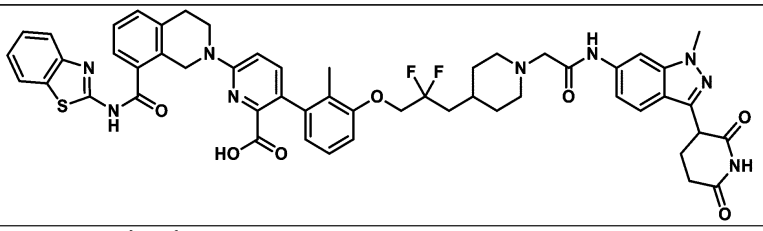
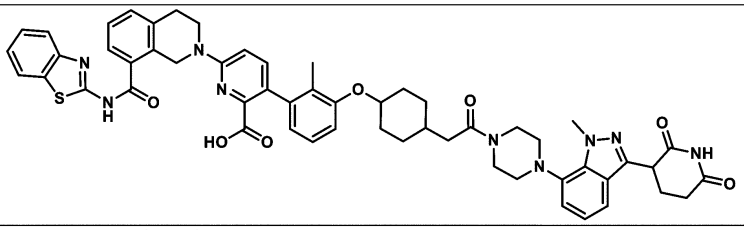
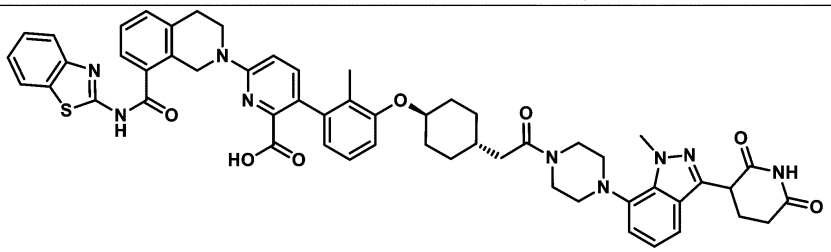
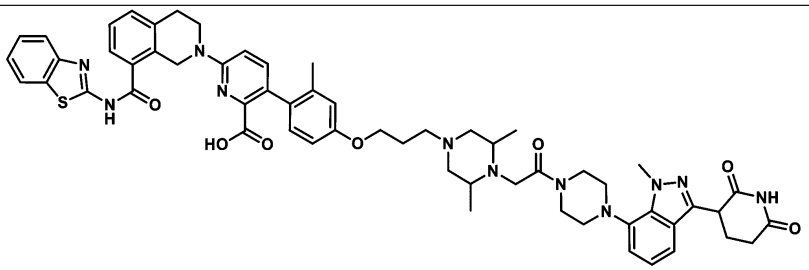
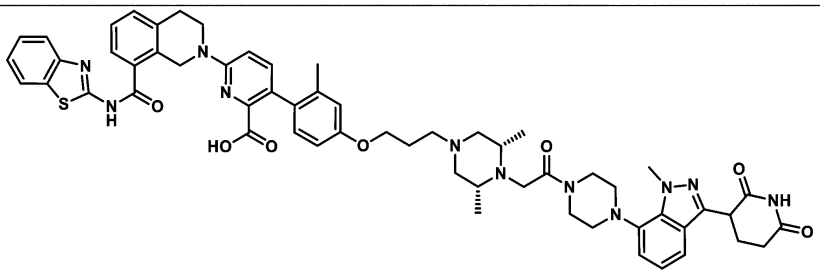
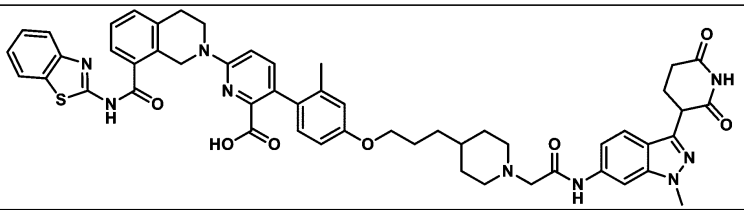
番号	化合物構造
164b	
165	
166	
167	
167a	
167b	

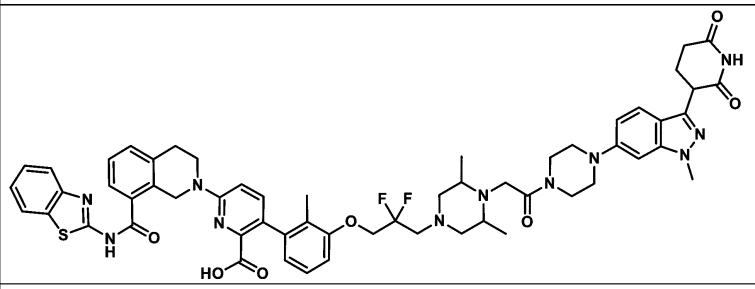
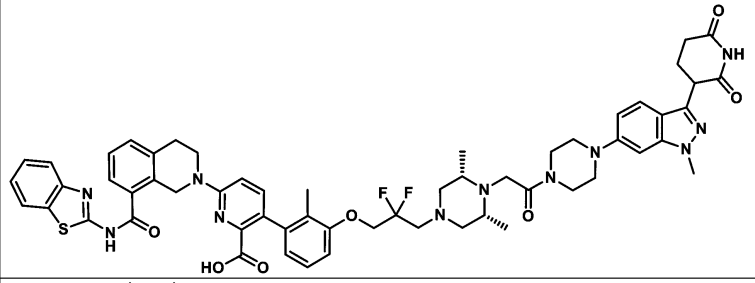
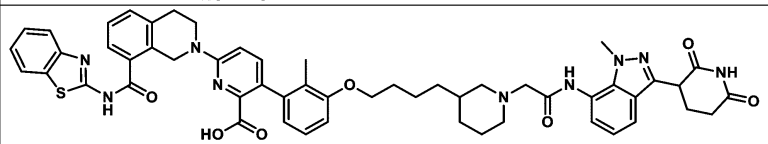
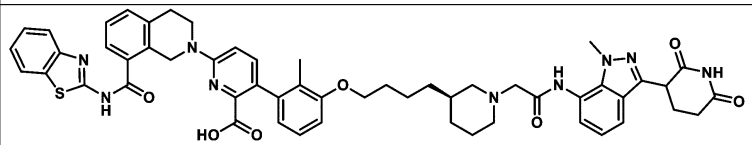
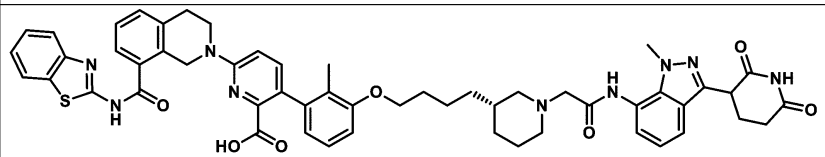
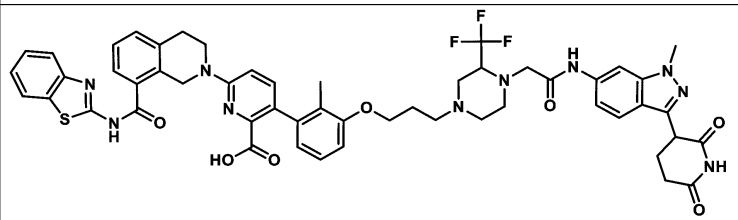
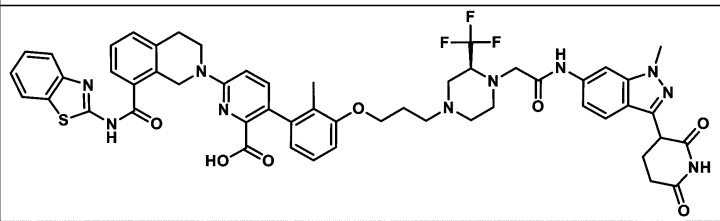
番号	化合物構造
168	
168a	
169	
169a	
169b	
170	
171	
171a	

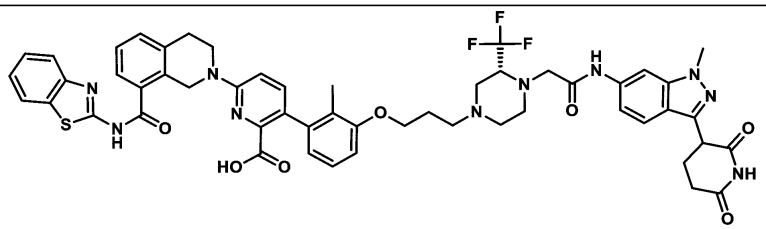
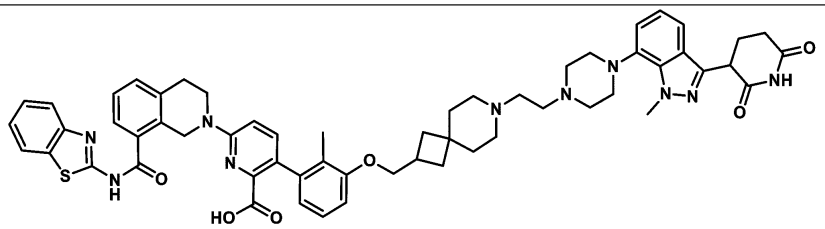
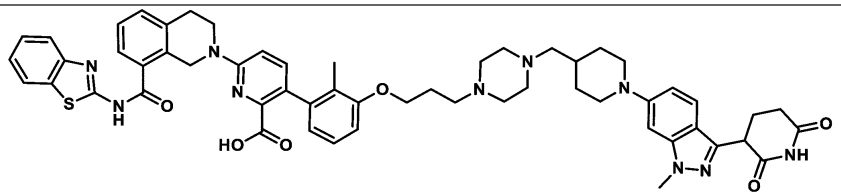
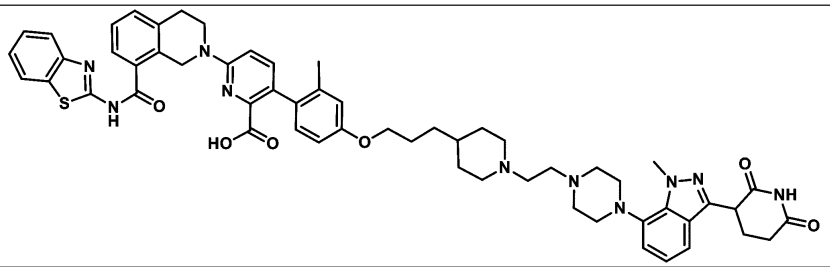
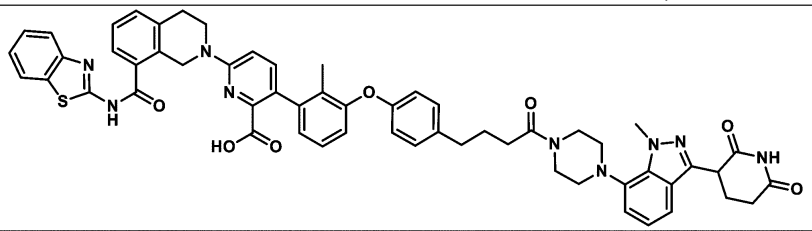
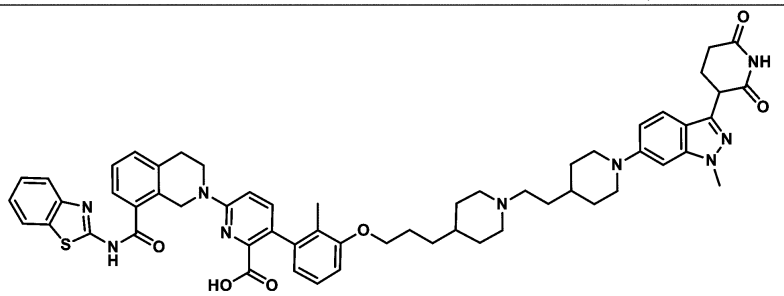
番号	化合物構造
172	
173	
173a	
173b	
174	
174a	
174b	

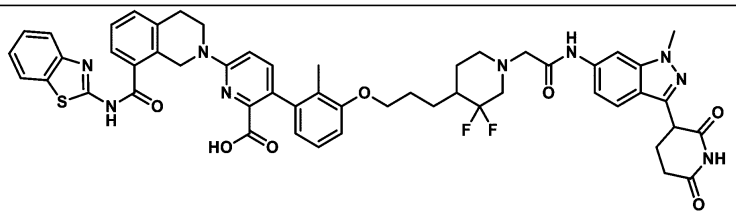
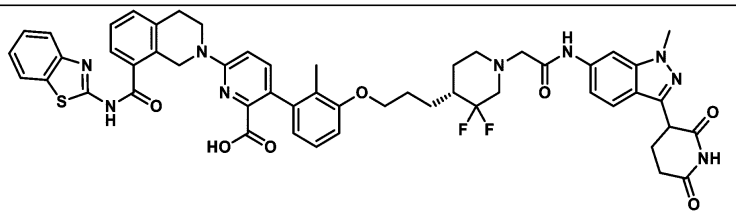
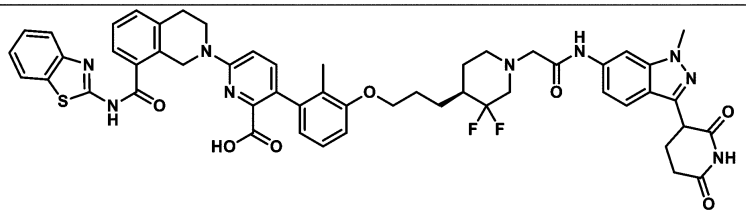
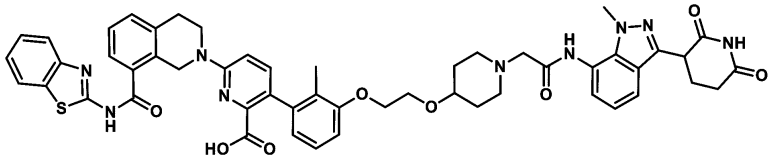
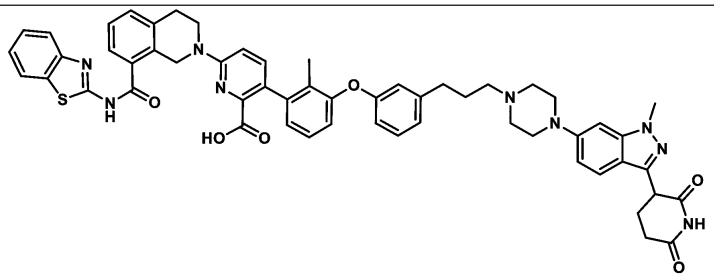
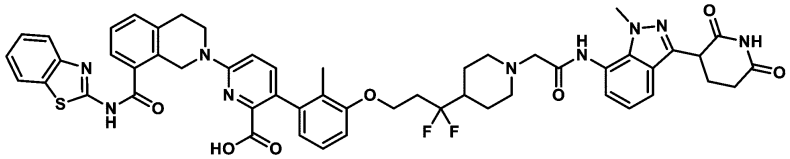
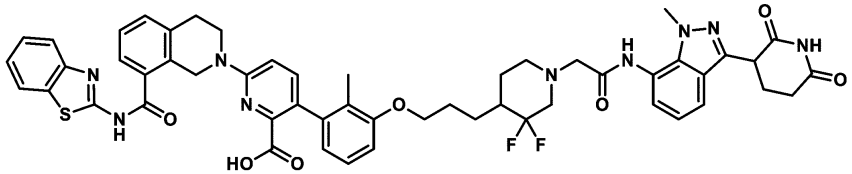
番号	化合物構造
175	
176	
176a	
177	
177a	

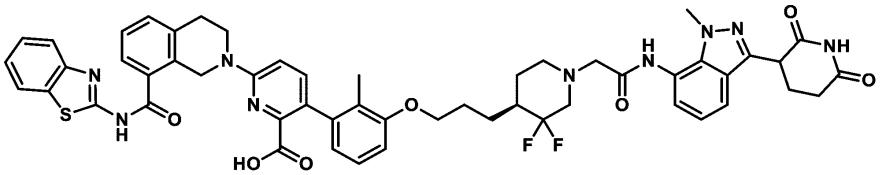
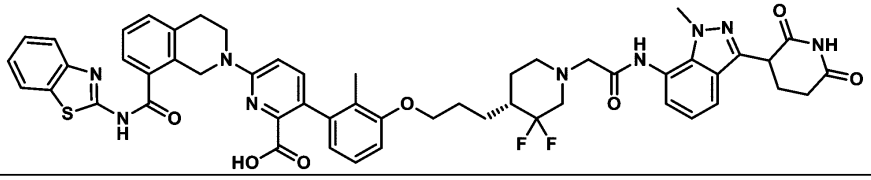
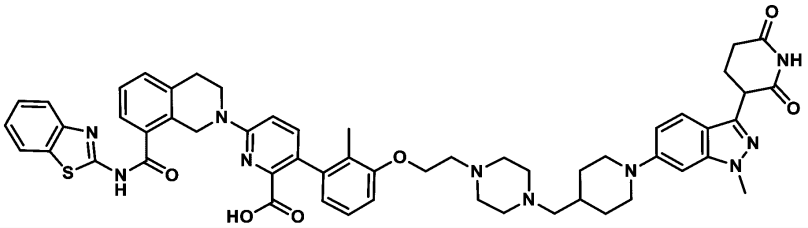
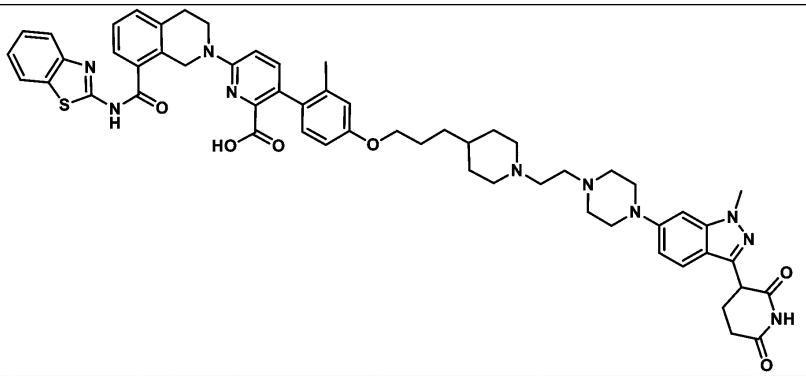
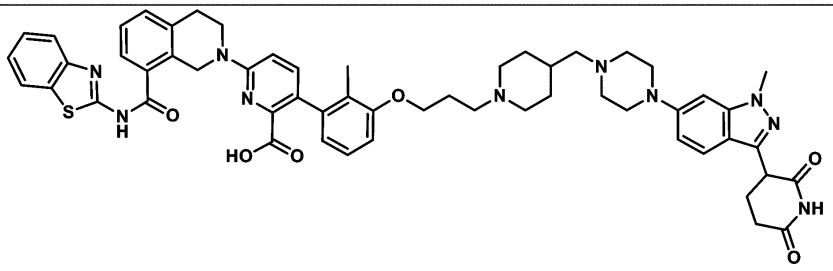
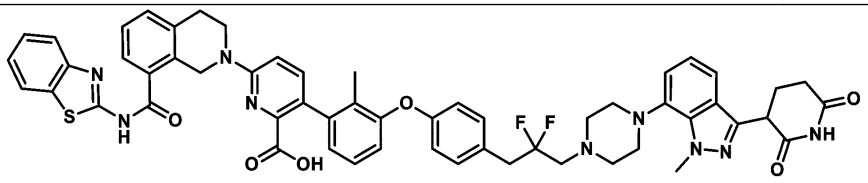
番号	化合物構造
178	
179	
179a	
180	
180a	
180b	

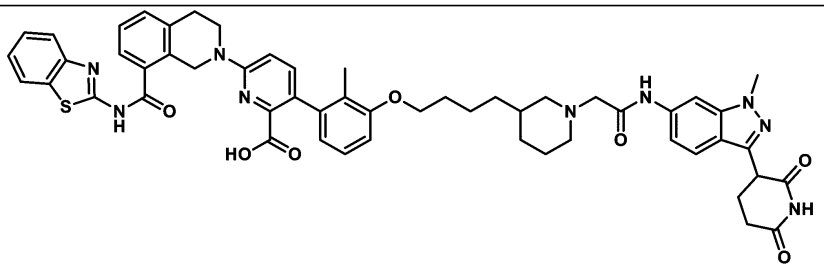
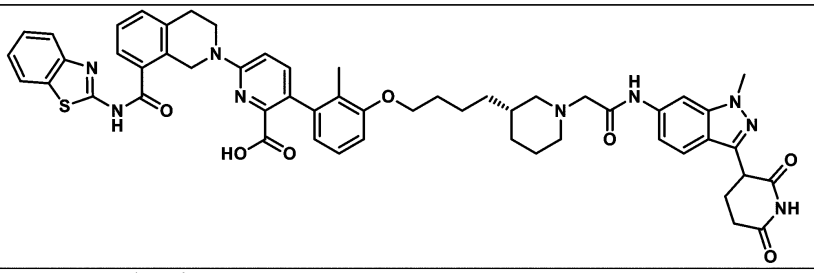
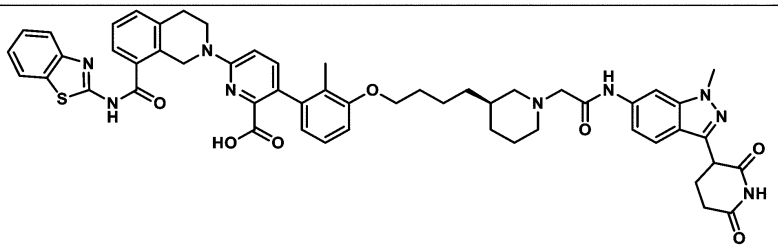
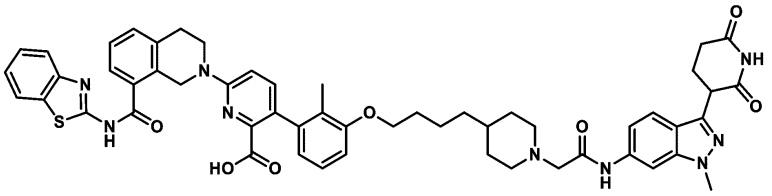
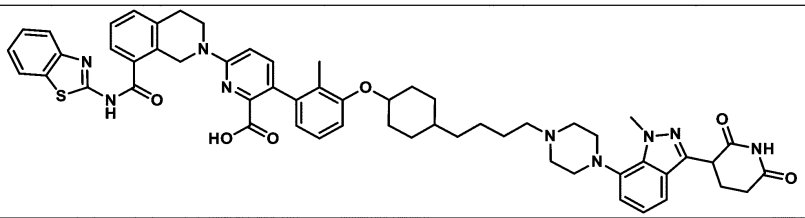
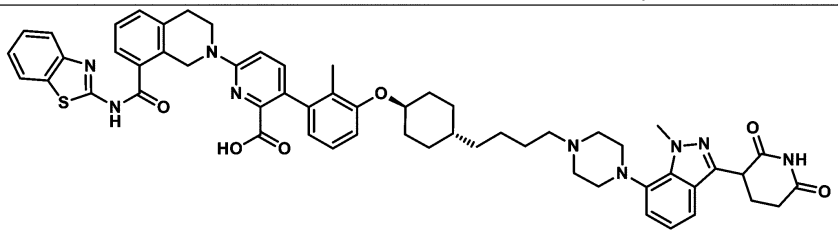
番号	化合物構造
181	
182	
182a	
183	
183a	
184	

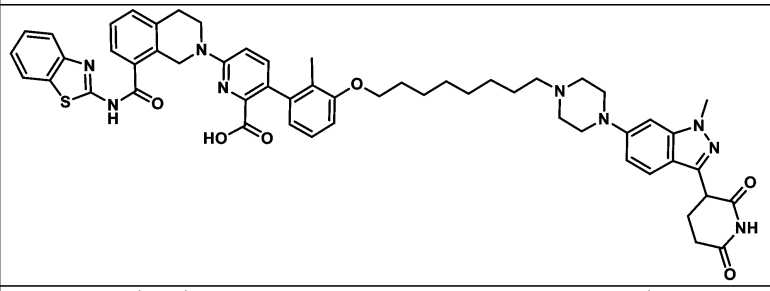
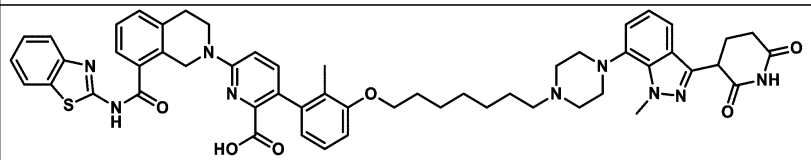
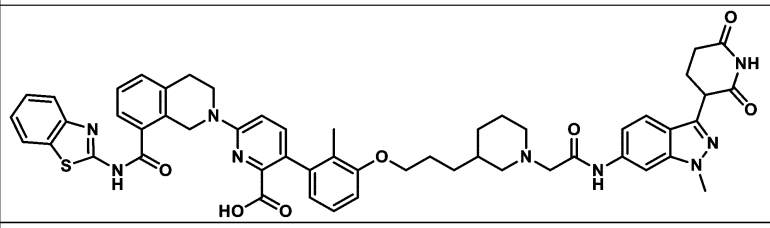
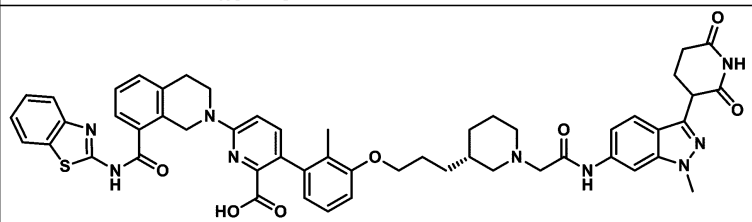
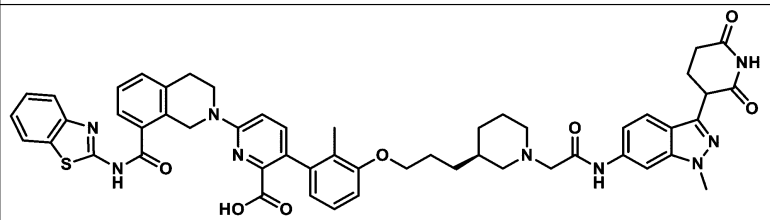
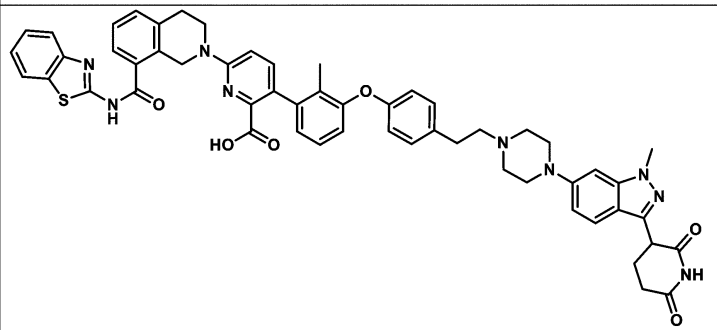
番号	化合物構造
185	
185a	
186	
186a	
186b	
187	
187a	

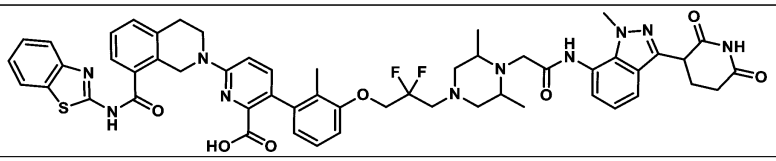
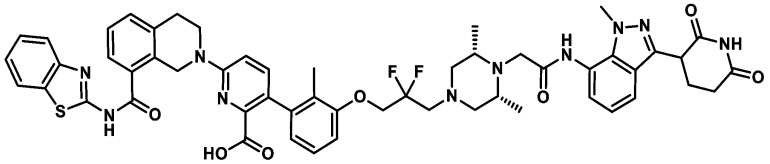
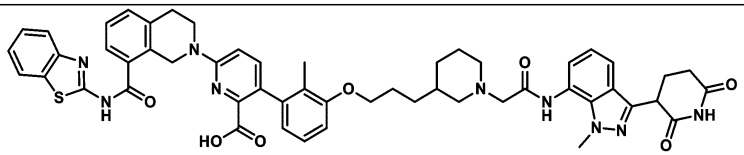
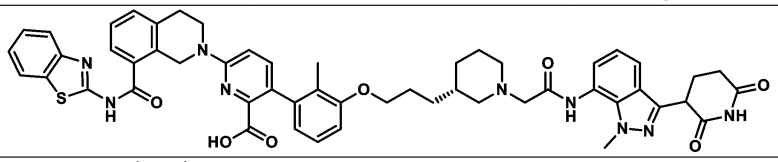
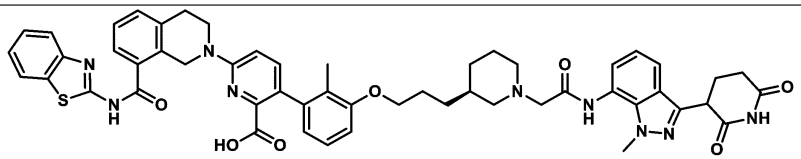
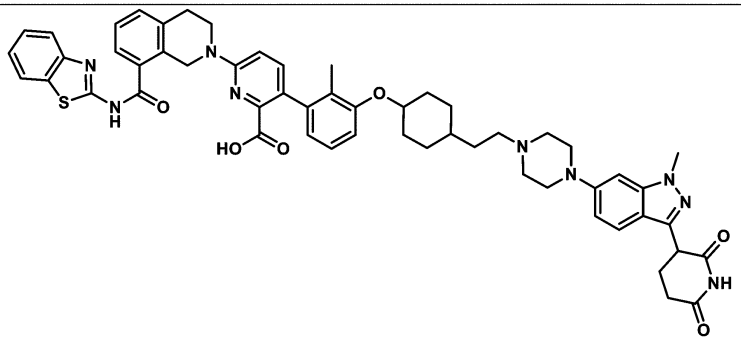
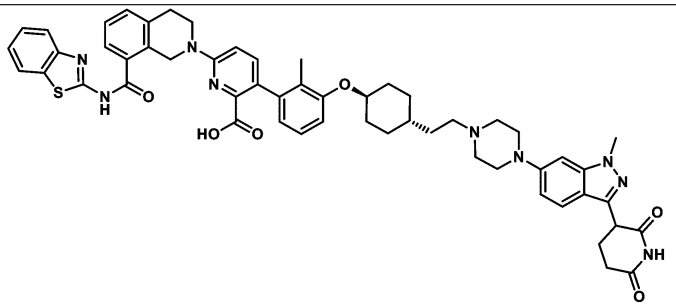
番号	化合物構造
187b	
188	
189	
190	
191	
192	

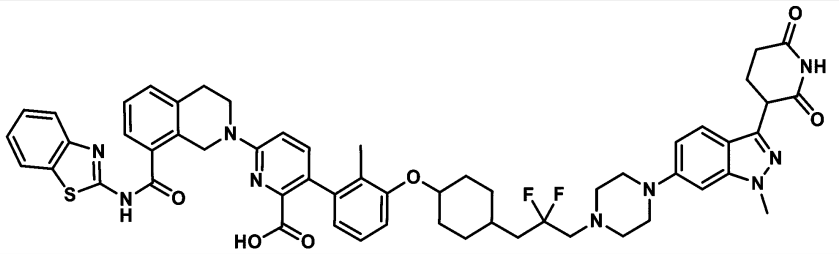
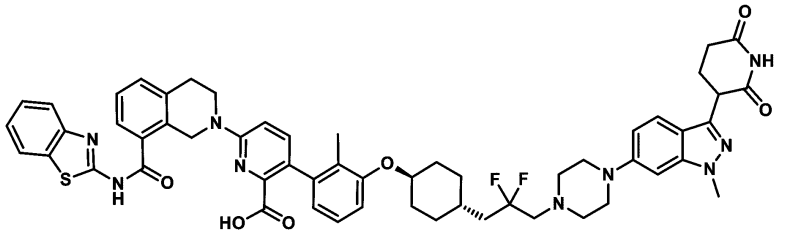
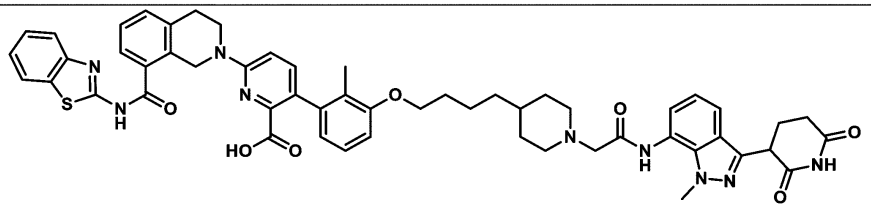
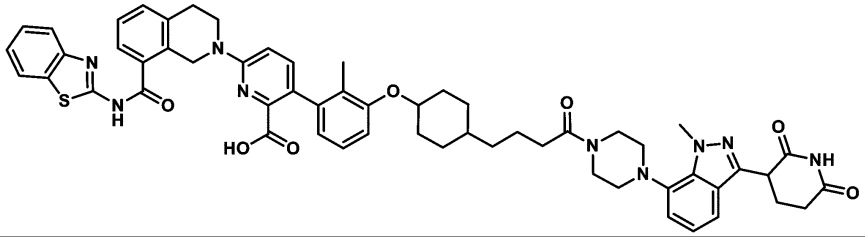
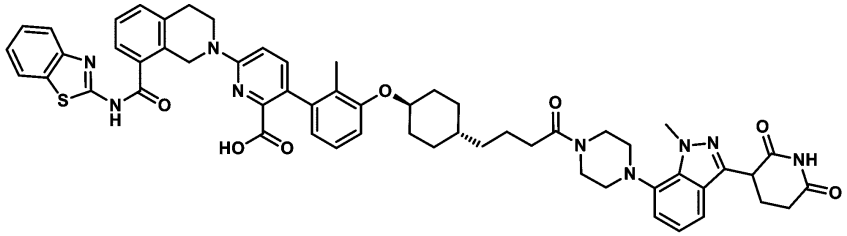
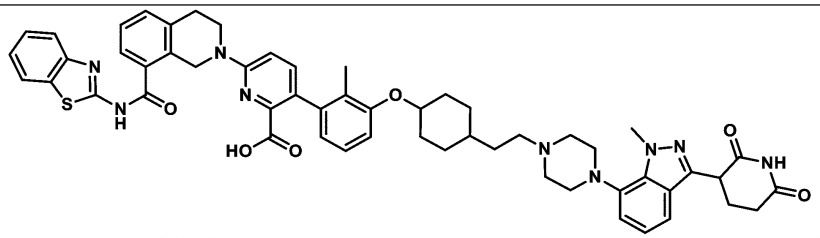
番号	化合物構造
193	
193a	
193b	
194	
195	
196	
197	

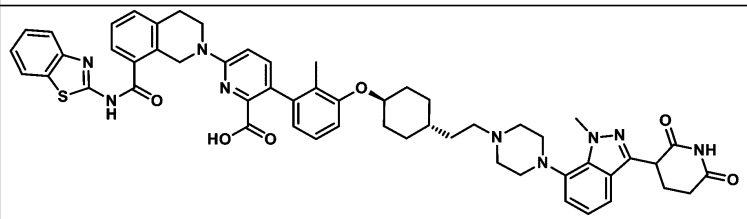
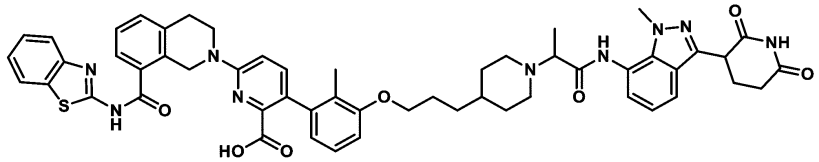
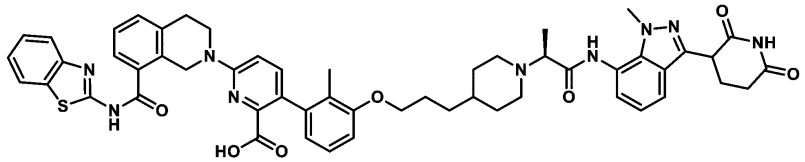
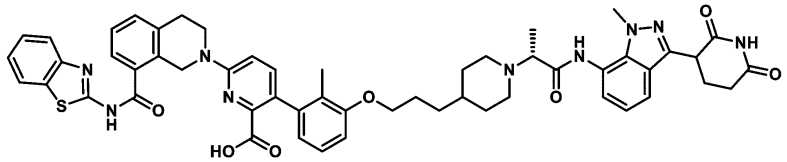
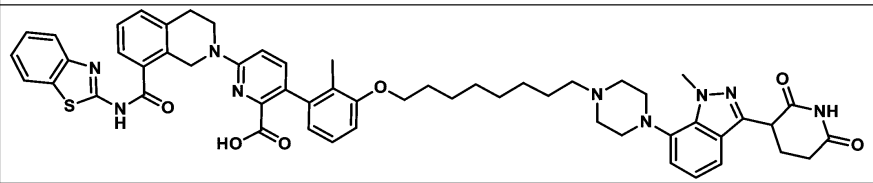
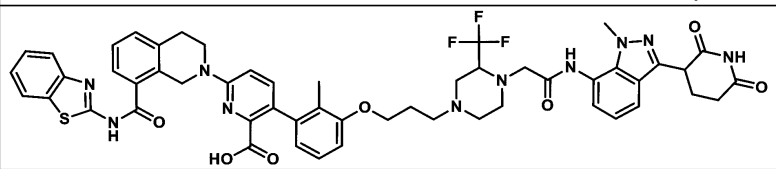
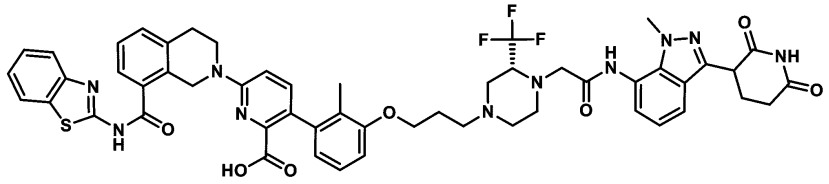
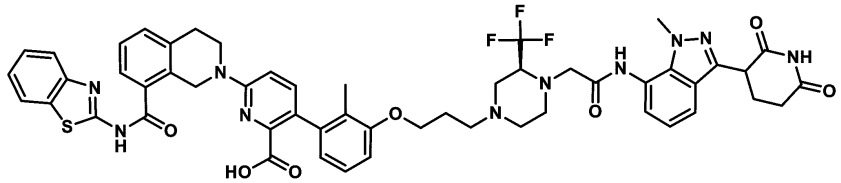
番号	化合物構造
197a	
197b	
198	
199	
200	
201	

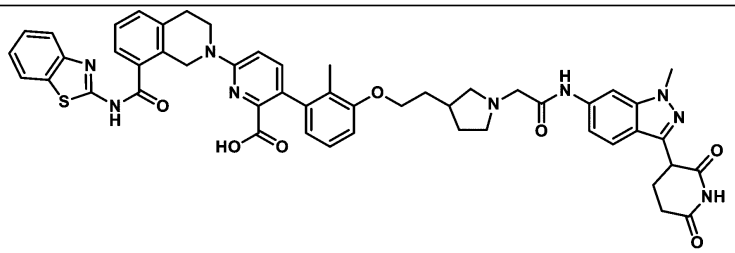
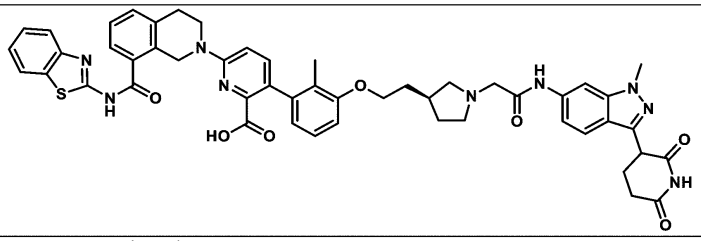
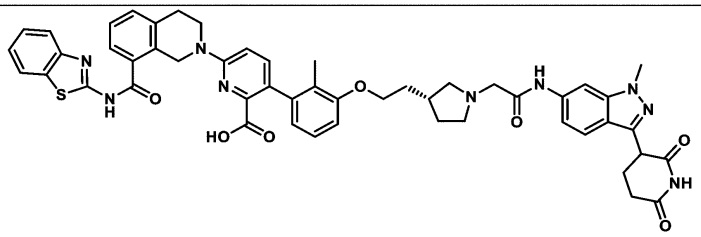
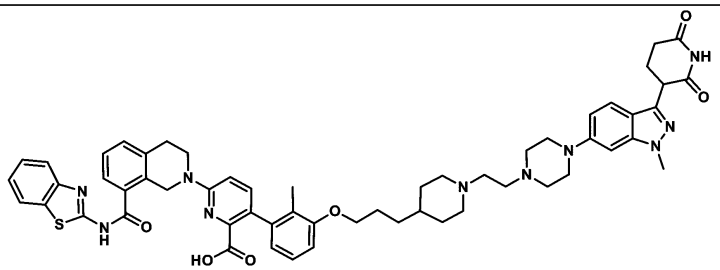
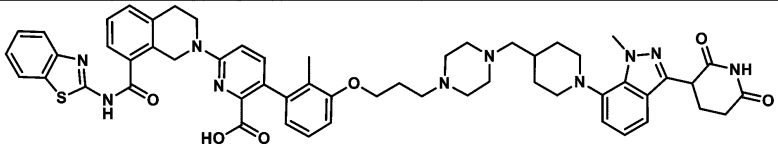
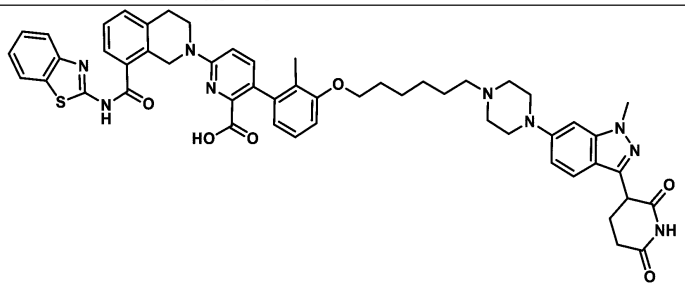
番号	化合物構造
202	
202a	
202b	
203	
204	
204a	

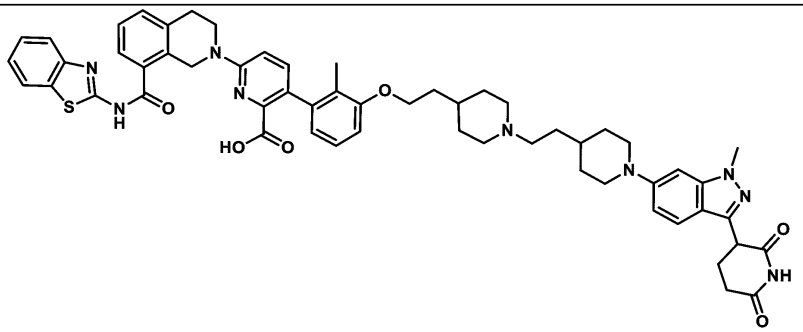
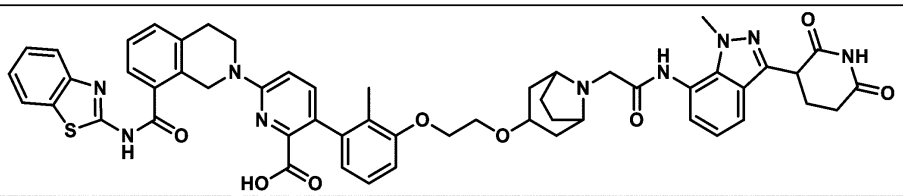
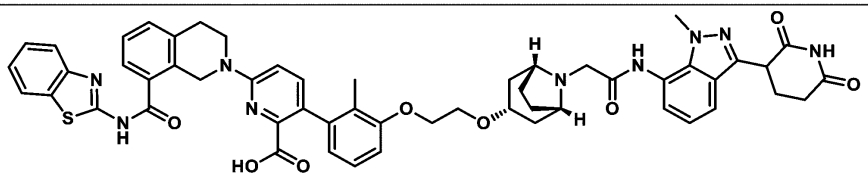
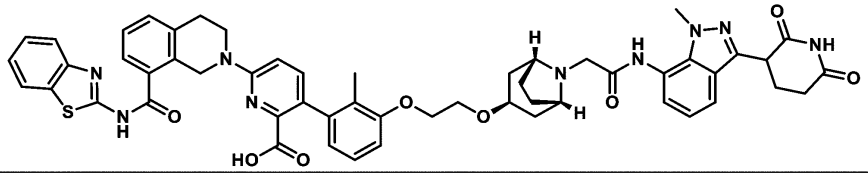
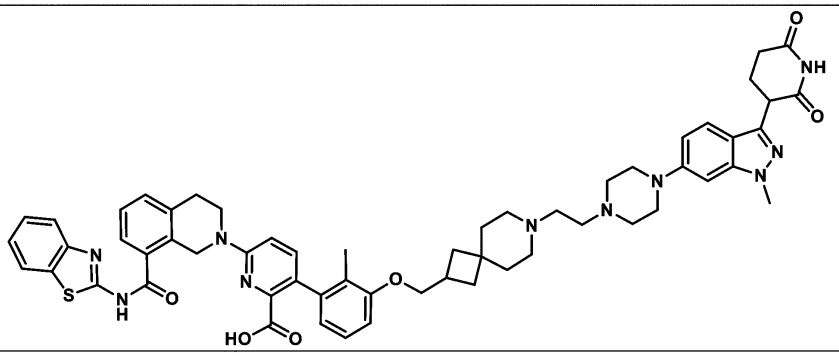
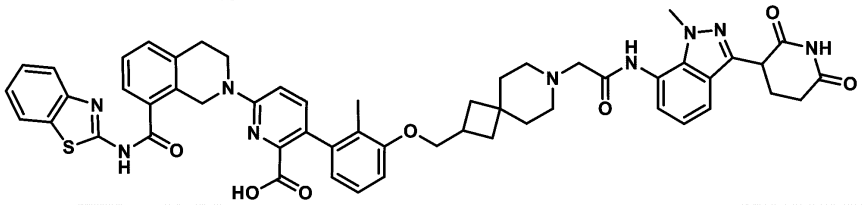
番号	化合物構造
205	
206	
207	
207a	
207b	
208	

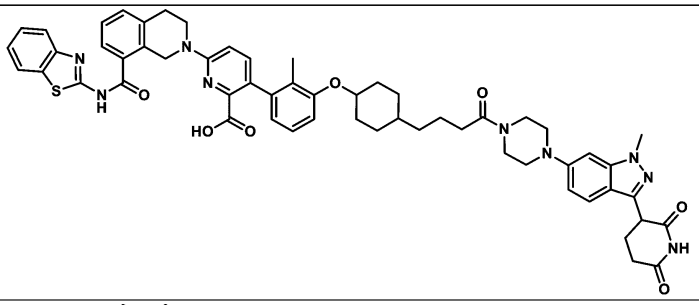
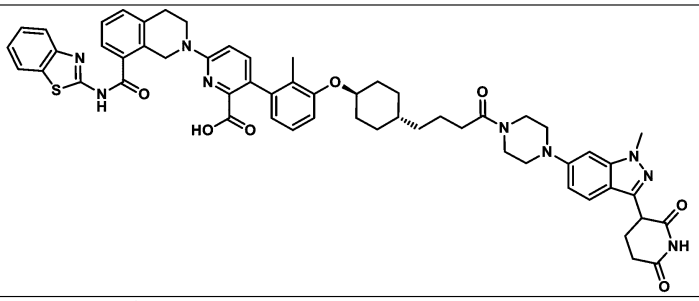
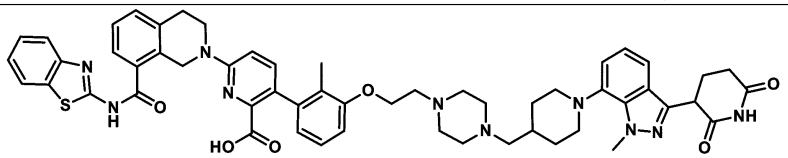
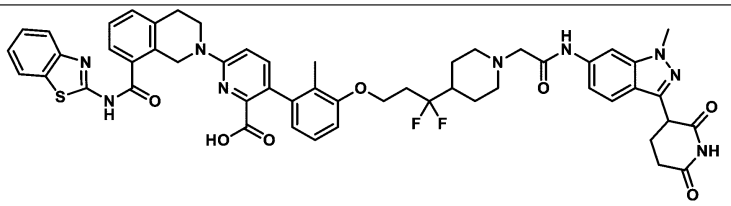
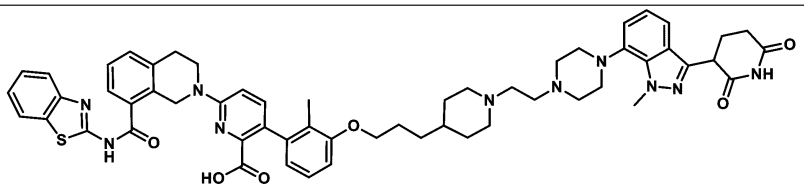
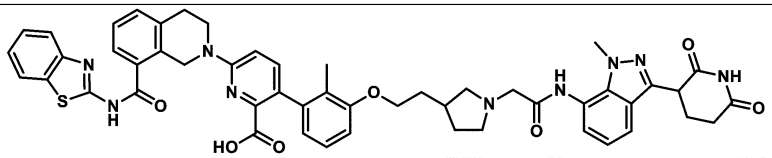
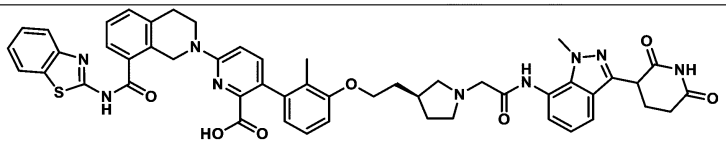
番号	化合物構造
209	
209a	
210	
210a	
210b	
211	
211a	

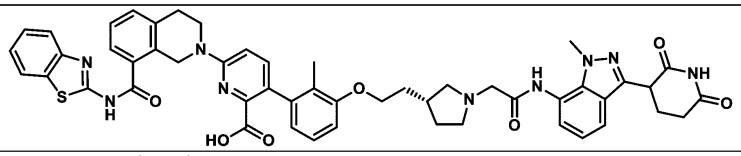
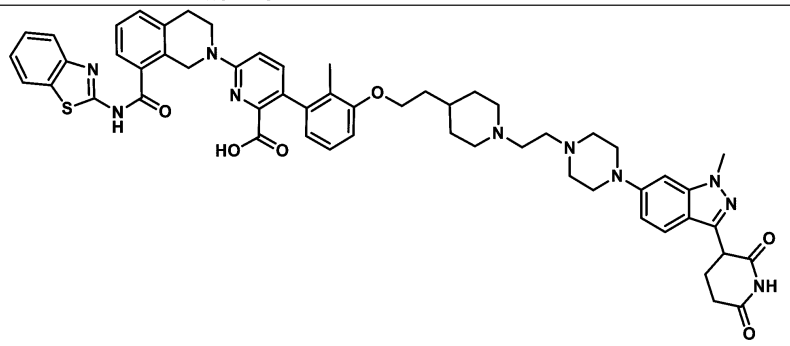
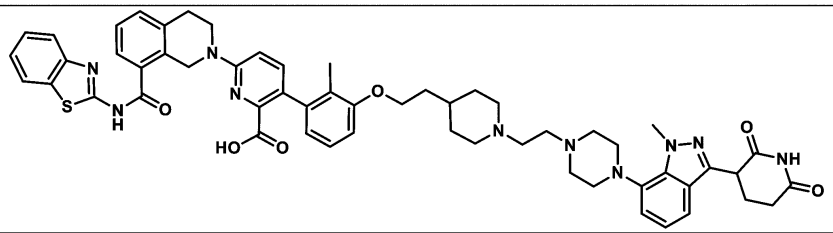
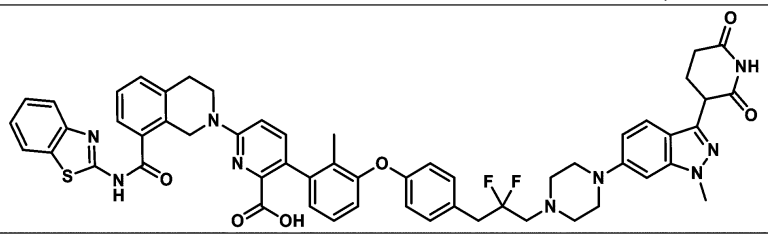
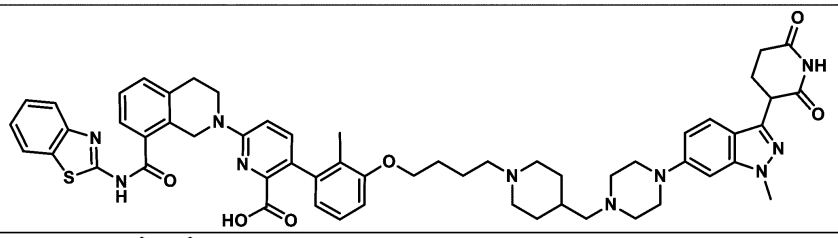
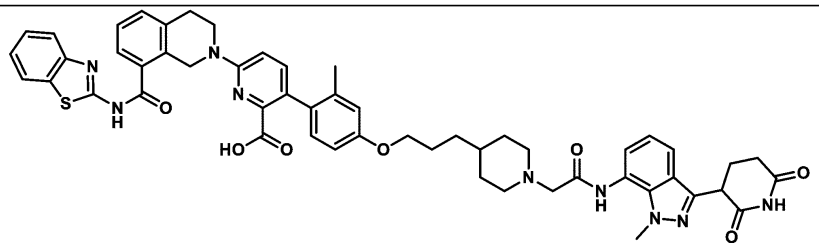
番号	化合物構造
212	
212a	
213	
214	
214a	
215	

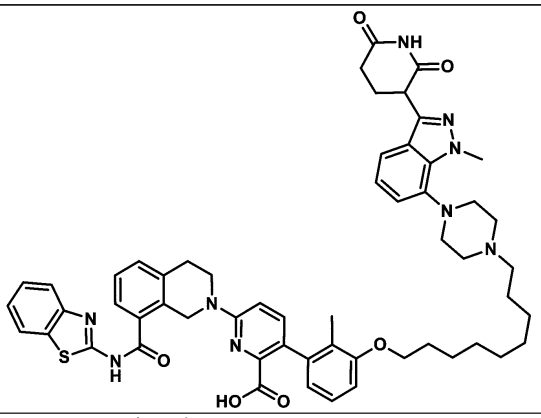
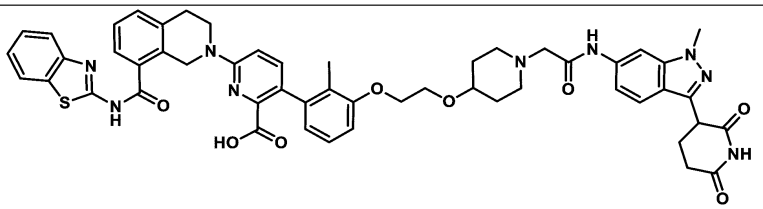
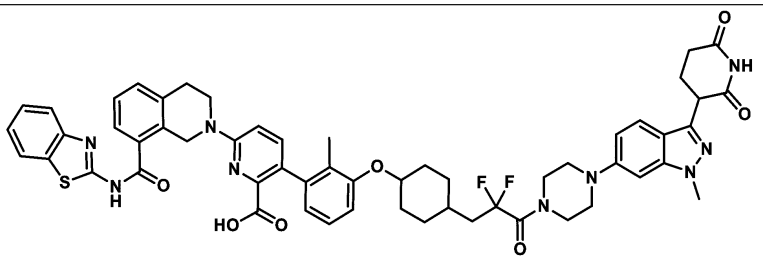
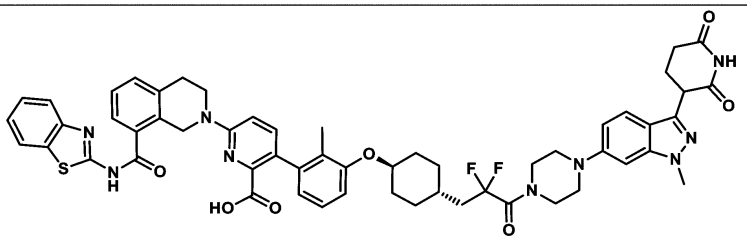
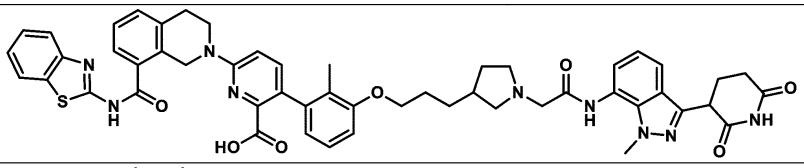
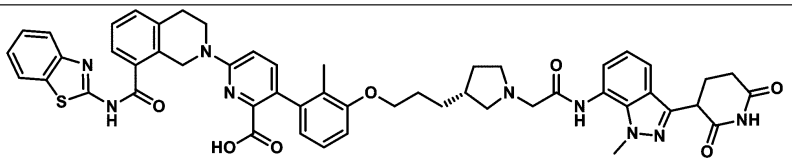
番号	化合物構造
215a	
216	
216a	
216b	
217	
218	
218a	
218b	

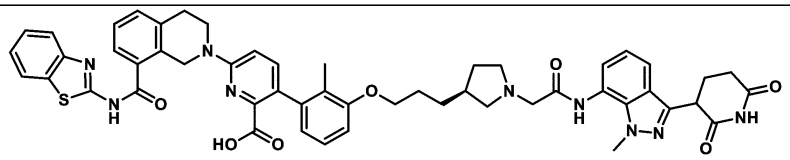
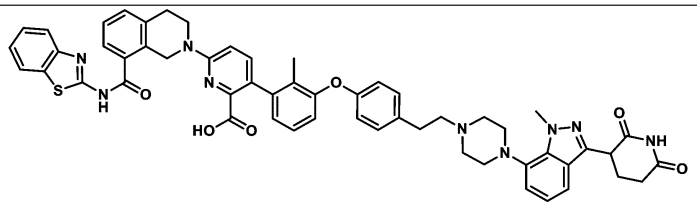
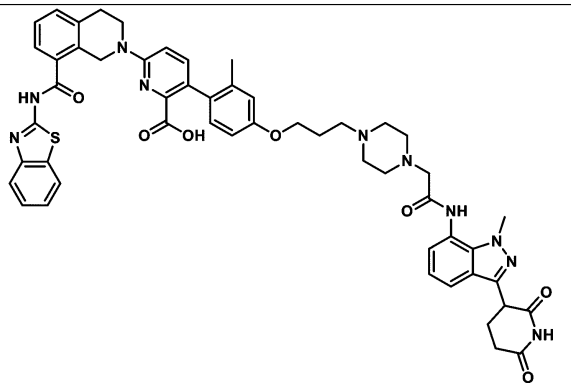
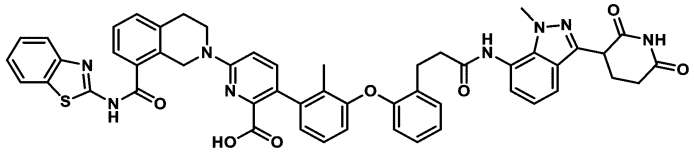
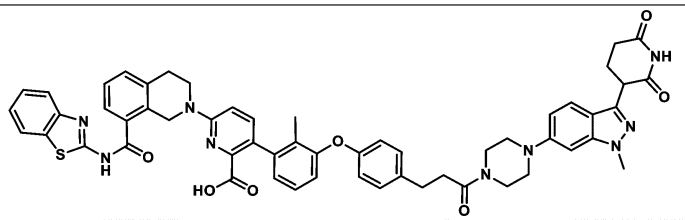
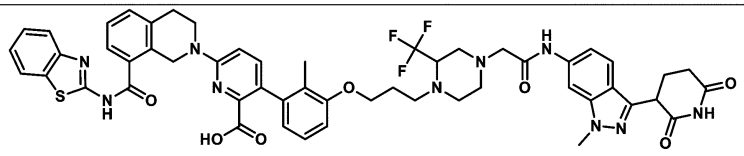
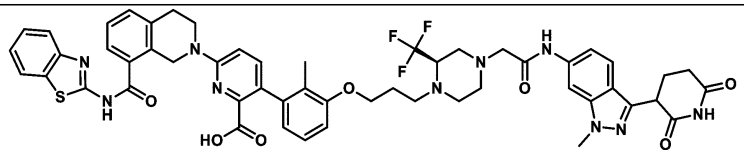
番号	化合物構造
219	
219a	
219b	
220	
221	
222	

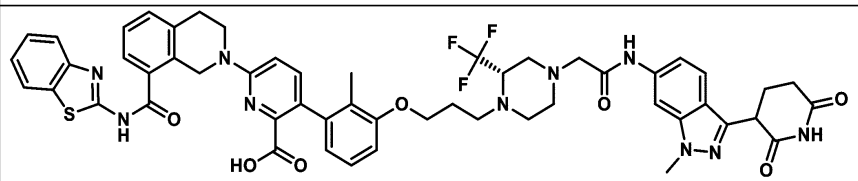
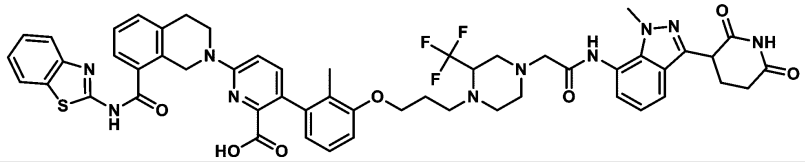
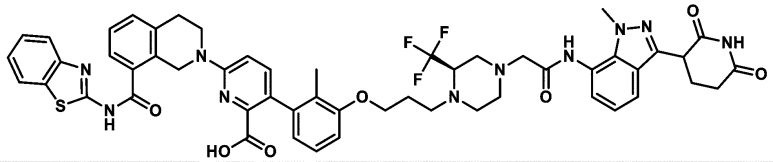
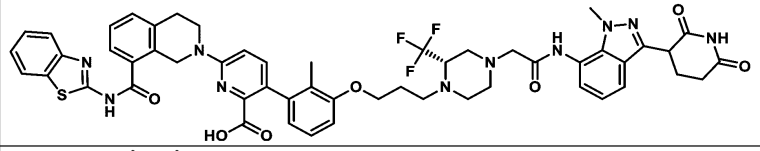
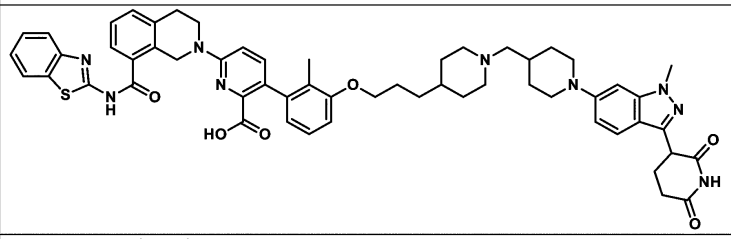
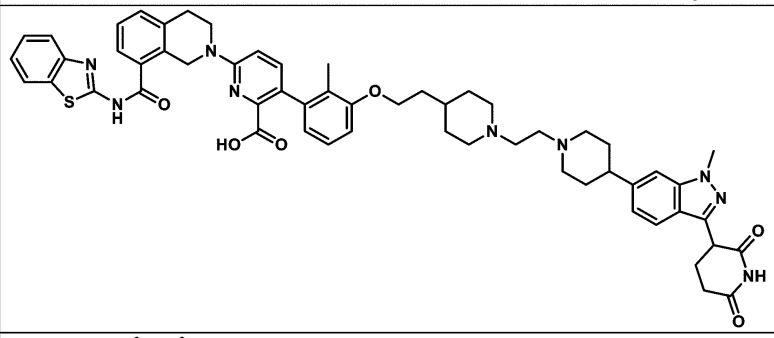
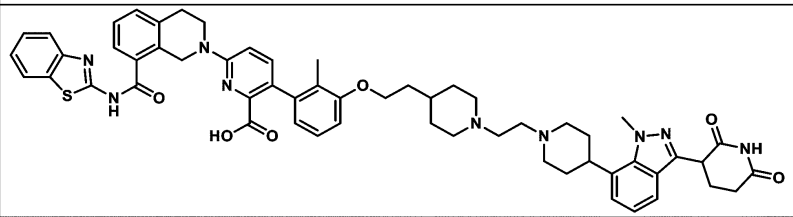
番号	化合物構造
223	
224	
224a	
224b	
225	
226	

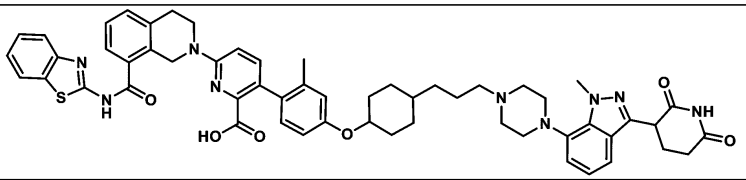
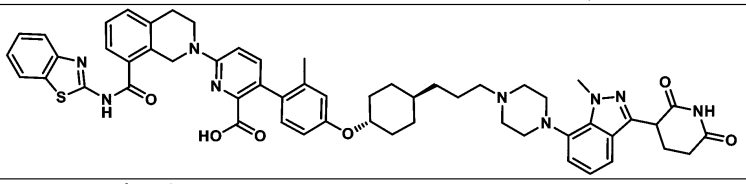
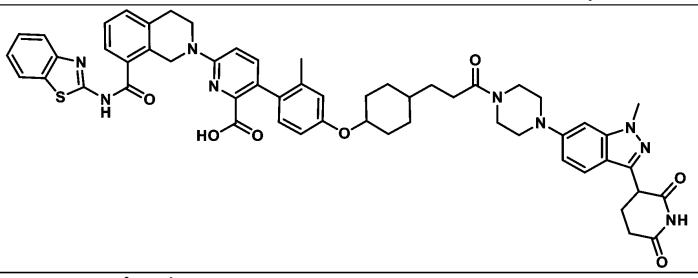
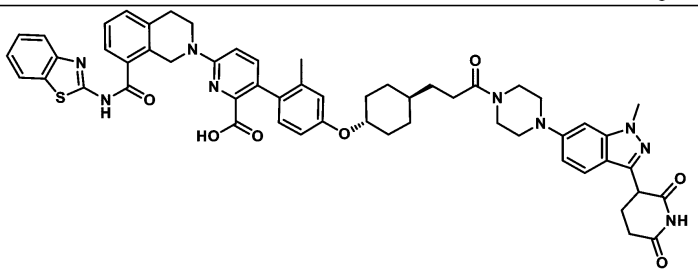
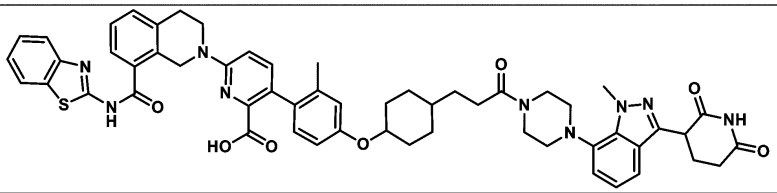
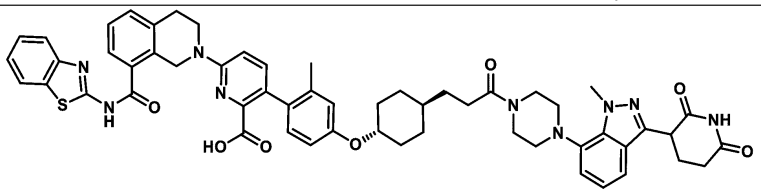
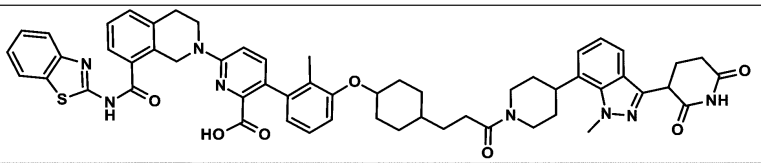
番号	化合物構造
227	
227a	
228	
229	
230	
231	
231a	

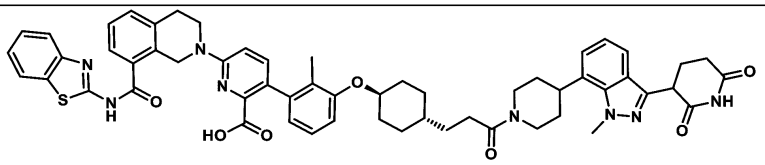
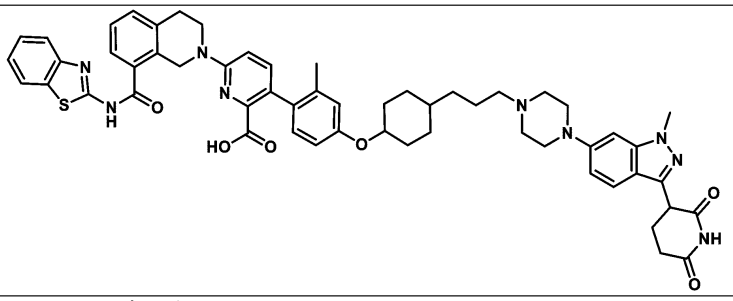
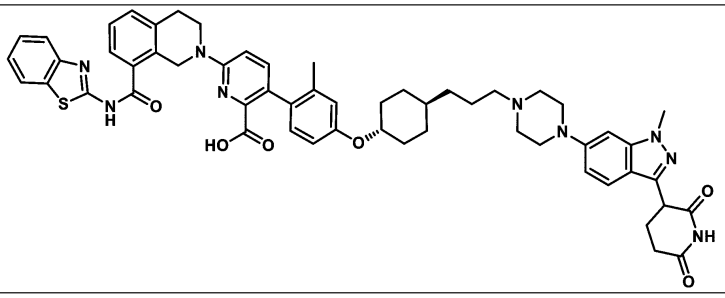
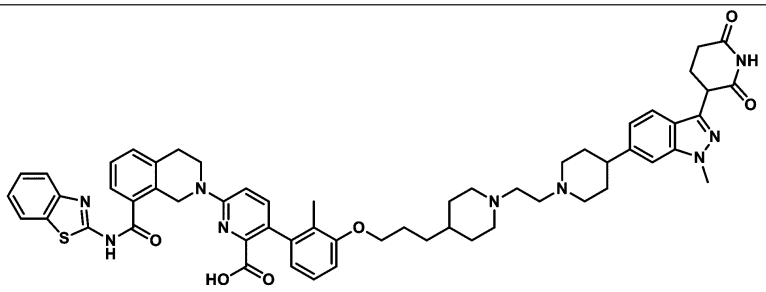
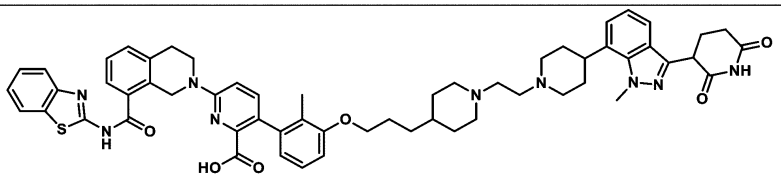
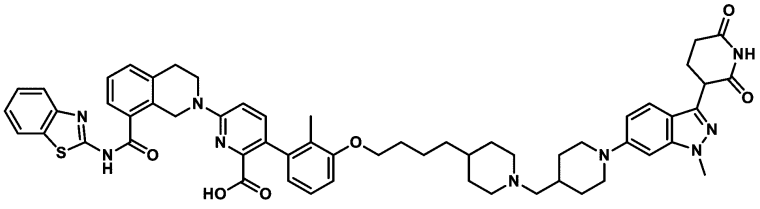
番号	化合物構造
231b	
232	
233	
234	
235	
236	

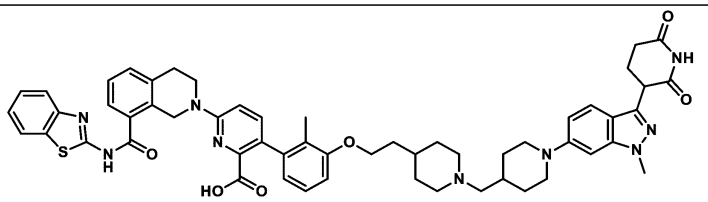
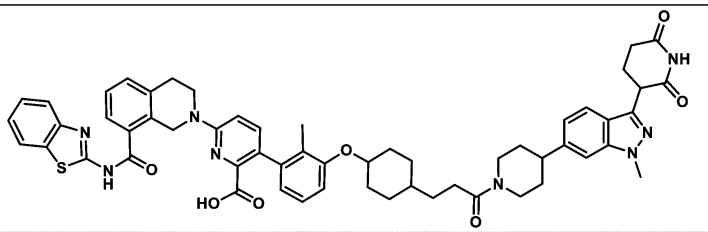
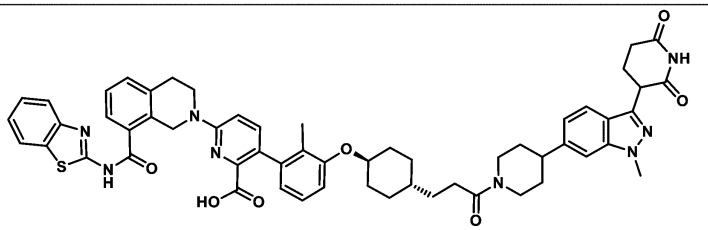
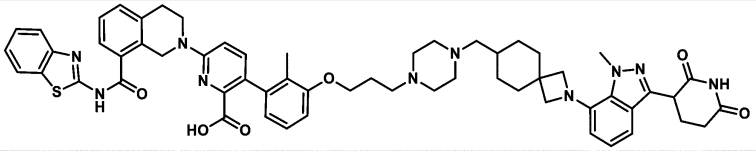
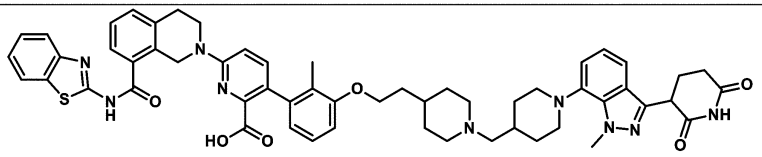
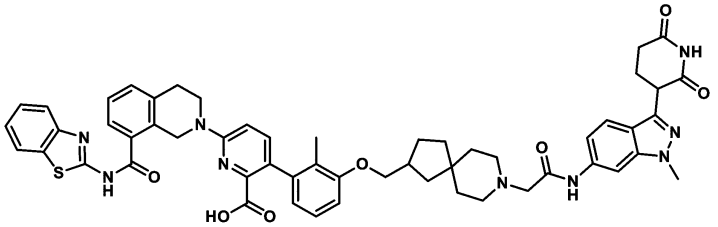
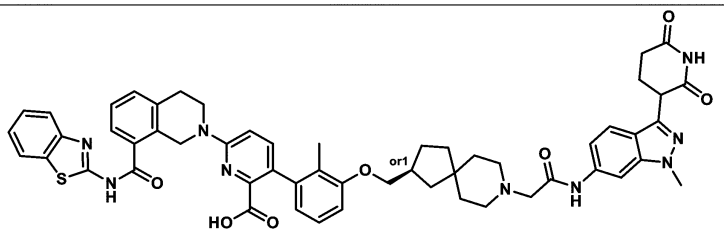
番号	化合物構造
237	
238	
239	
239a	
240	
240a	

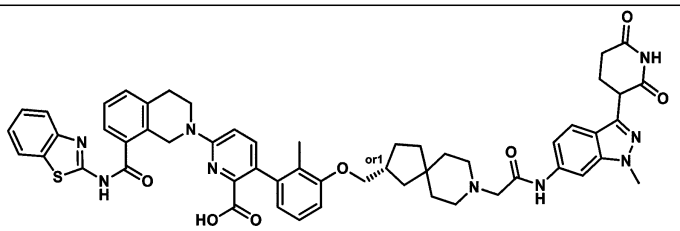
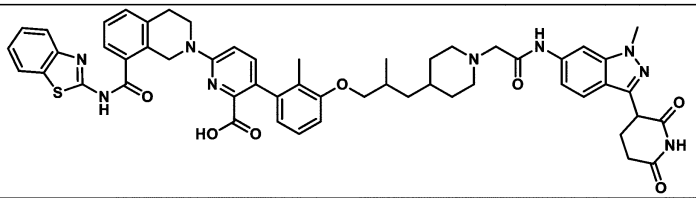
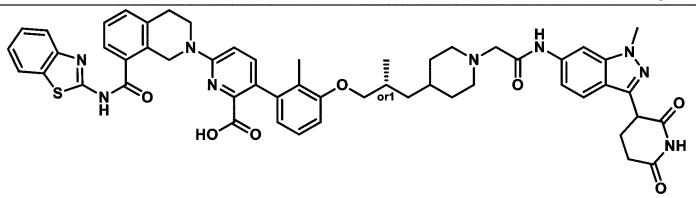
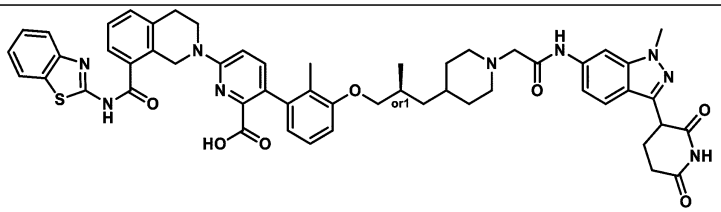
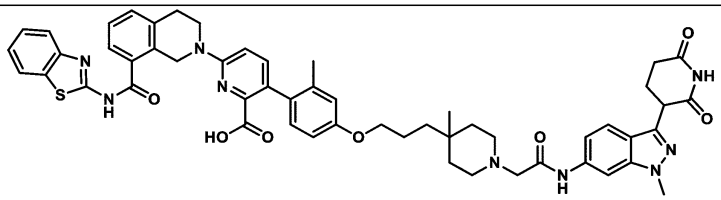
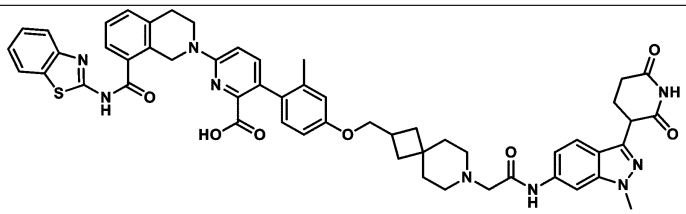
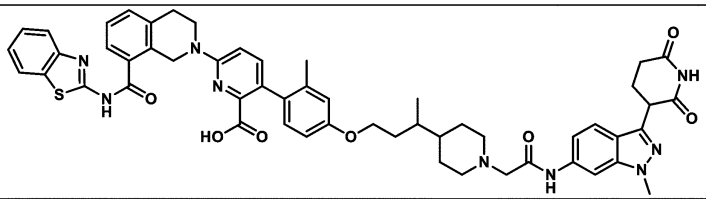
番号	化合物構造
240b	
241	
242	
243	
244	
245	
245a	

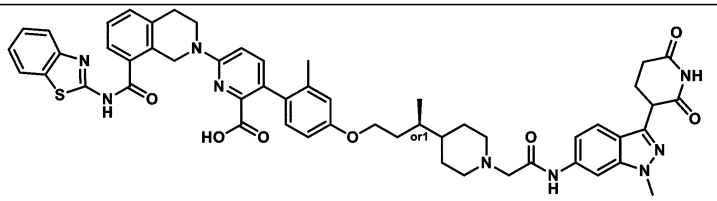
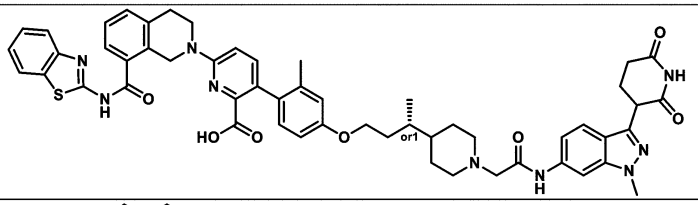
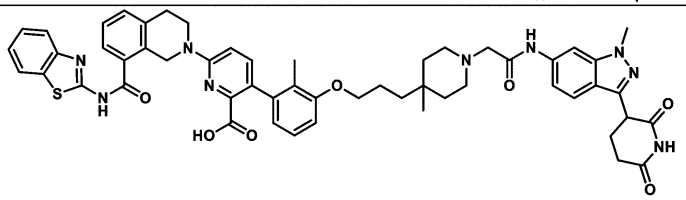
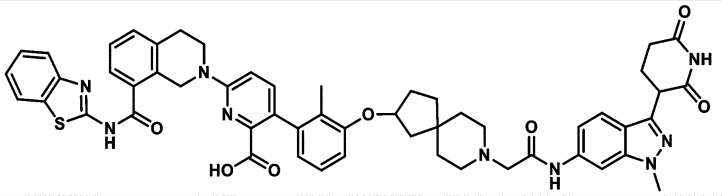
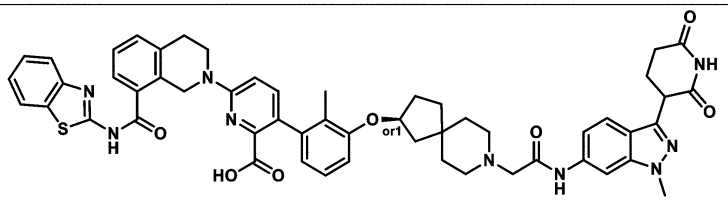
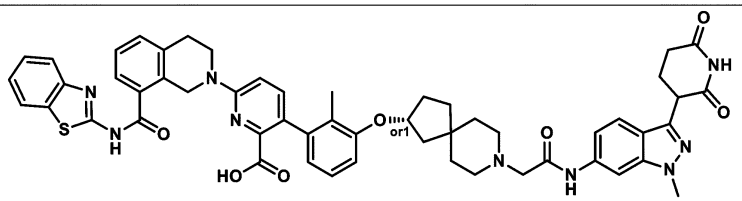
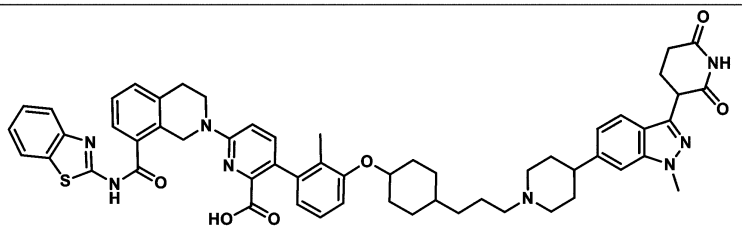
番号	化合物構造
245b	
246	
246a	
246b	
247	
248	
249	

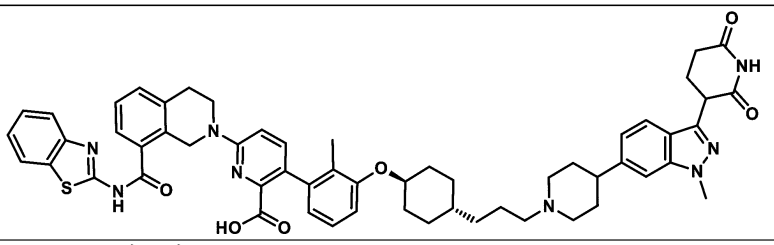
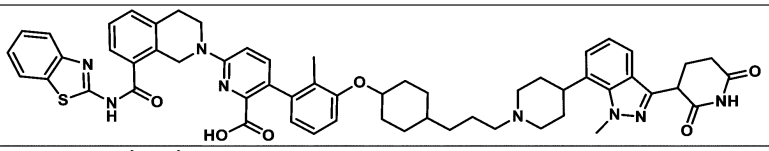
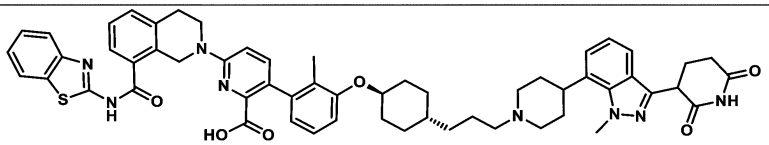
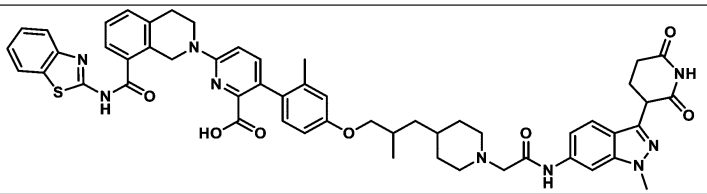
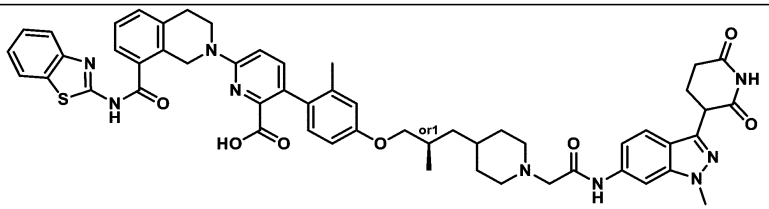
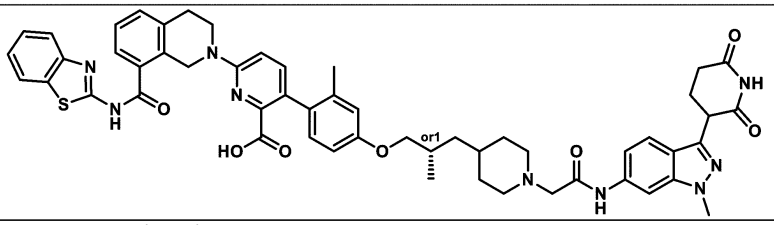
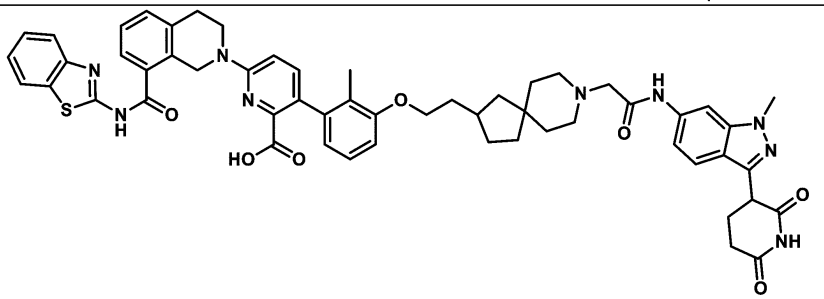
番号	化合物構造
250	
250a	
251	
251a	
252	
252a	
253	

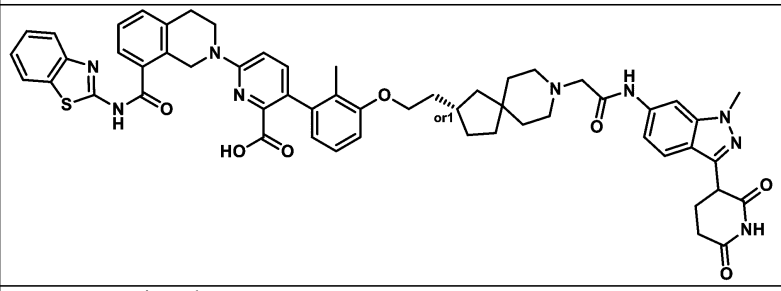
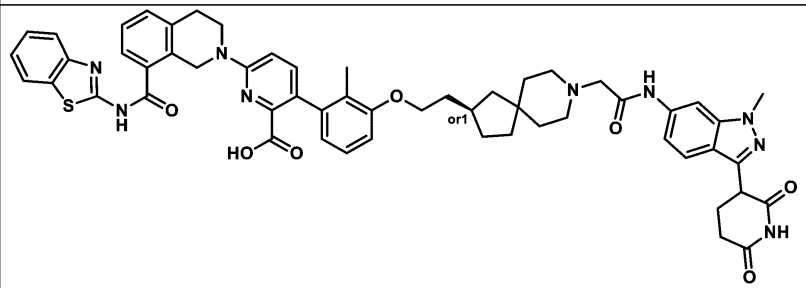
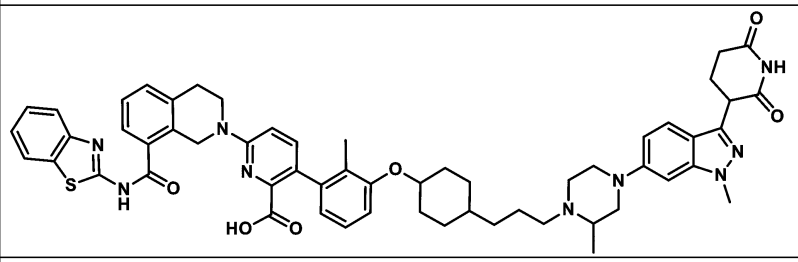
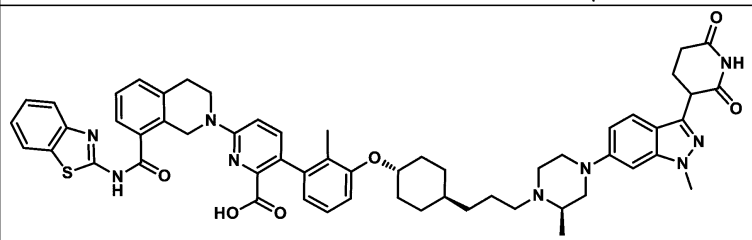
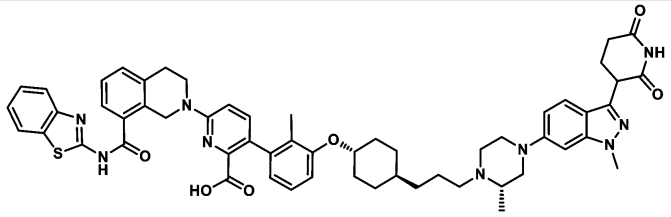
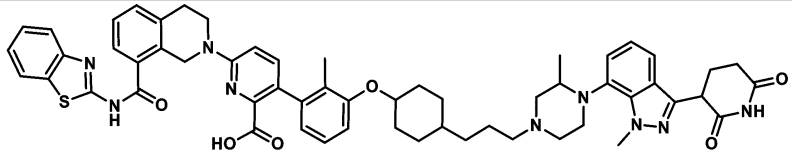
番号	化合物構造
253a	
254	
254a	
255	
256	
257	

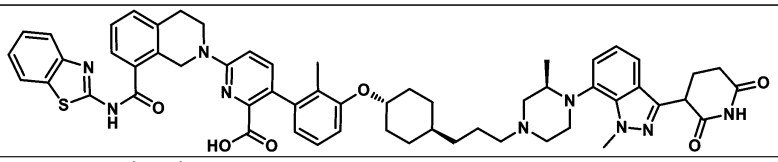
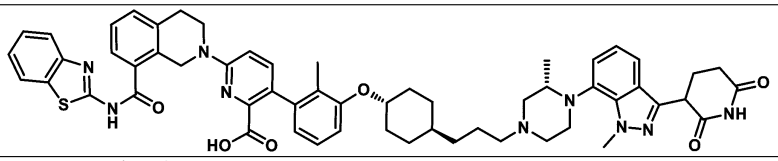
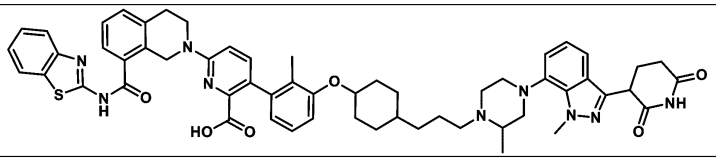
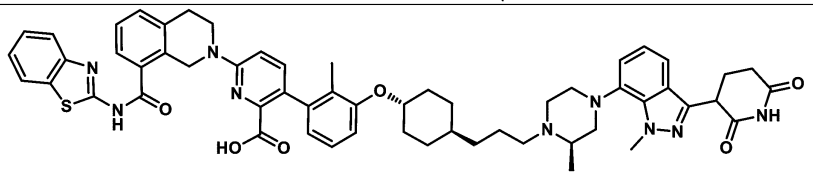
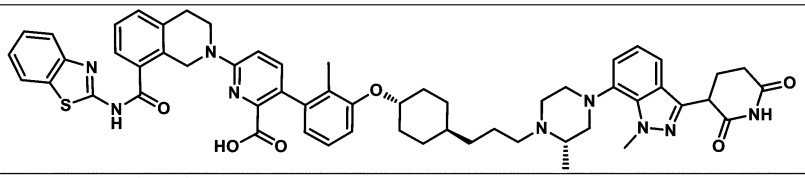
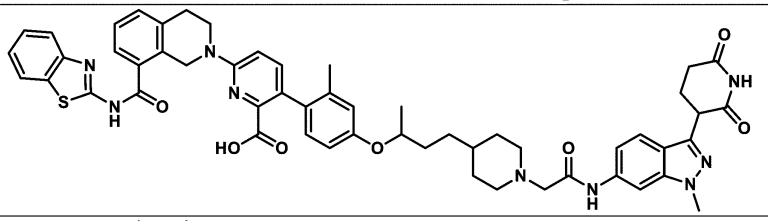
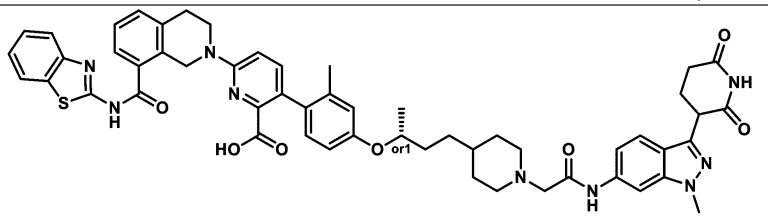
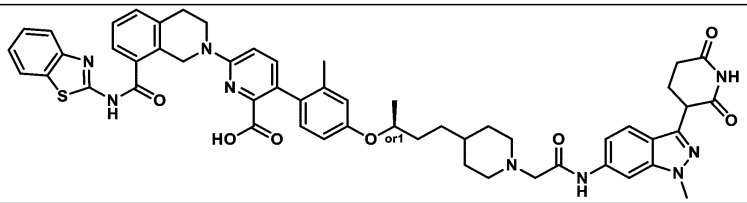
番号	化合物構造
258	
259	
259a	
260	
261	
262	
262a	

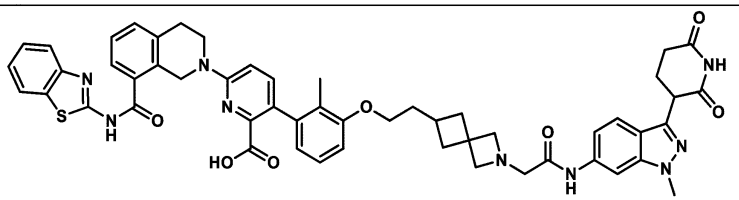
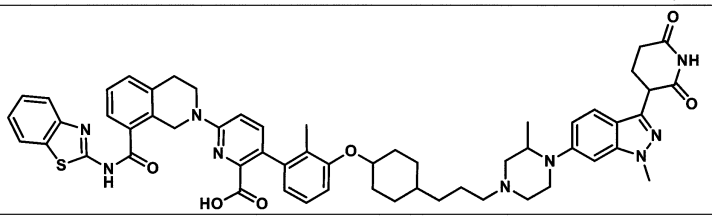
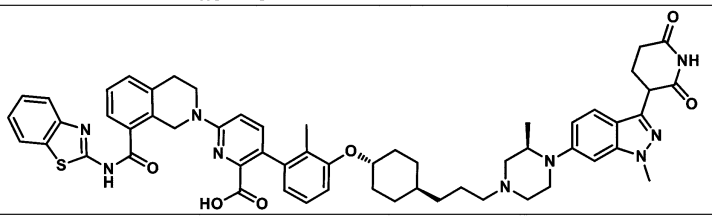
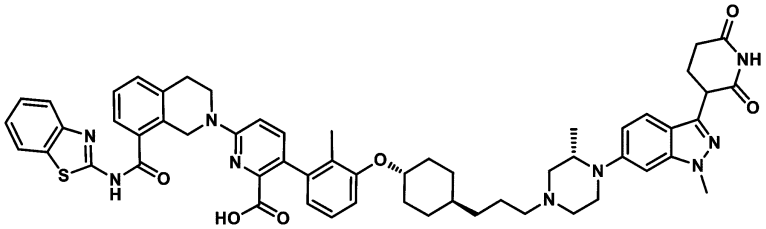
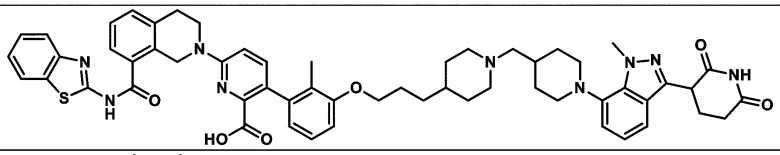
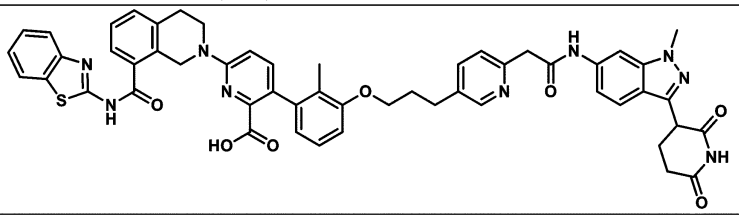
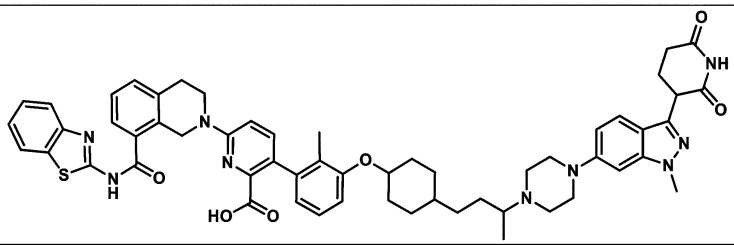
番号	化合物構造
262b	
263	
263a	
263b	
264	
265	
266	

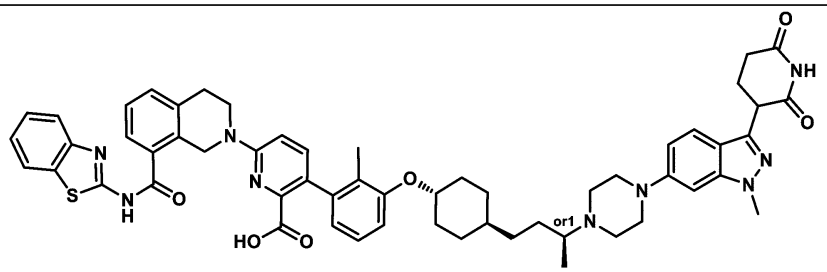
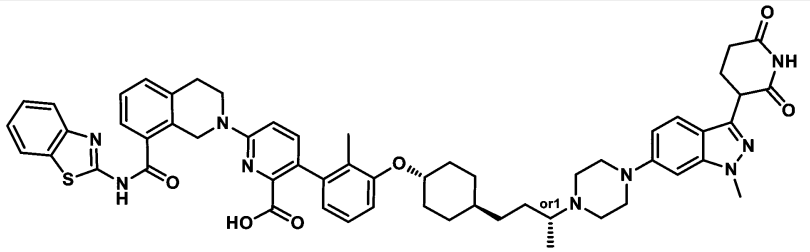
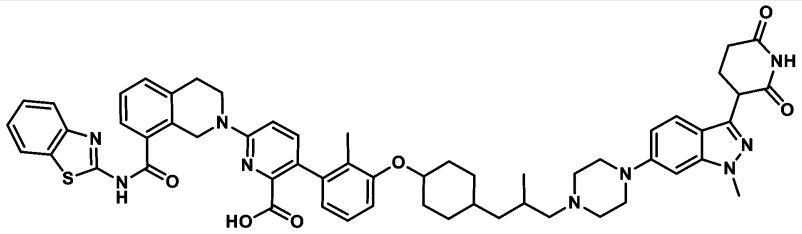
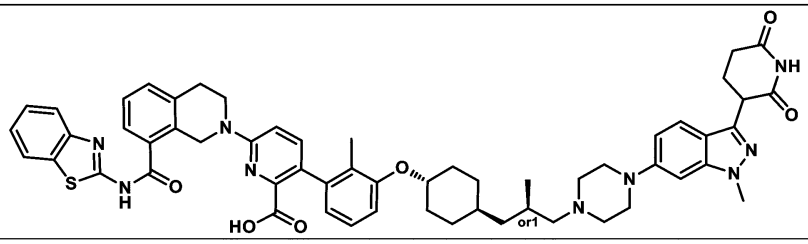
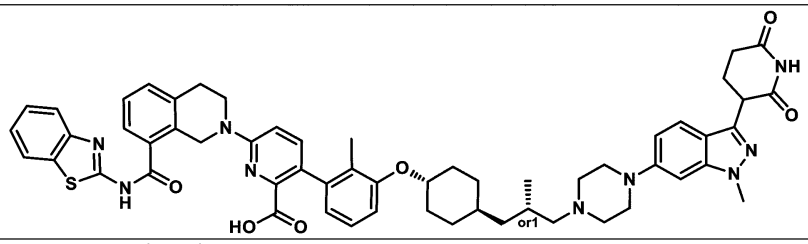
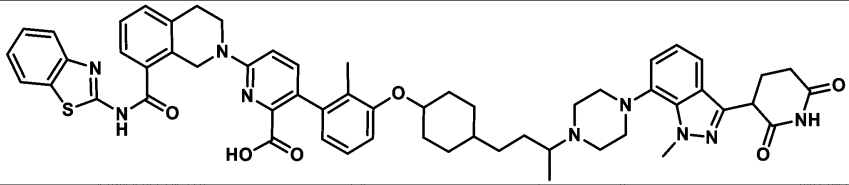
番号	化合物構造
266a	
266b	
267	
268	
268a	
268b	
269	

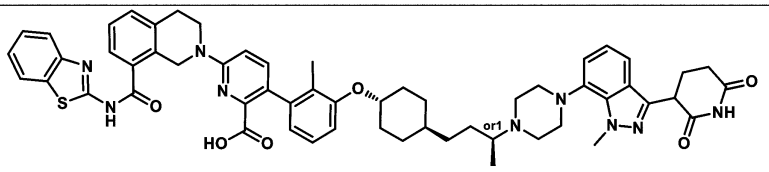
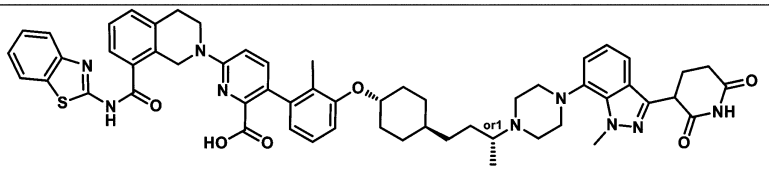
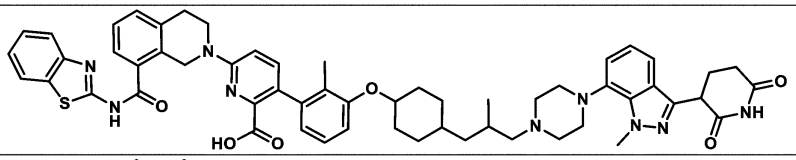
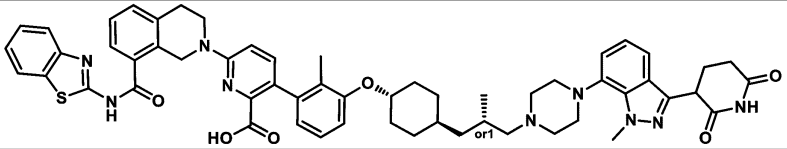
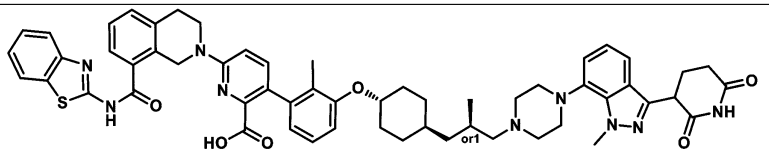
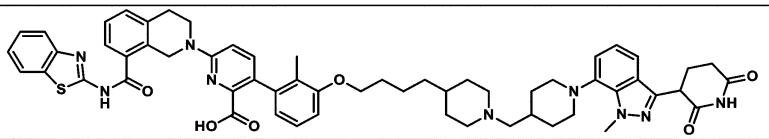
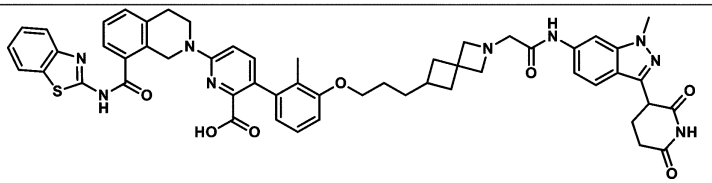
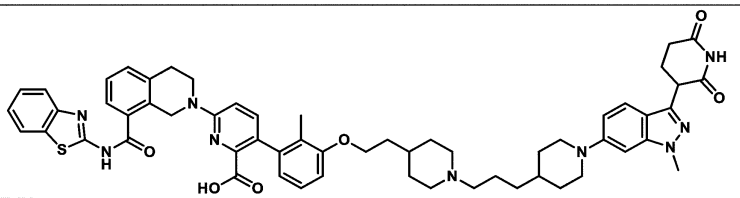
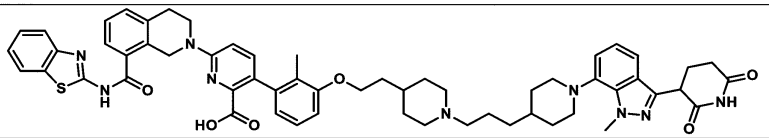
番号	化合物構造
269a	
270	
270a	
271	
271a	
271b	
272	

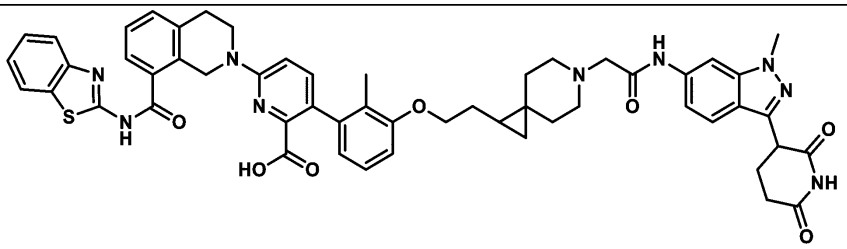
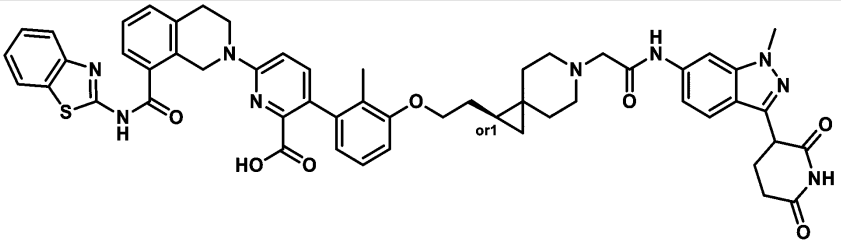
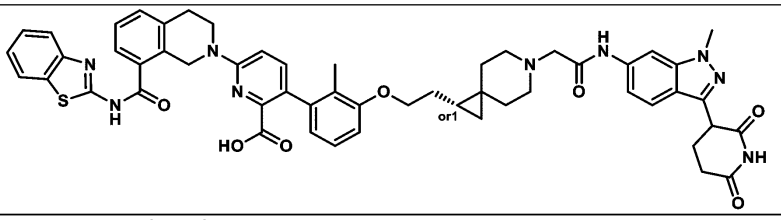
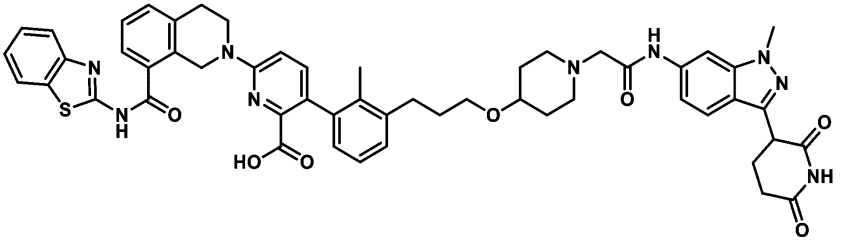
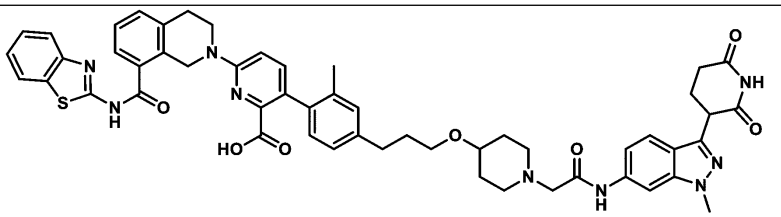
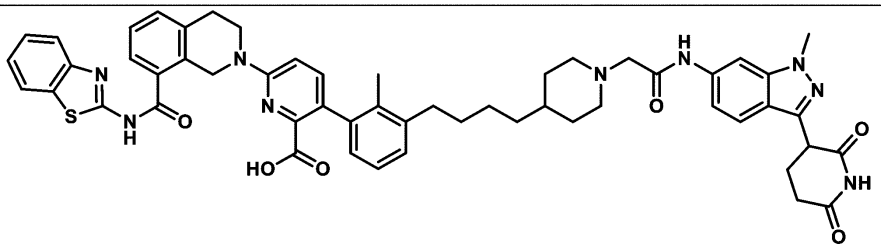
番号	化合物構造
272a	
272b	
273	
273a	
273b	
274	

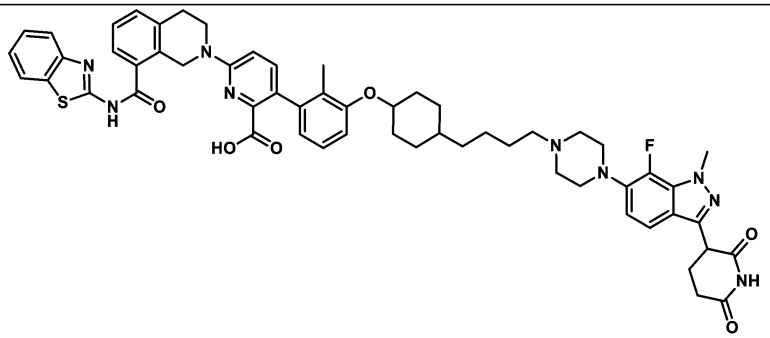
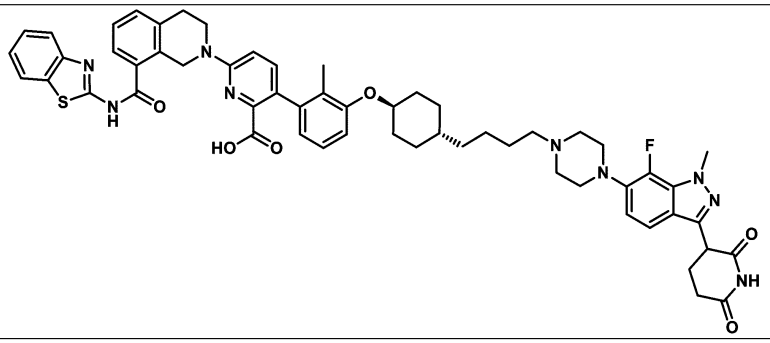
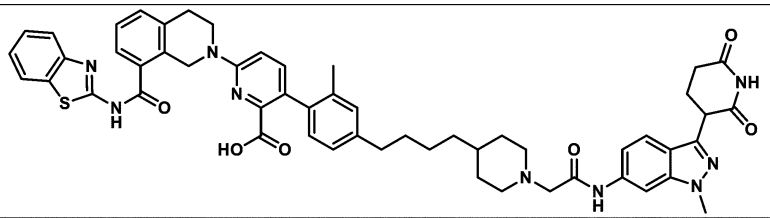
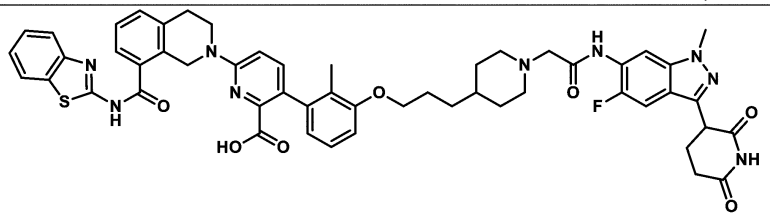
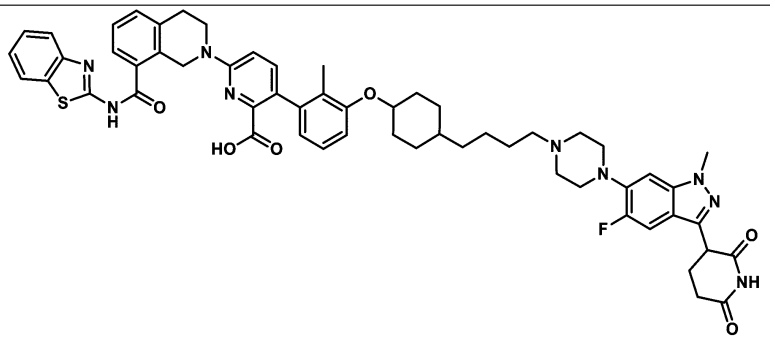
番号	化合物構造
274a	
274b	
275	
275a	
275b	
276	
276a	
276b	

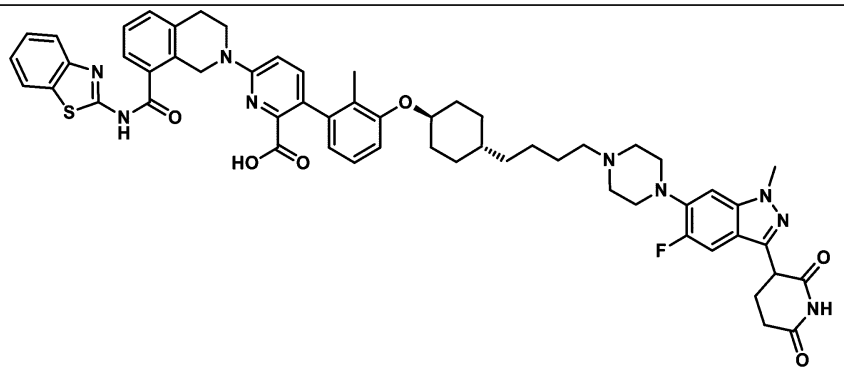
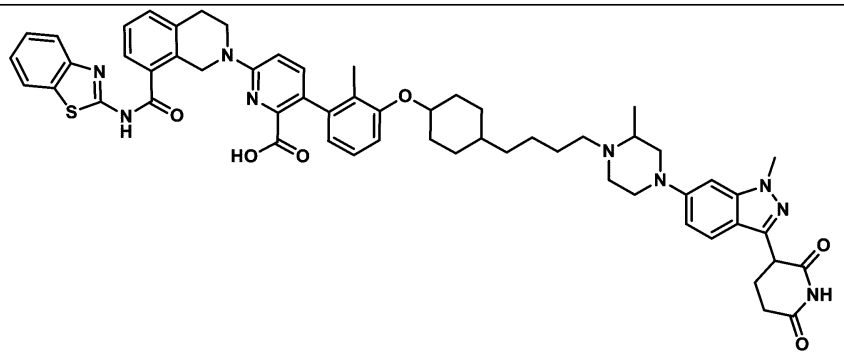
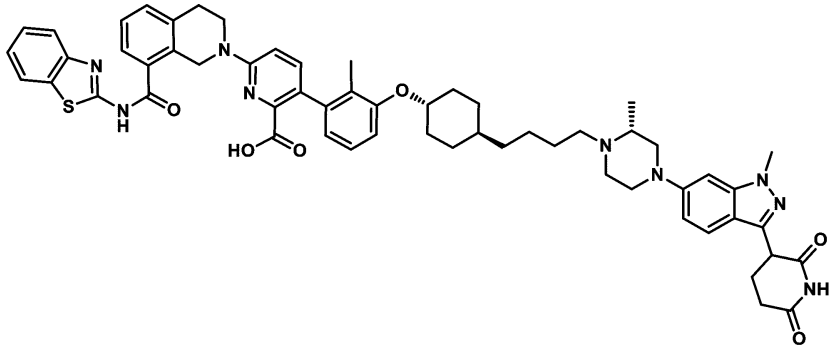
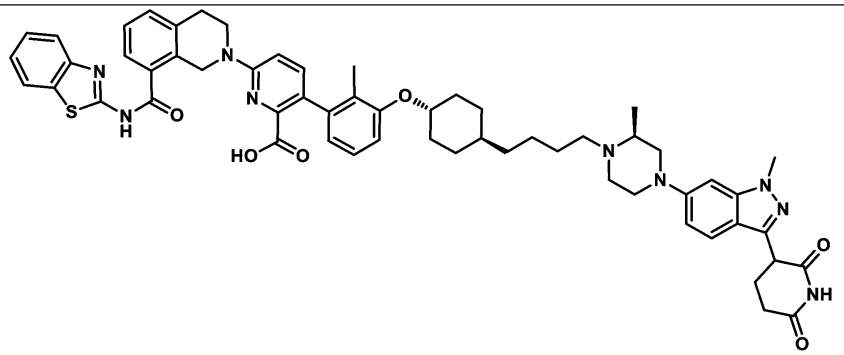
番号	化合物構造
277	
278	
278a	
278b	
279	
280	
281	

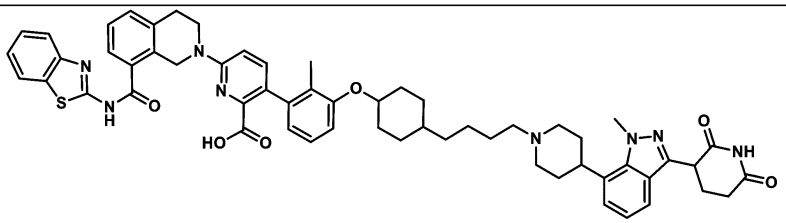
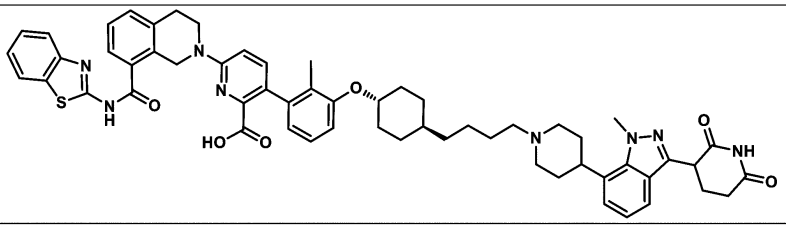
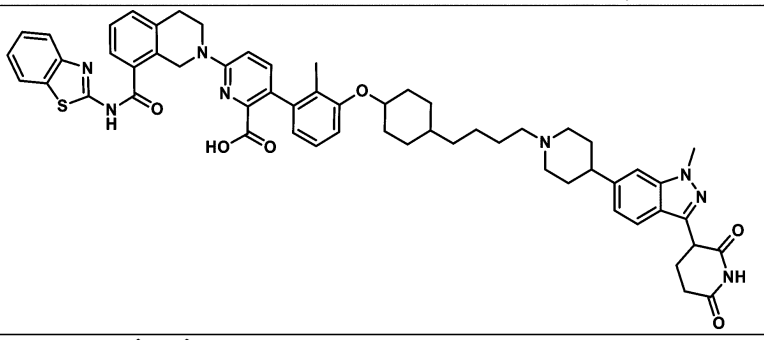
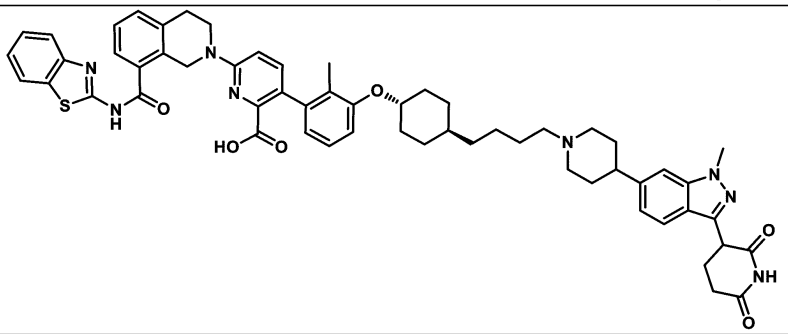
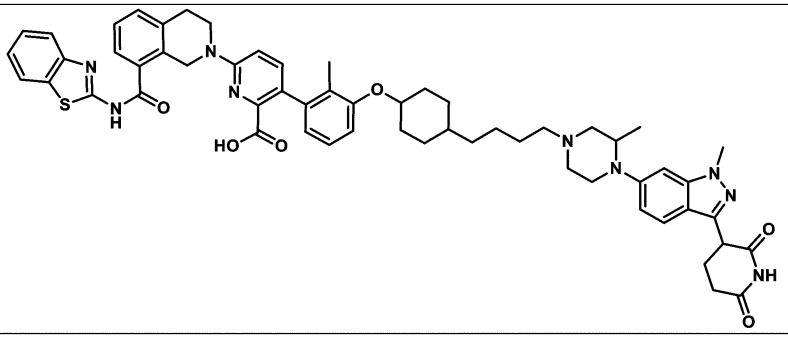
番号	化合物構造
281a	
281b	
282	
282a	
282b	
283	

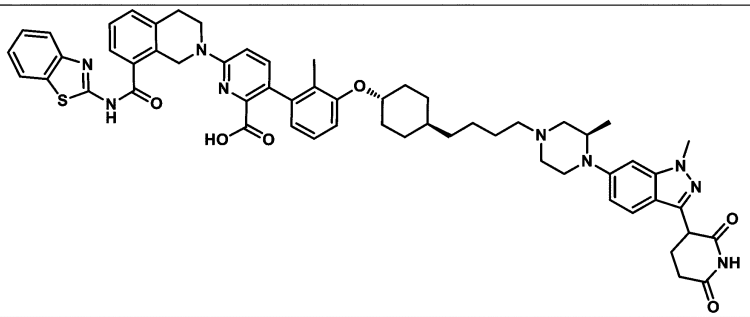
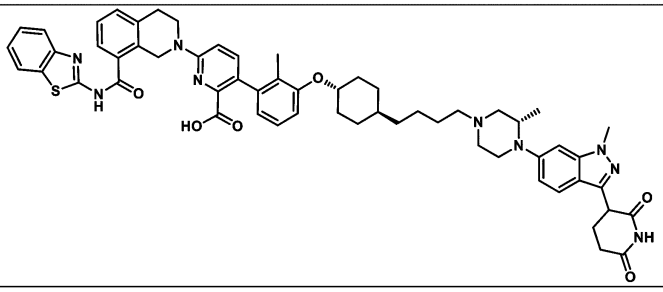
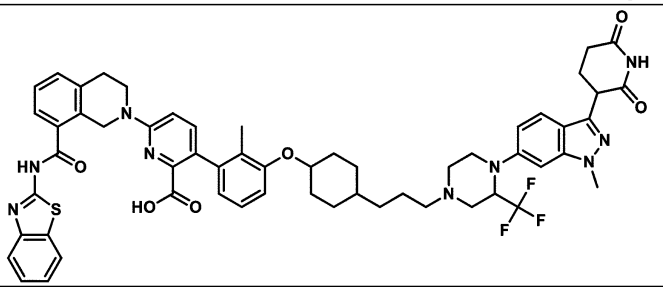
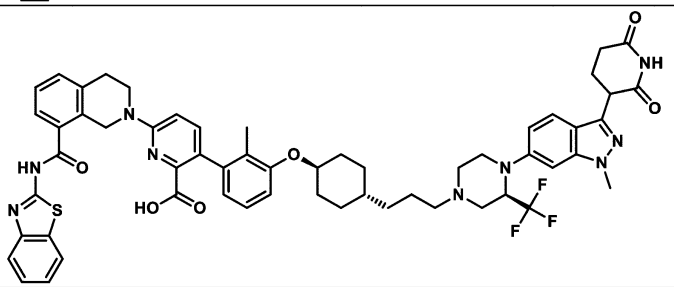
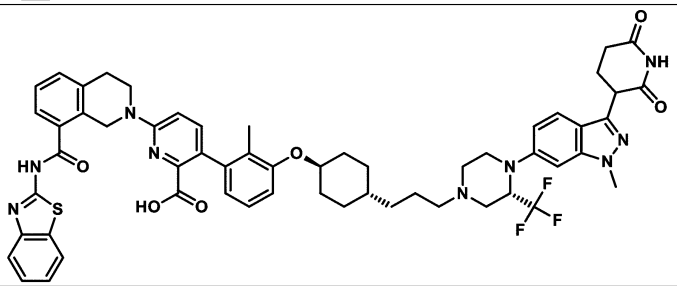
番号	化合物構造
283a	
283b	
284	
284a	
284b	
285	
286	
287	
288	

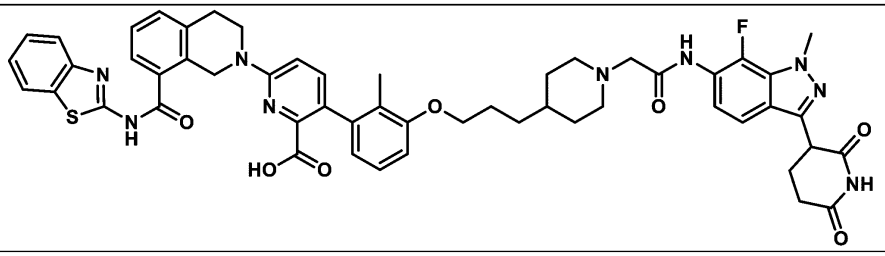
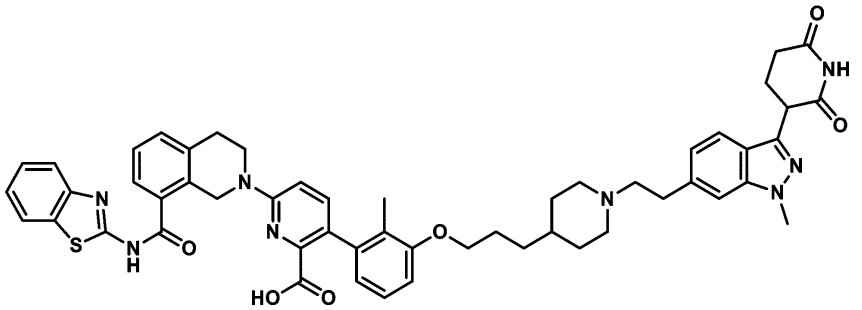
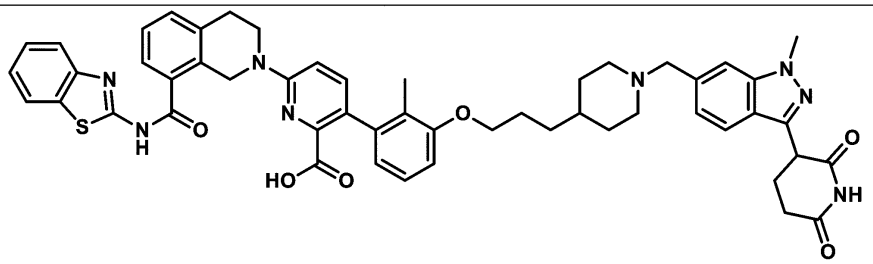
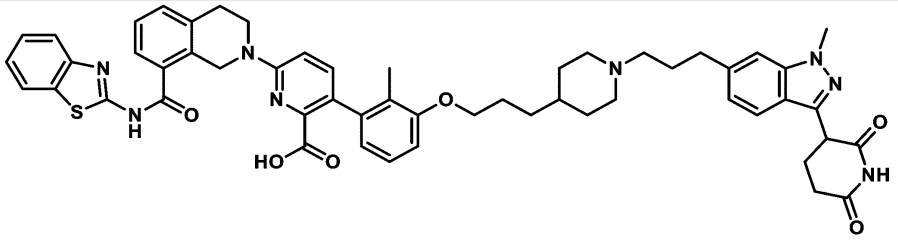
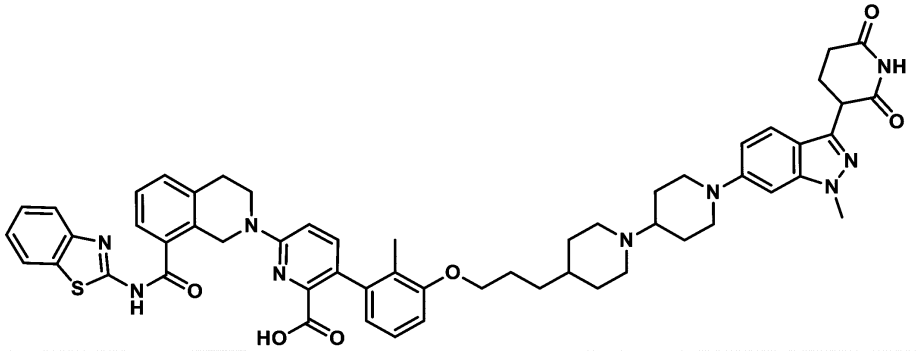
番号	化合物構造
289	
289a	
289b	
290	
291	
292	

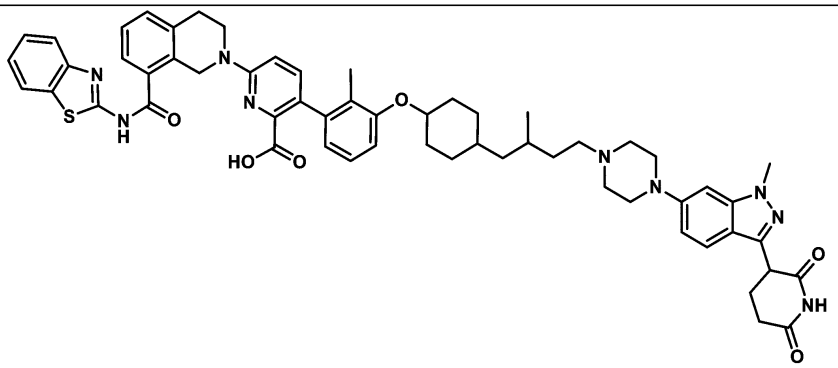
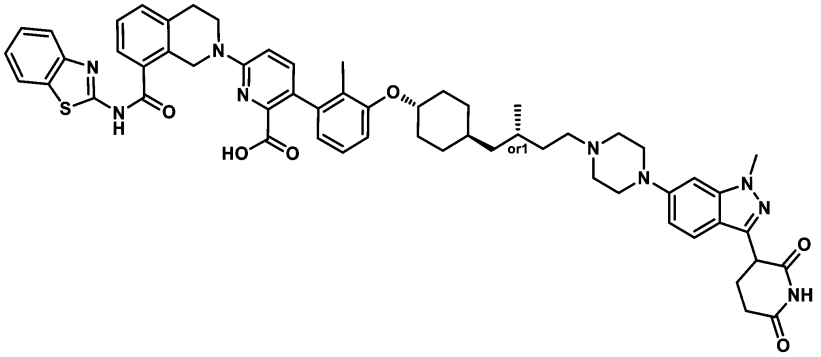
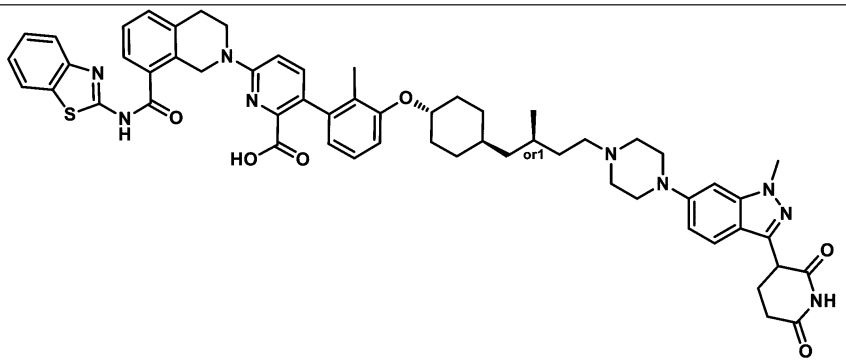
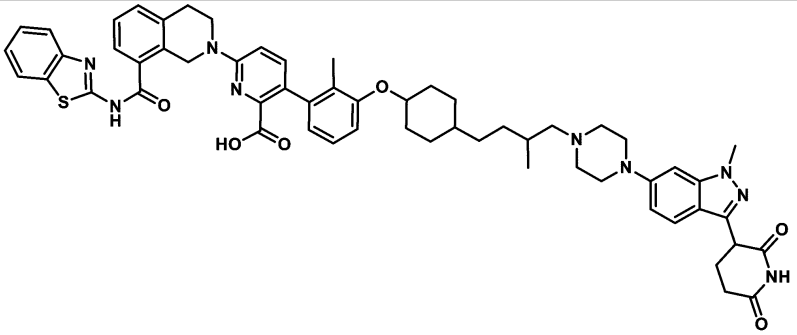
番号	化合物構造
293	
293a	
294	
295	
296	

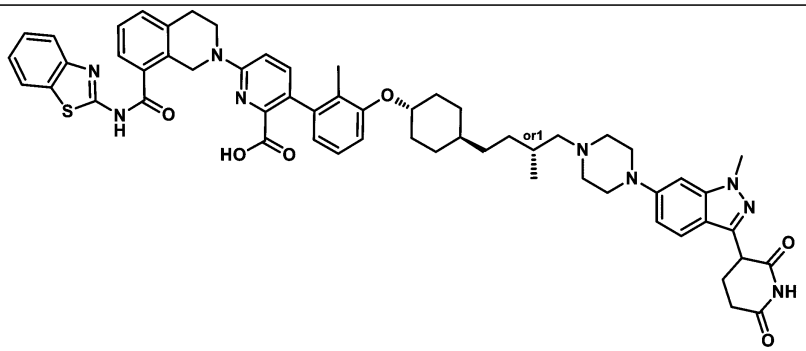
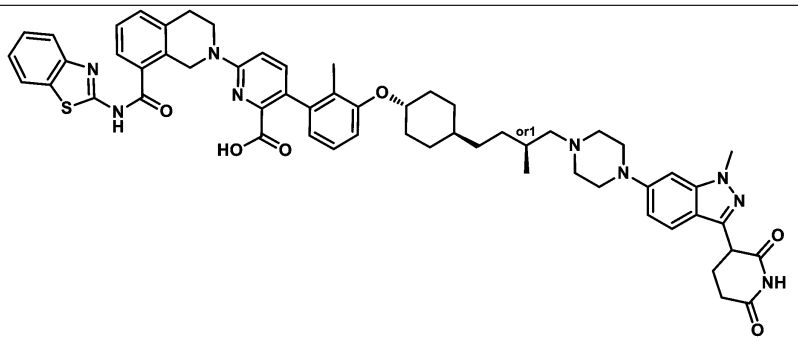
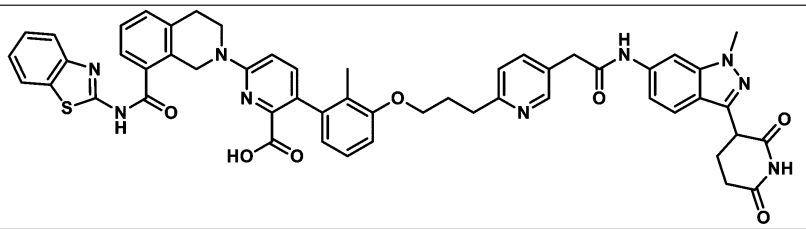
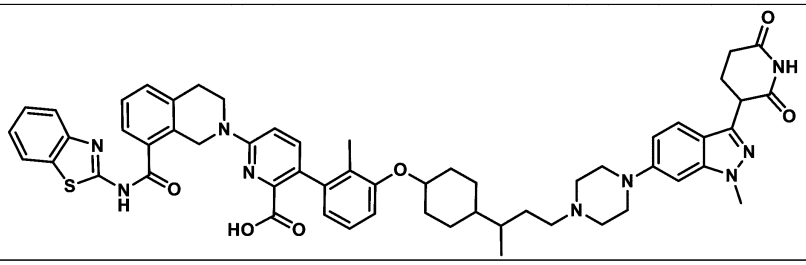
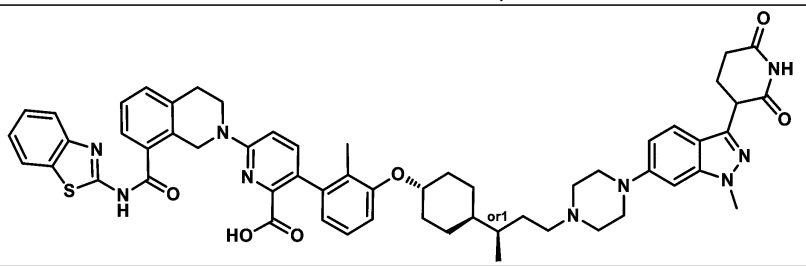
番号	化合物構造
296a	
297	
297a	
297b	

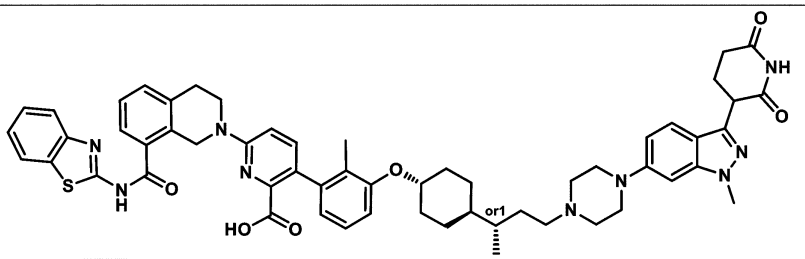
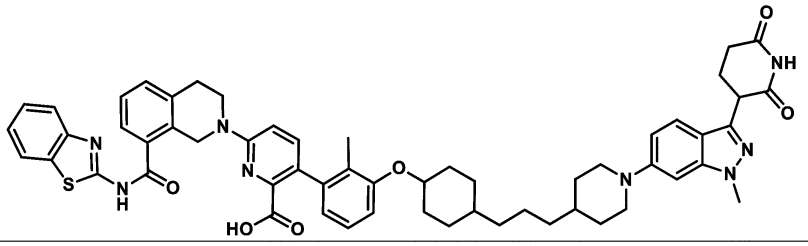
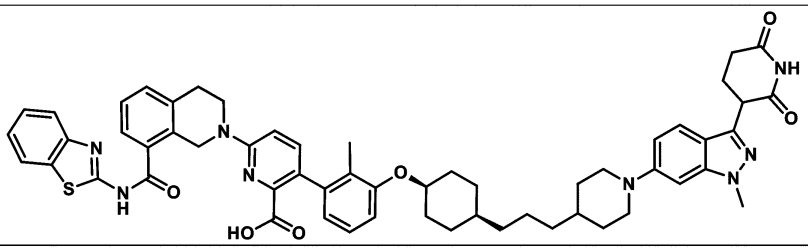
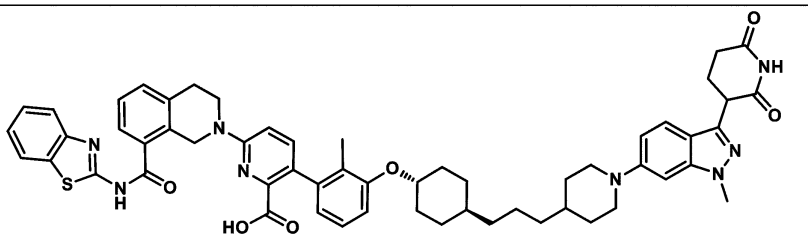
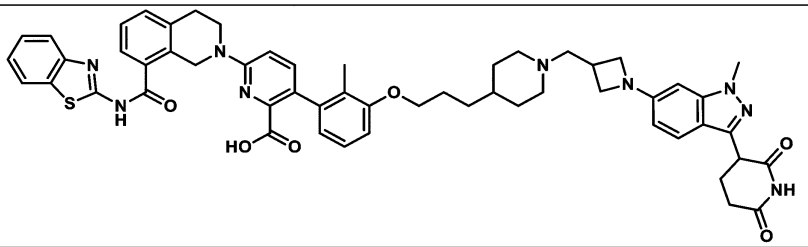
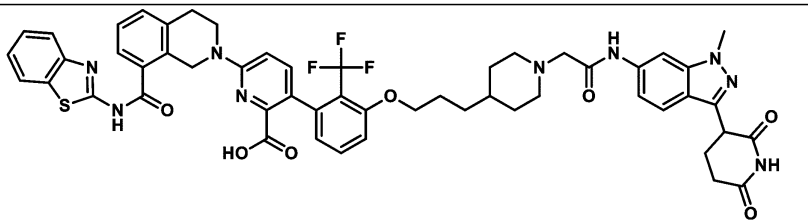
番号	化合物構造
298	
298a	
299	
299a	
300	

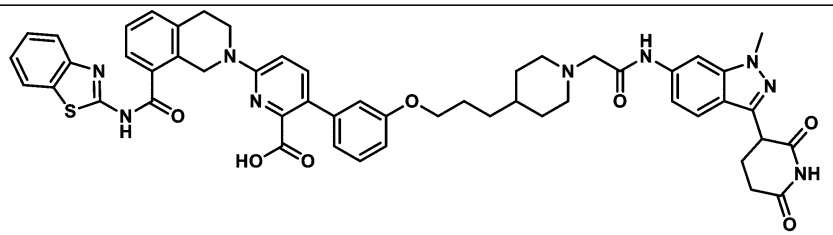
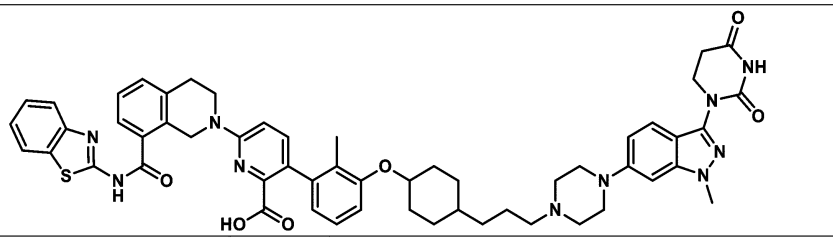
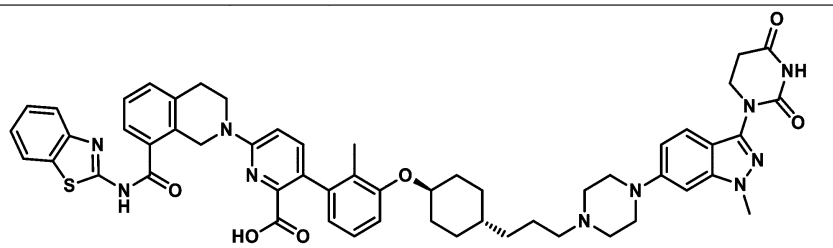
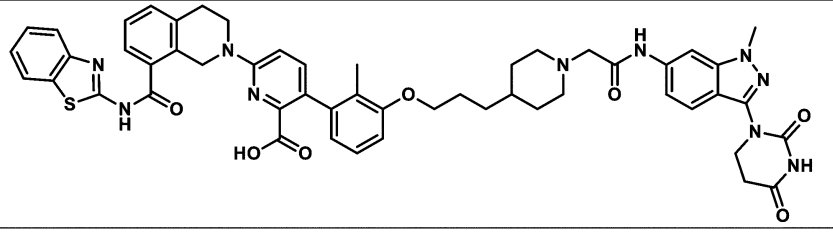
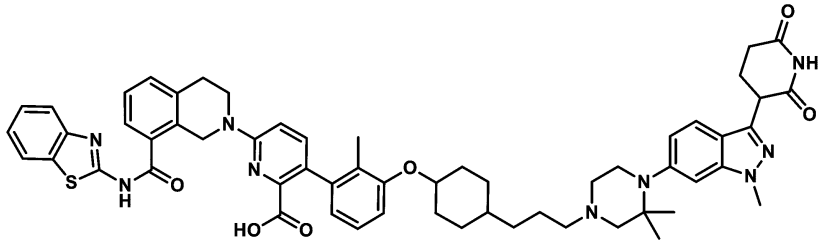
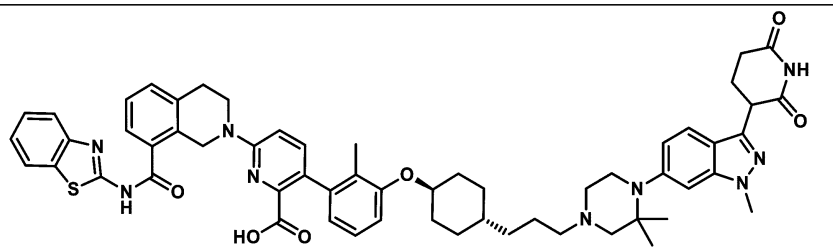
番号	化合物構造
300a	
300b	
301	
301a	
301b	

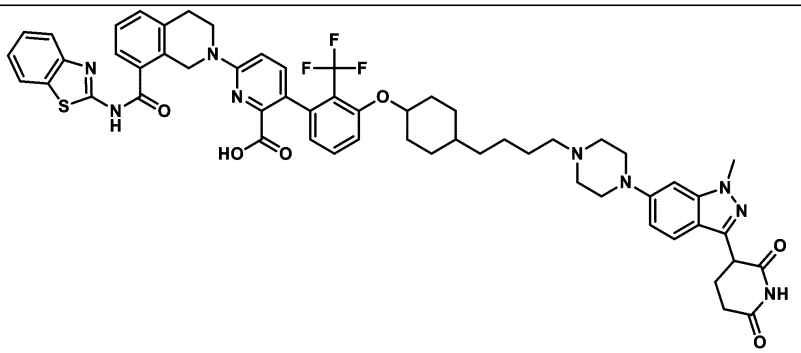
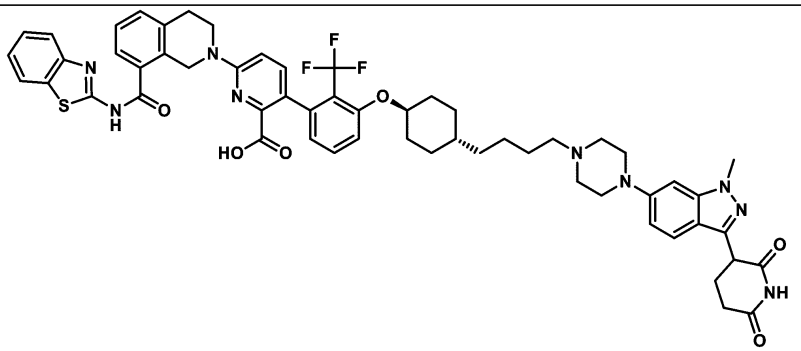
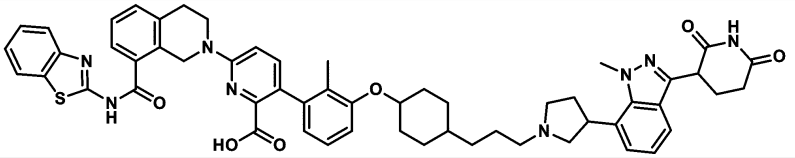
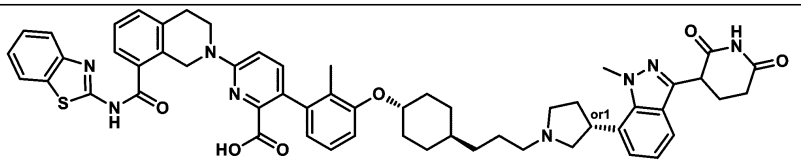
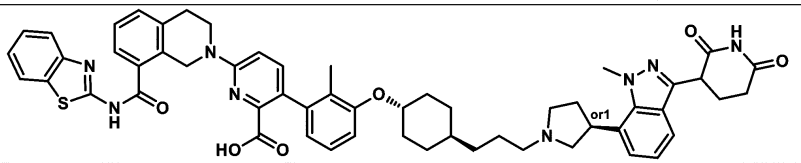
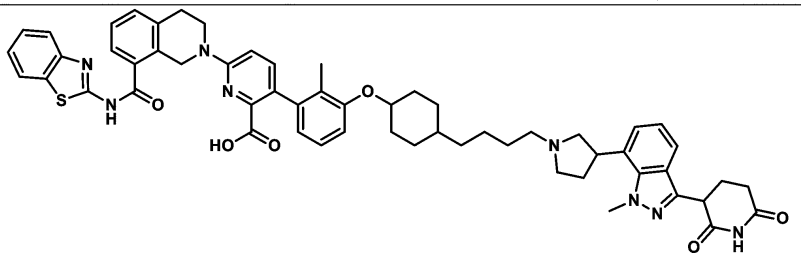
番号	化合物構造
302	
303	
304	
305	
306	

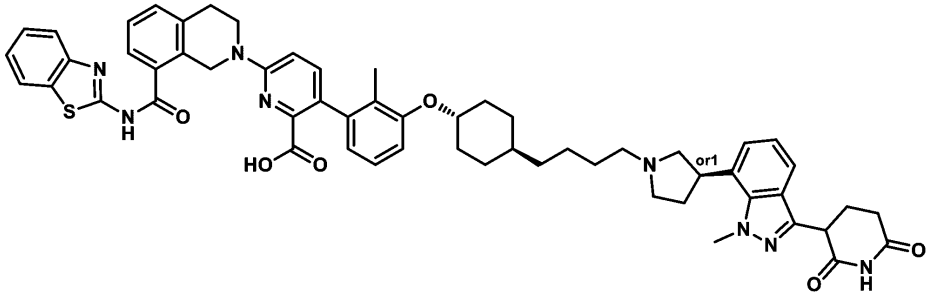
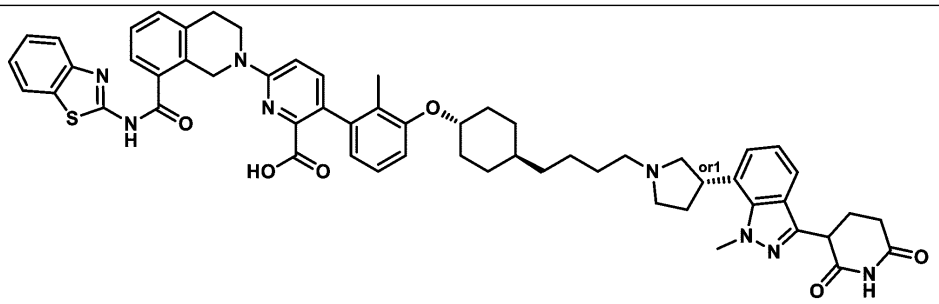
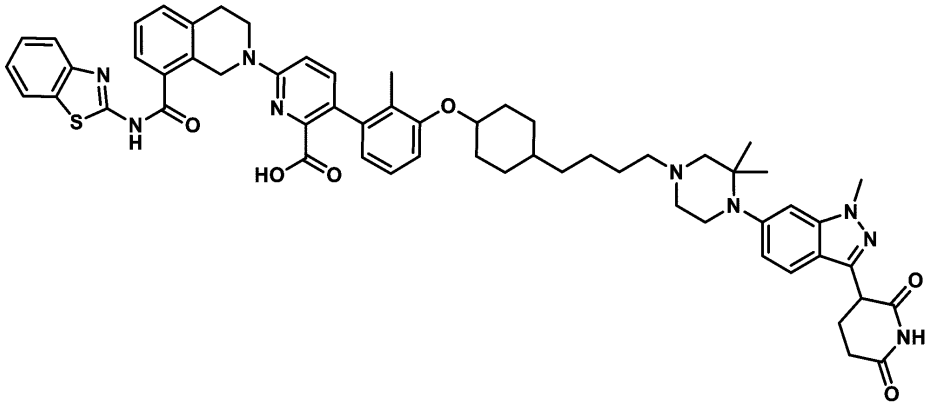
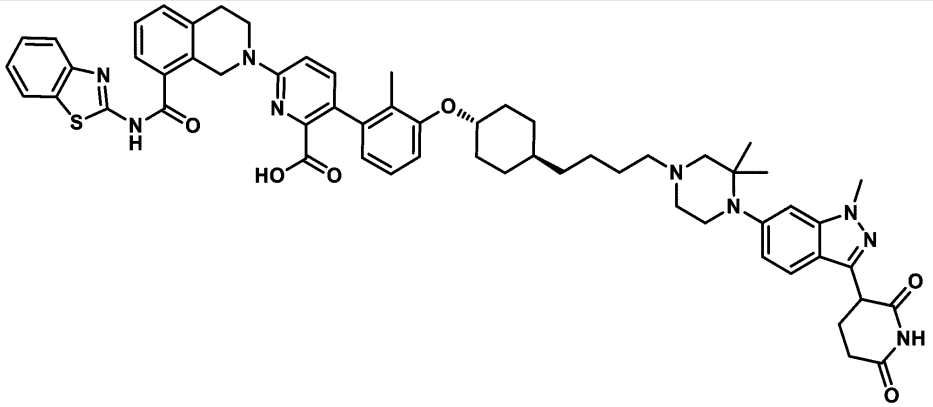
番号	化合物構造
307	
307a	
307b	
308	

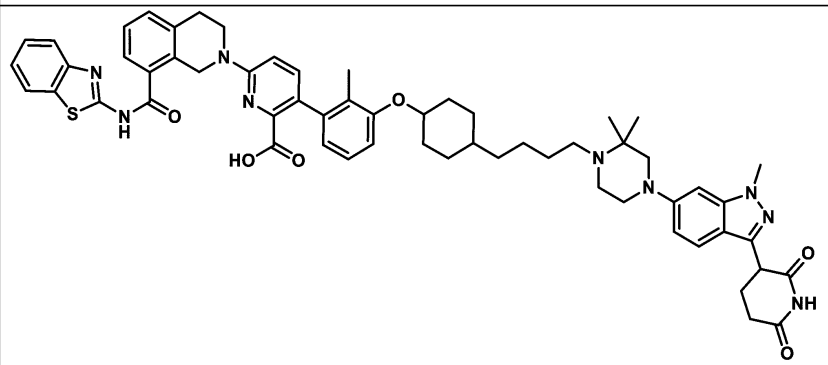
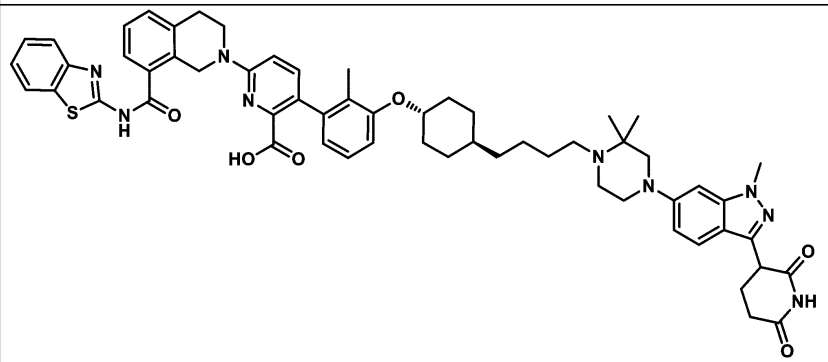
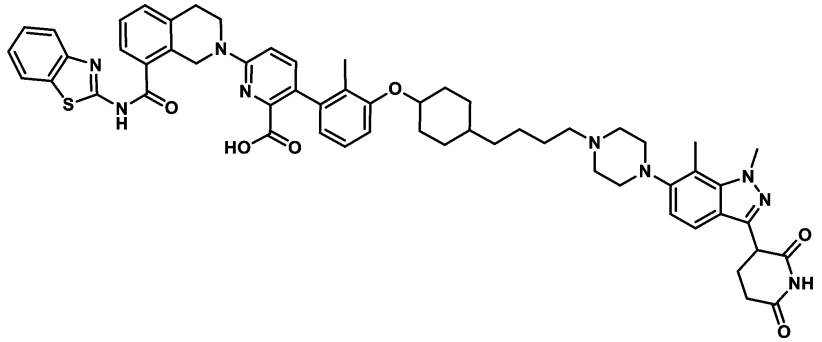
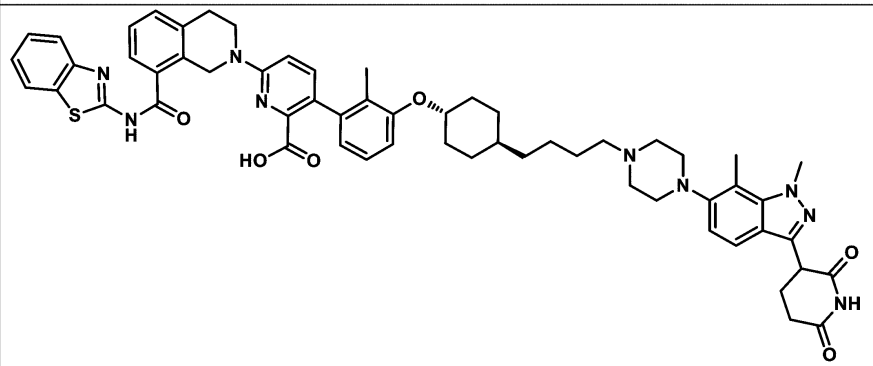
番号	化合物構造
308a	
308b	
309	
310	
310a	

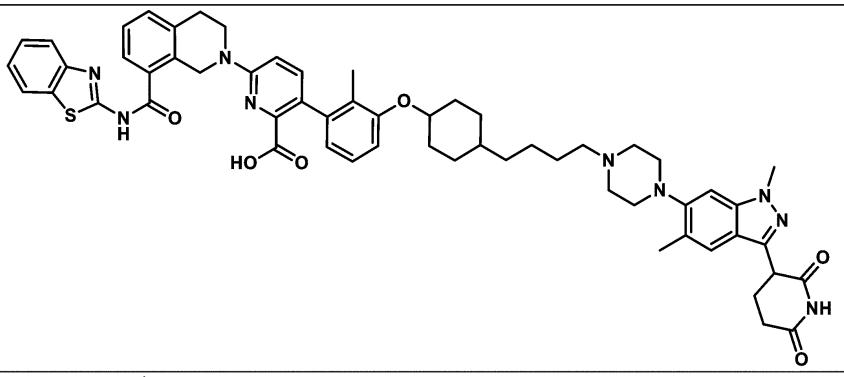
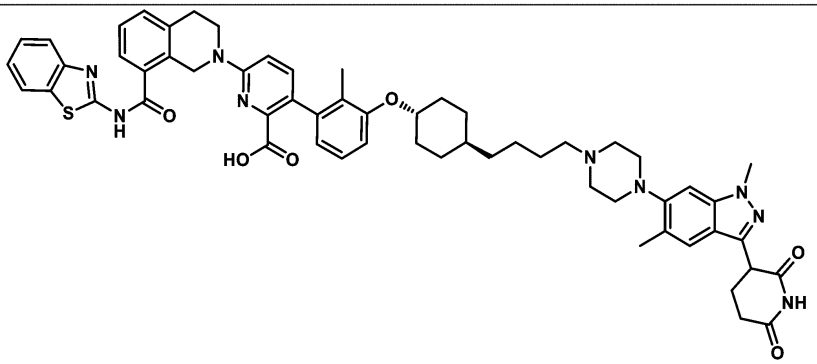
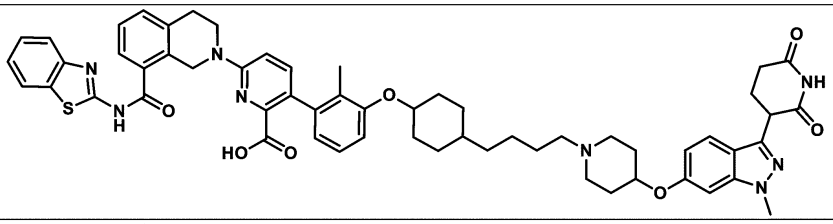
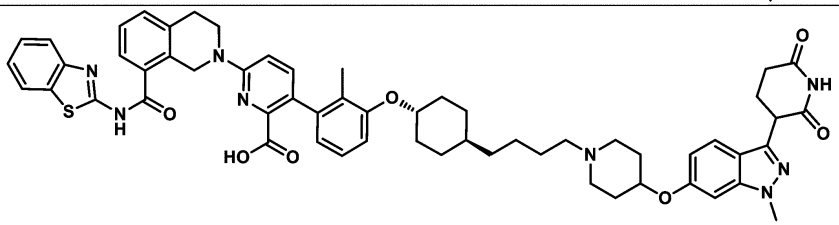
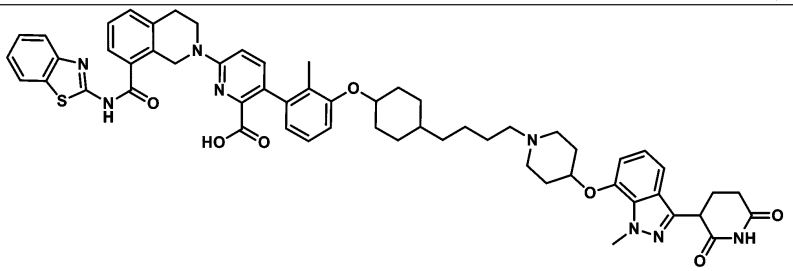
番号	化合物構造
310b	
311	
311a	
311b	
312	
313	

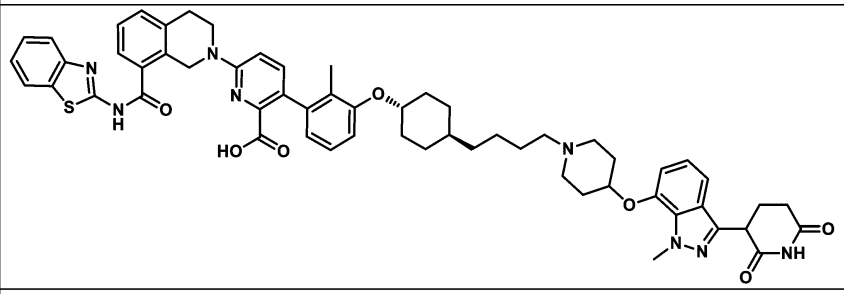
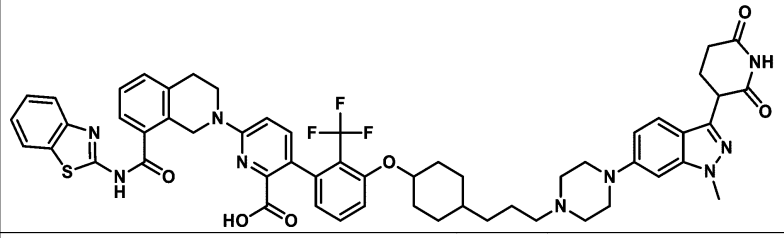
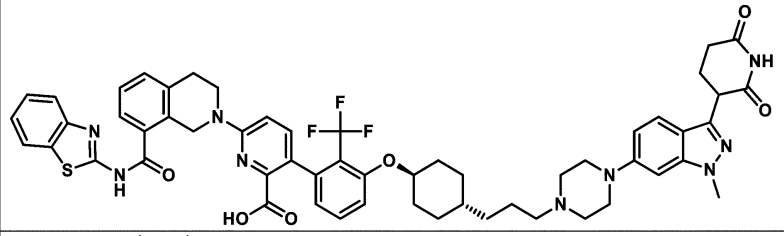
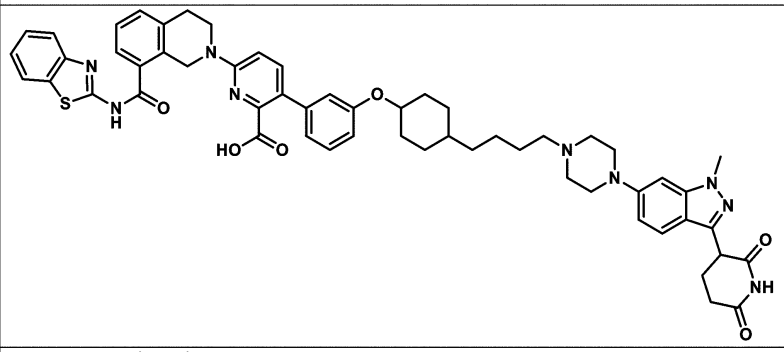
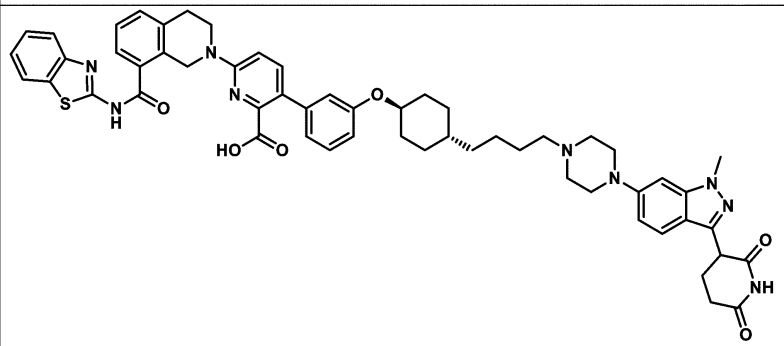
番号	化合物構造
314	
316	
316a	
317	
318	
318a	

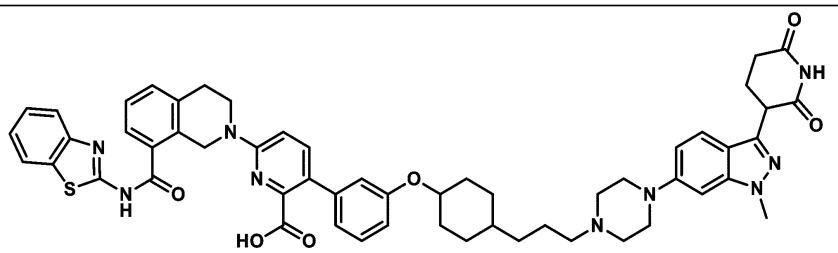
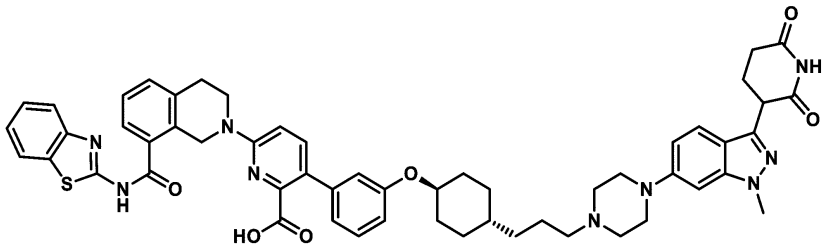
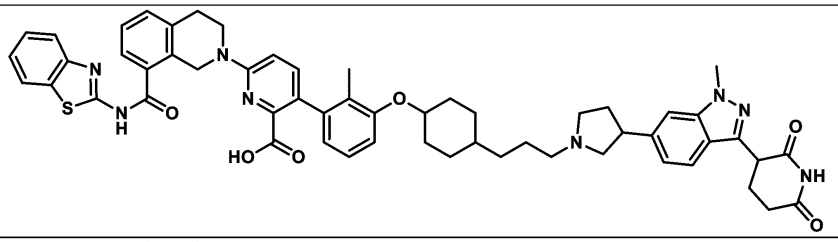
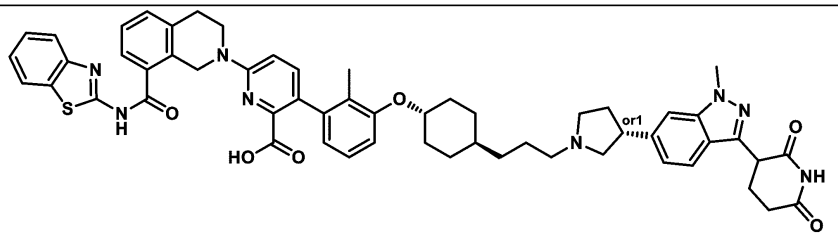
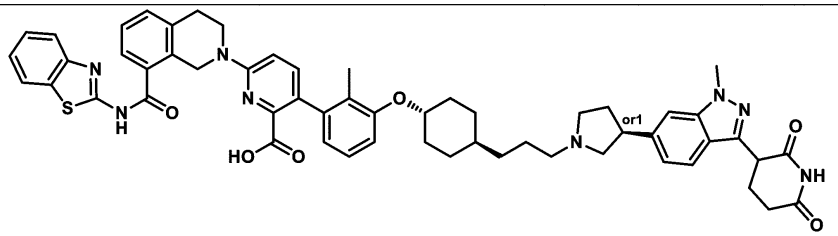
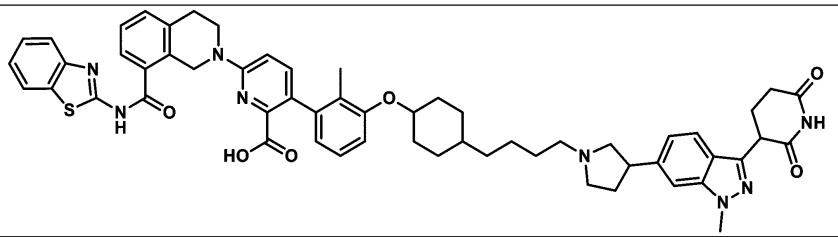
番号	化合物構造
319	
319a	
320	
320a	
320b	
321	

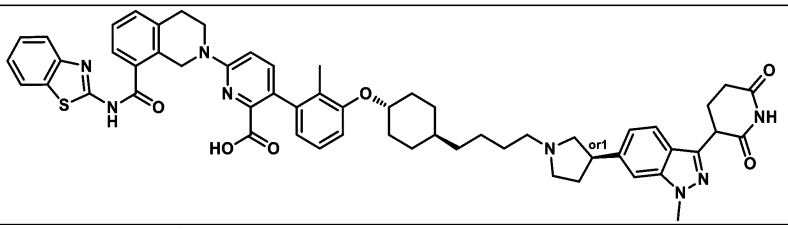
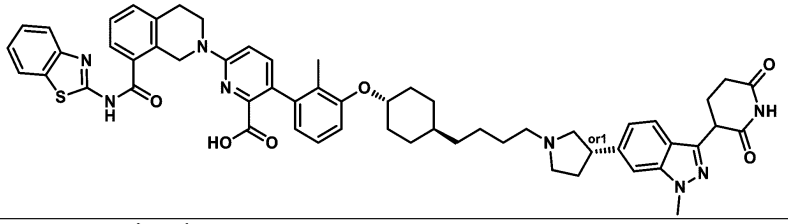
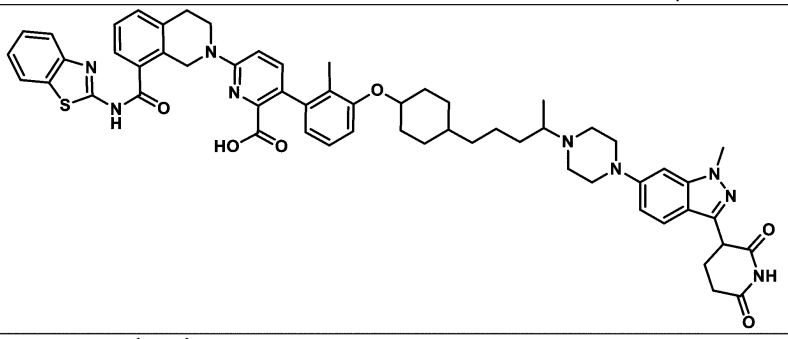
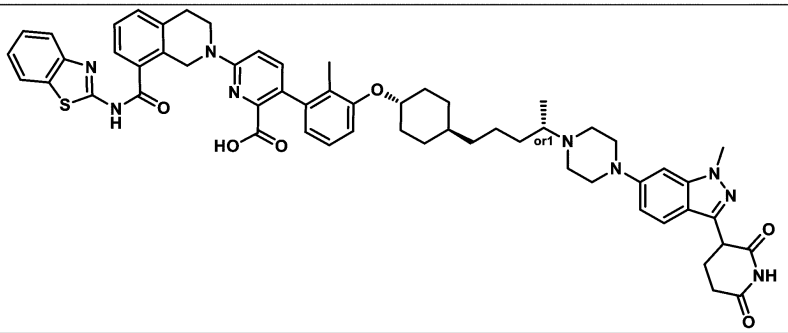
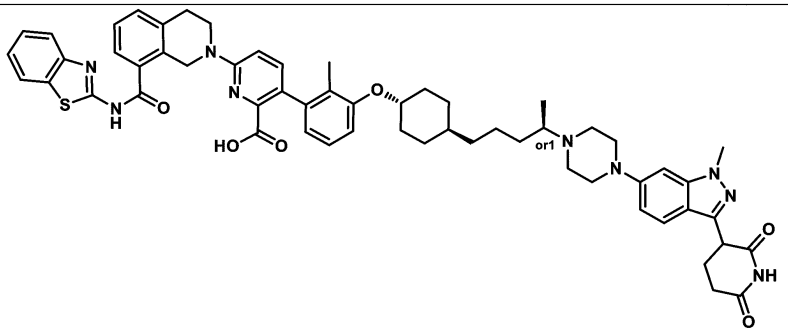
番号	化合物構造
321a	
321b	
322	
322a	

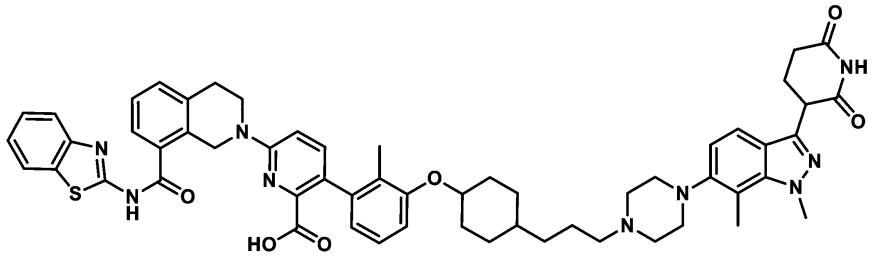
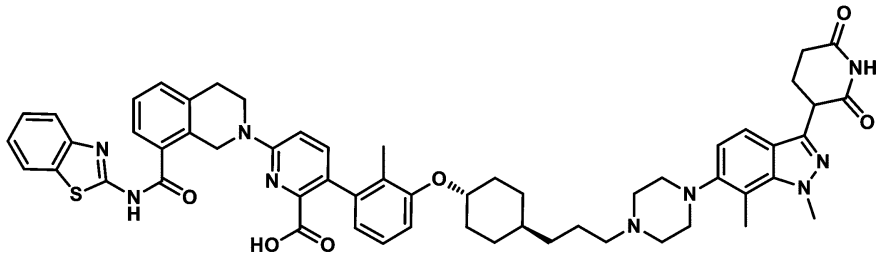
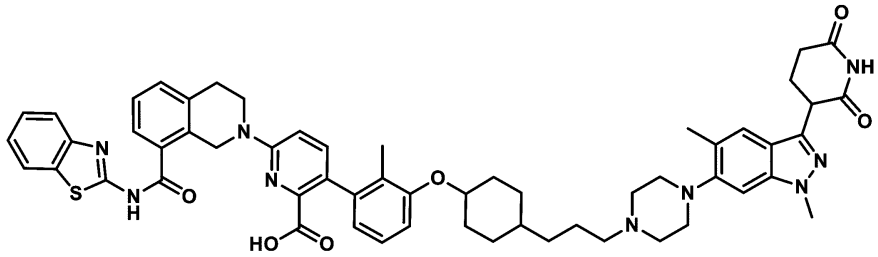
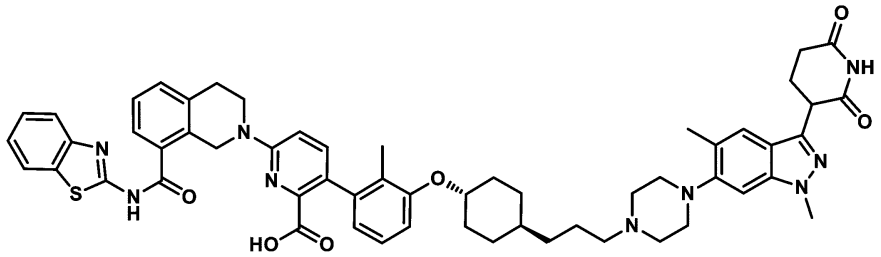
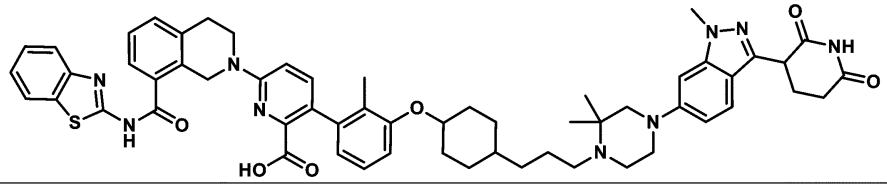
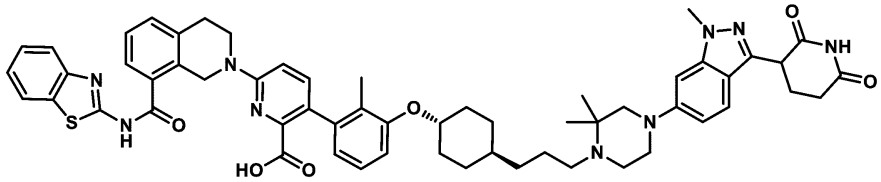
番号	化合物構造
323	
323a	
324	
324a	

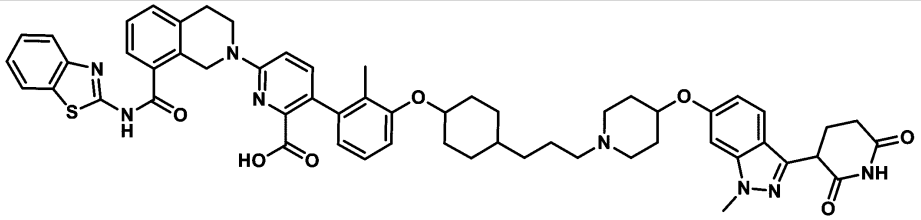
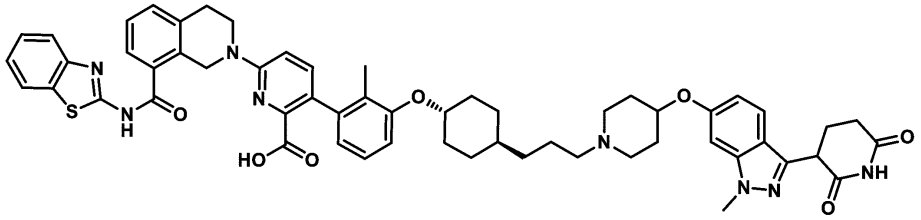
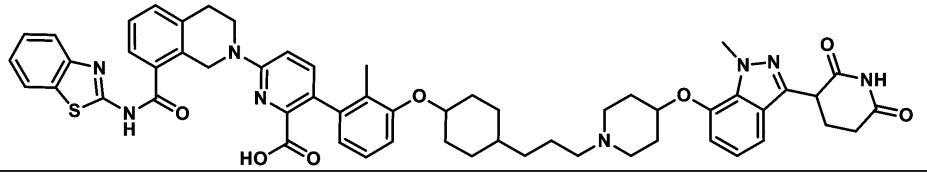
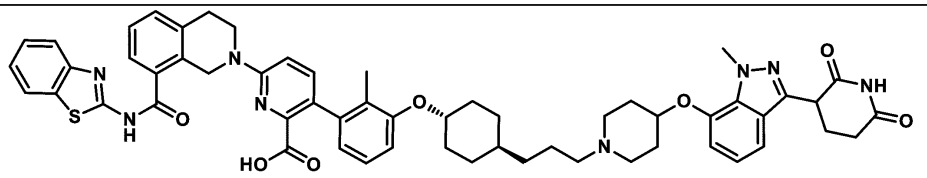
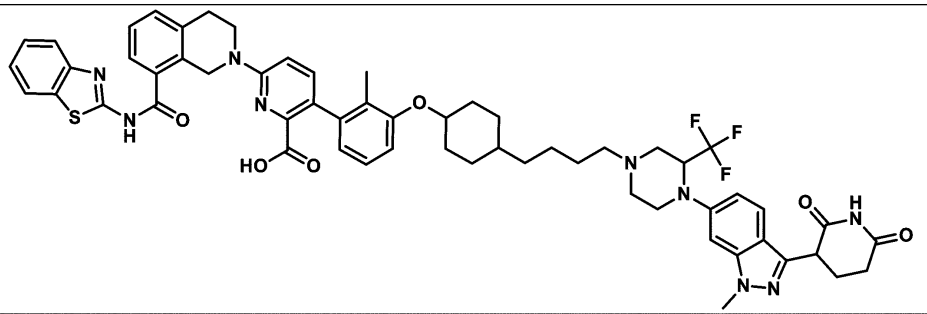
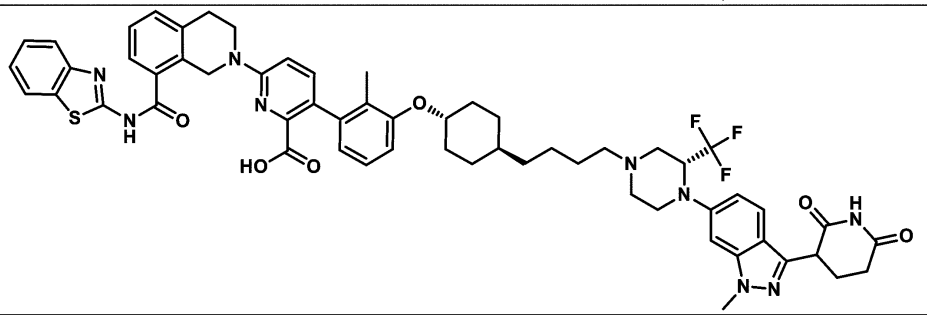
番号	化合物構造
325	
325a	
326	
326a	
327	

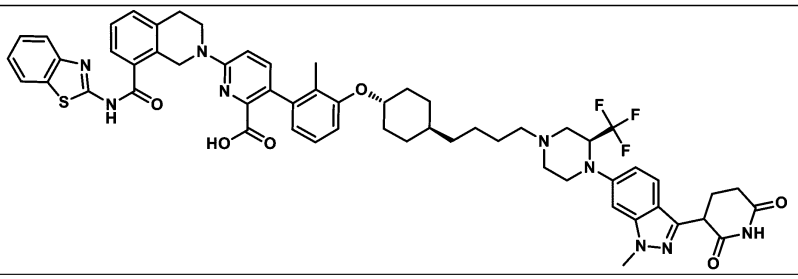
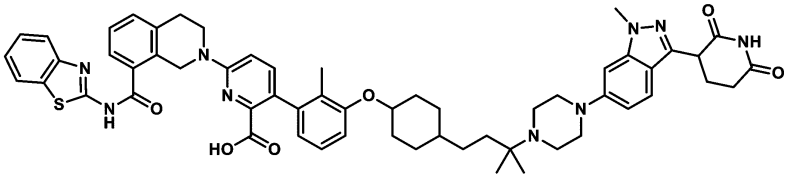
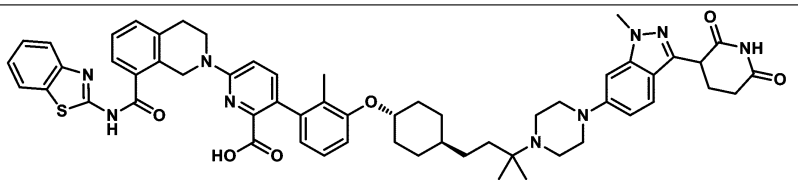
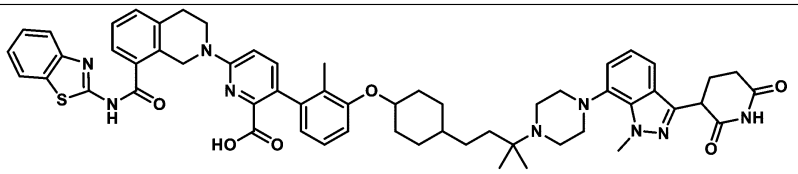
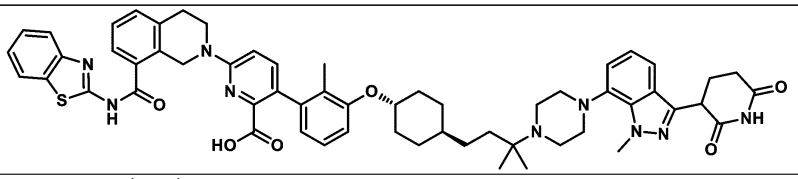
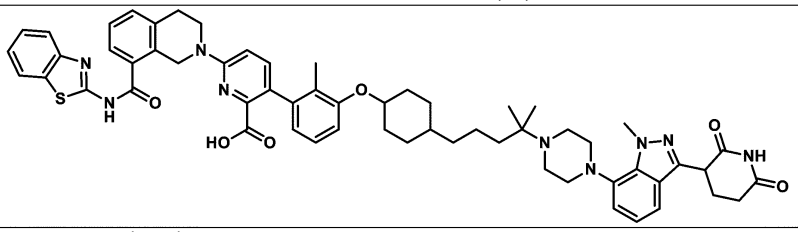
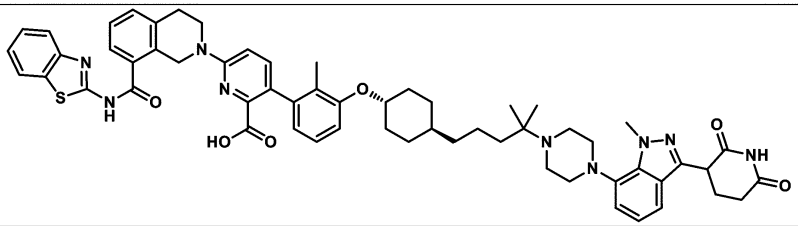
番号	化合物構造
327a	
328	
328a	
329	
329a	

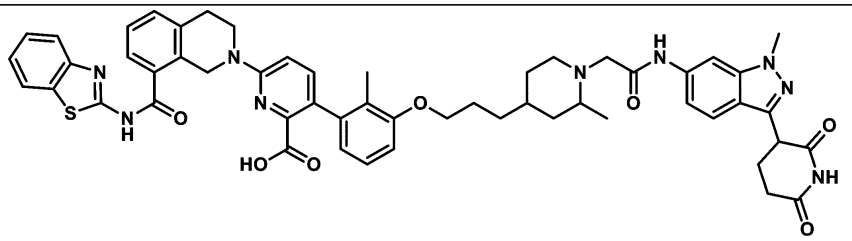
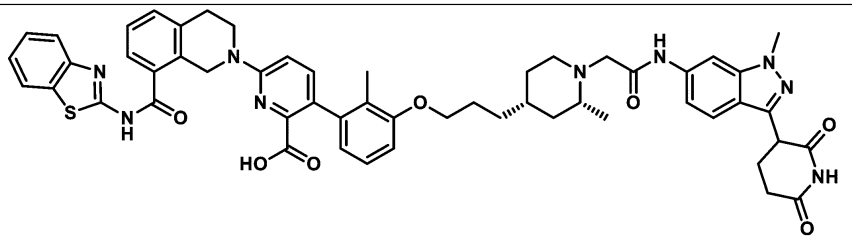
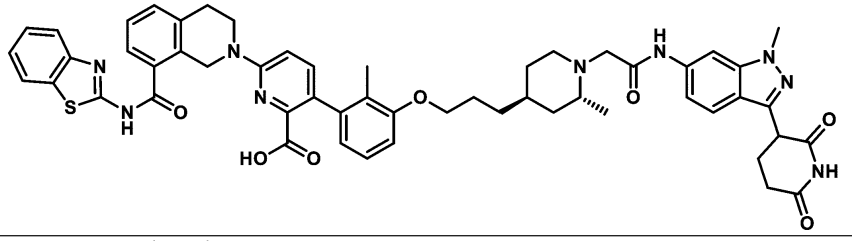
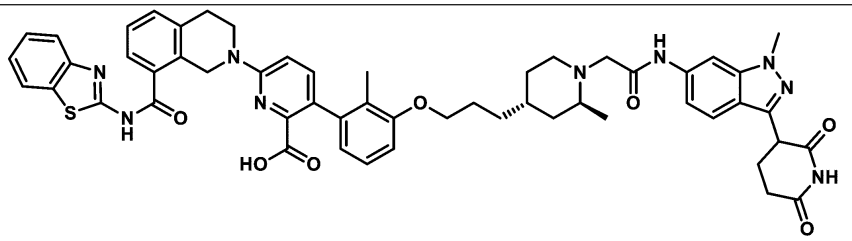
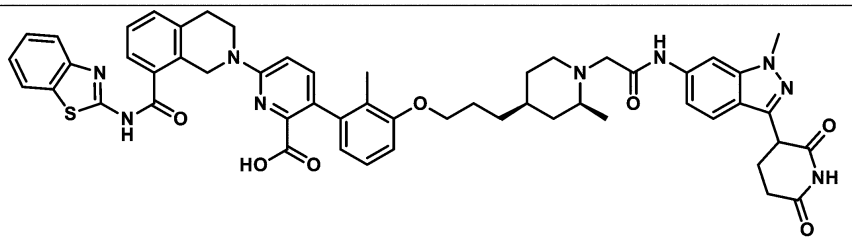
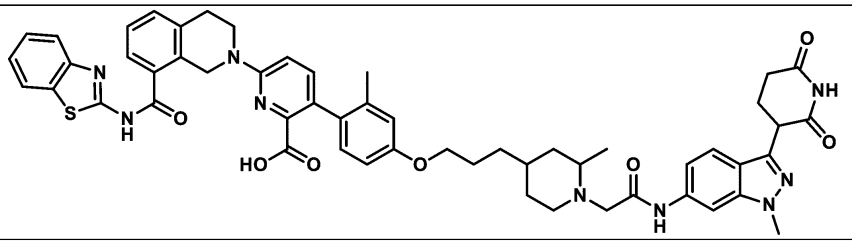
番号	化合物構造
330	
330a	
331	
331a	
331b	
332	

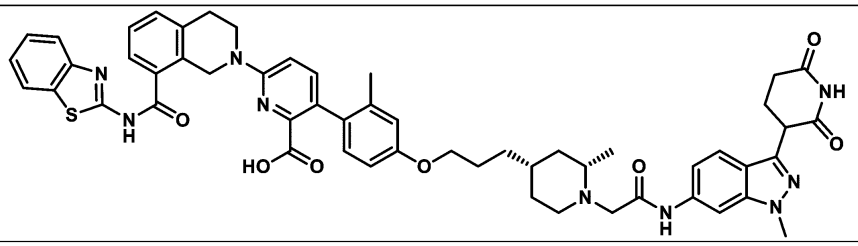
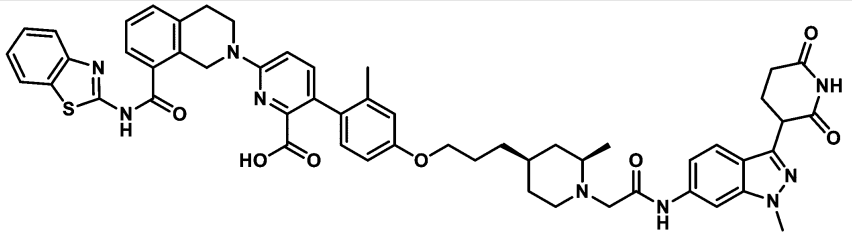
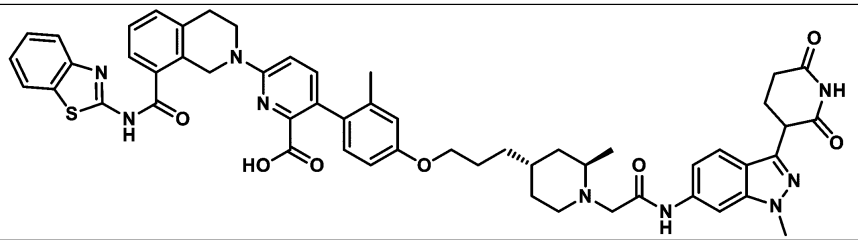
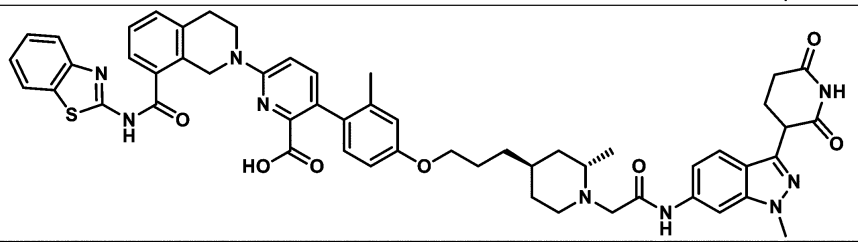
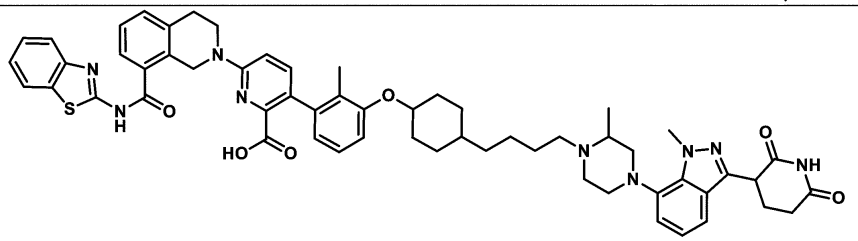
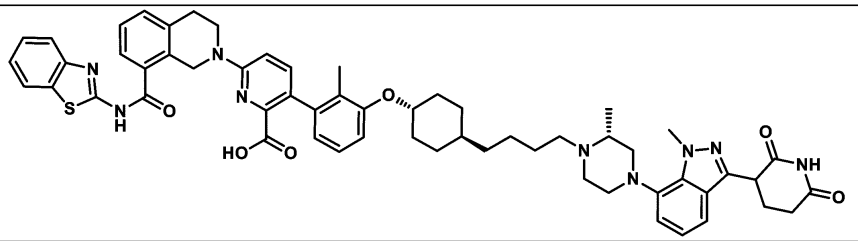
番号	化合物構造
332a	
332b	
333	
333a	
333b	

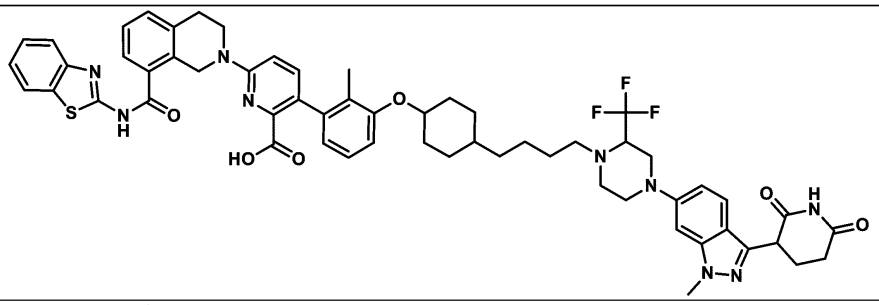
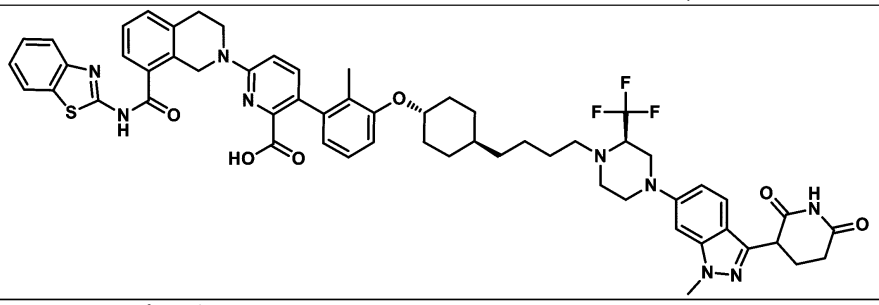
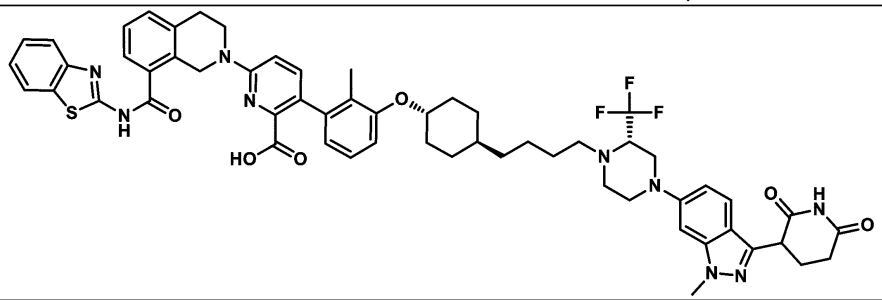
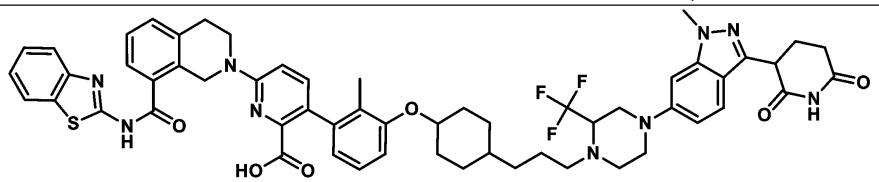
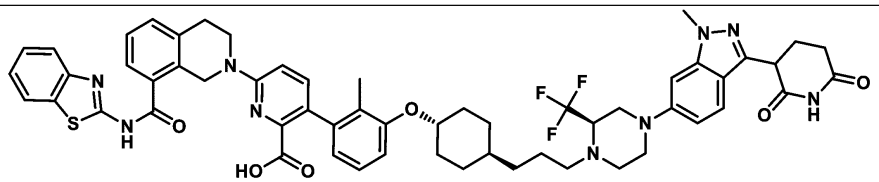
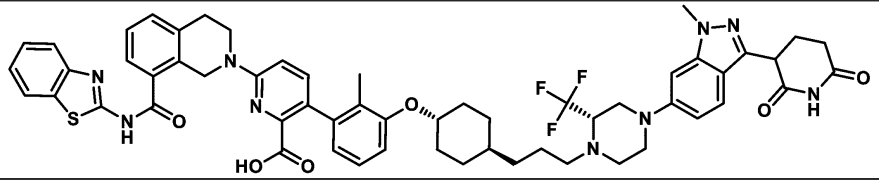
番号	化合物構造
334	
334a	
335	
335a	
336	
336a	

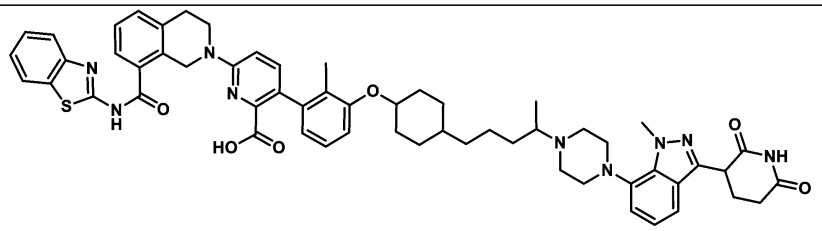
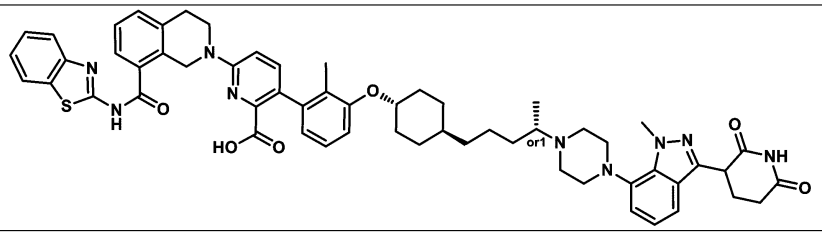
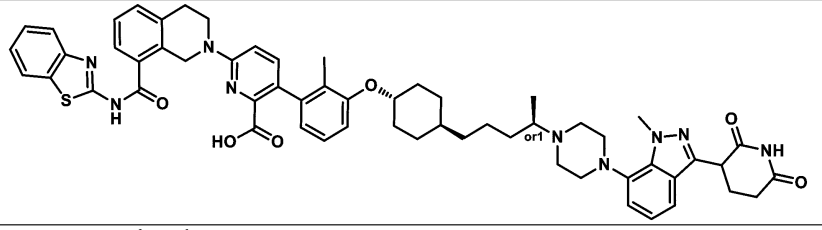
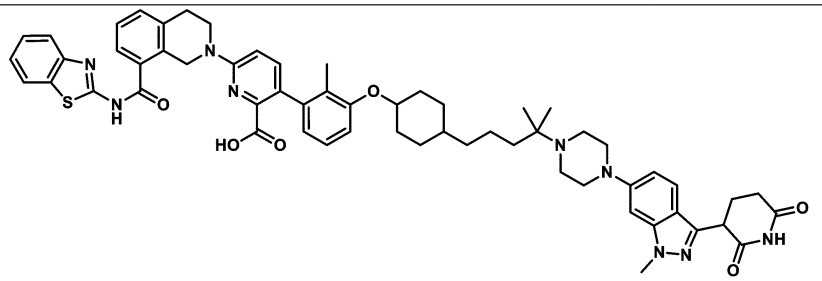
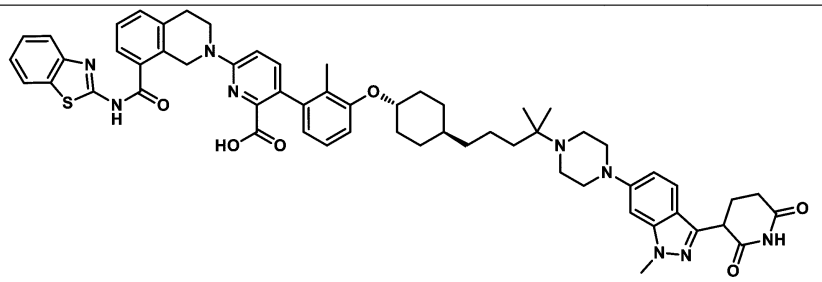
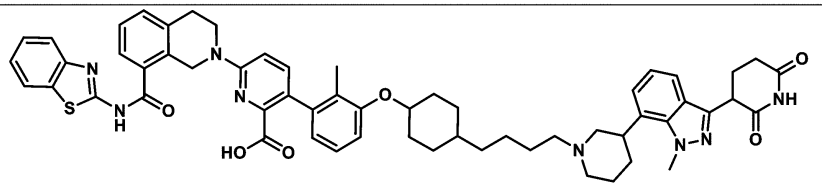
番号	化合物構造
337	
337a	
338	
338a	
339	
339a	

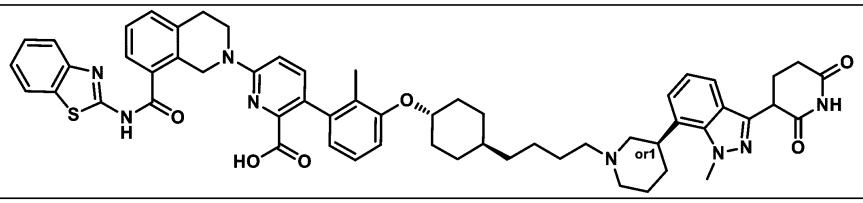
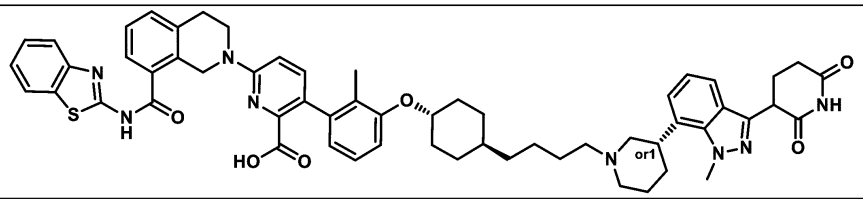
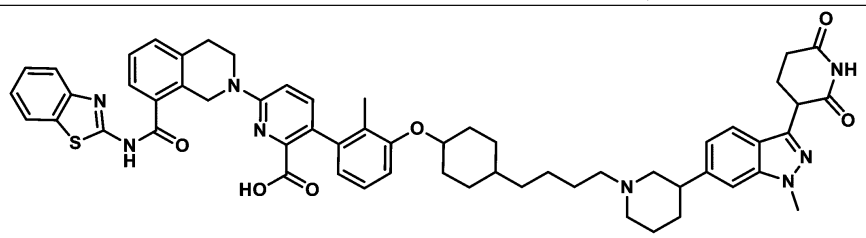
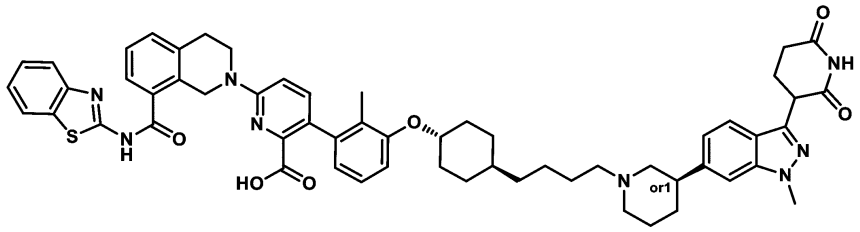
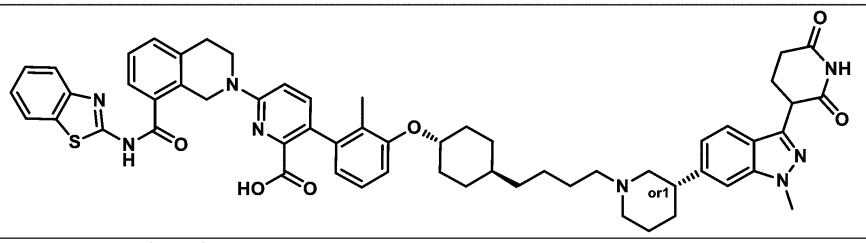
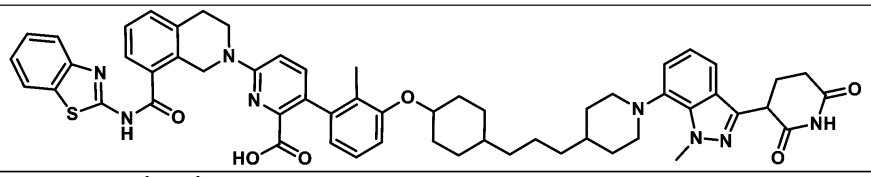
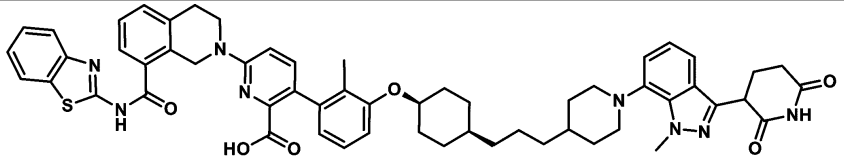
番号	化合物構造
339b	
340	
340a	
341	
341a	
342	
342a	

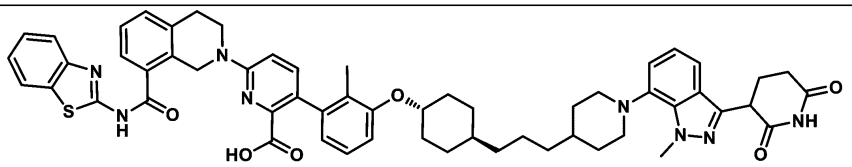
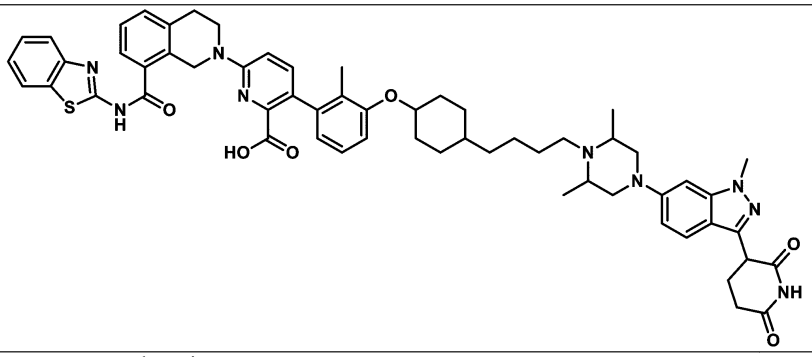
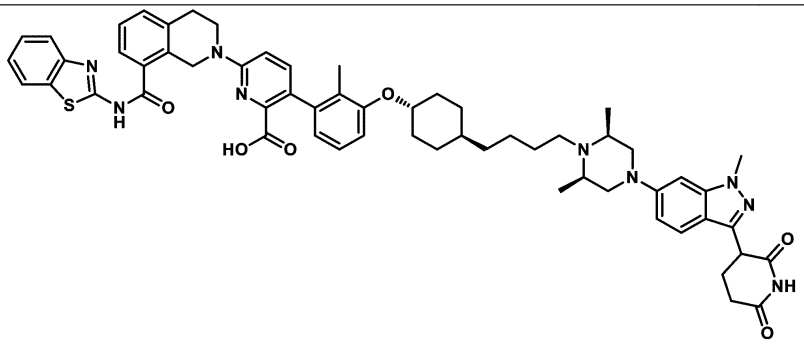
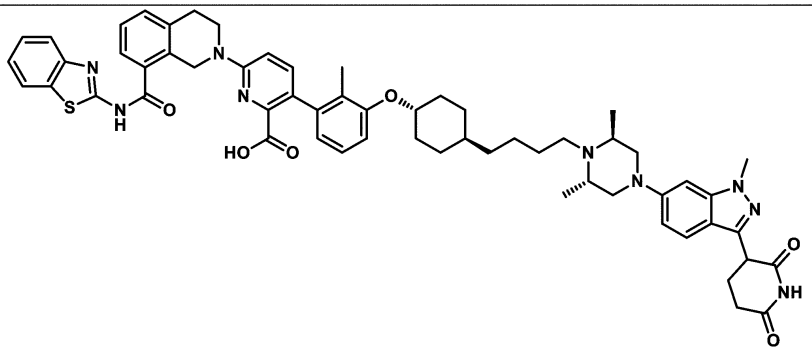
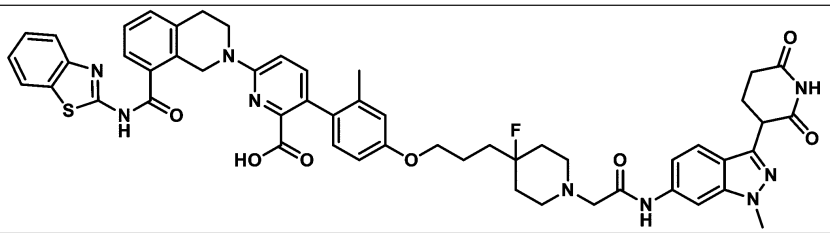
番号	化合物構造
343	
343a	
343b	
343c	
343d	
344	

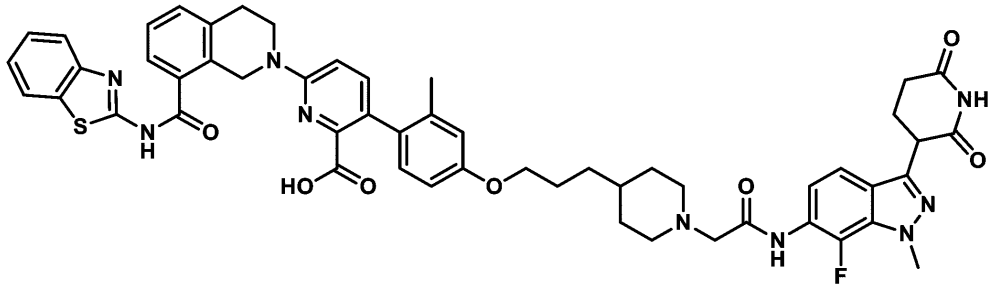
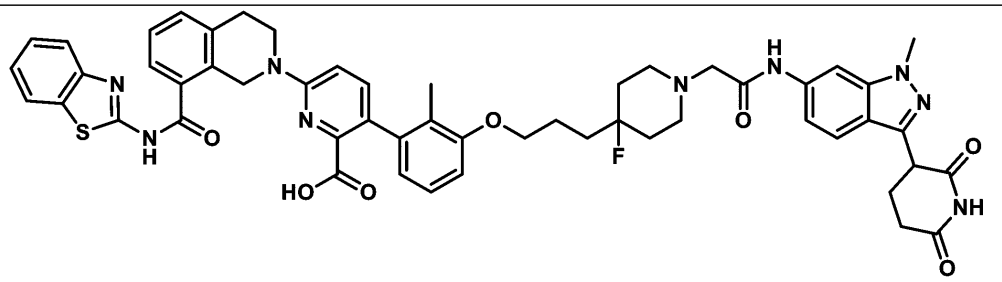
番号	化合物構造
344a	
344b	
344c	
344d	
345	
345a	

番号	化合物構造
346	
346a	
346b	
347	
347a	
347b	

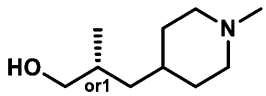
番号	化合物構造
349	
349a	
349b	
350	
350a	
351	

番号	化合物構造
351a	
351b	
352	
352a	
352b	
353	
353a	

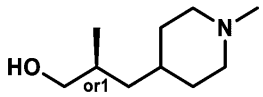
番号	化合物構造
353b	
354	
354a	
354b	
355	

番号	化合物構造
356	
357	

注記：表Ｃ１における化合物について、立体中心が構造式中で「ｏｒ１」で示される場合、立体中心は分割されているが、立体中心での配置は決定されていない。例えば、構造



は、（Ｒ）－２－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパン－１－オールまたは（Ｓ）－２－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパン－１－オールを表す。例えば、構造



は、（Ｒ）－２－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパン－１－オールまたは（Ｓ）－２－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）プロパン－１－オールを表す。

【０２８０】

式（Ｉ）または（ＩＩ）の例示的な化合物はまた、２０２３年４月０７日に出願された米国仮出願第６３／４５７，９９７号の表Ｃ１、２０２３年３月２４日に出願された米国仮出願第６３／４５４，５４５号の表Ｃ１、２０２３年３月３日に出願された米国仮出願第６３／４４９，７５６号の表Ｃ１、２０２２年１２月２日に出願された米国仮出願第６３／４２９，８６２号の表Ｃ１、２０２２年８月１７日に出願された米国仮出願第６３／３９８，７８３号の表Ｃ１、および２０２２年５月６日に出願された米国仮出願第６３／３３９，２５３号の表Ｃ１に示されるもの、またはその薬学的に許容される塩を含み、各表Ｃ１は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２８１】

例示的な式（Ｉ－Ａ）（例えば、式（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１１６、１１６ａ、１１７、１１７ａ、１２０、１２１、１２２、１２４、１２４ａ、１２５、１２５ａ、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３１ａ、１３２、１３４、１５６、１５８、１５９、１５９ａ、１６０、１６０

ａ、１６０ｂ、１６２、１６２ａ、１６２ｂ、１６４、１６４ａ、１６４ｂ、１６６、１６７、１６７ａ、１６７ｂ、１６９、１６９ａ、１６９ｂ、１７０、１７３、１７３ａ、１７３ｂ、１７７、１７７ａ、１８０、１８０ａ、１８０ｂ、１８１、１８６、１８６ａ、１８６ｂ、１８７、１８７ａ、１８７ｂ、１９３、１９３ａ、１９３ｂ、１９６、１９７、１９７ａ、１９７ｂ、２０２、２０２ａ、２０２ｂ、２０３、２０７、２０７ａ、２０７ｂ、２０９、２０９ａ、２１０、２１０ａ、２１０ｂ、２１３、２１６、２１６ａ、２１６ｂ、２１８、２１８ａ、２１８ｂ、２１９、２１９ａ、２１９ｂ、２２６、２２９、２３１、２３１ａ、２３１ｂ、２４０、２４０ａ、２４０ｂ、２４３、２４５、２４５ａ、２４５ｂ、２４６、２４６ａ、２４６ｂ、２６２、２６２ａ、２６２ｂ、２６３、２６３ａ、２６３ｂ、２６７、２６８、２６８ａ、２６８ｂ、２７２、２７２ａ、２７２ｂ、２７７、２８０、２８６、２８９、２８９ａ、２８９ｂ、２９２、２９５、３０２、３０９、３１３、３１７、３４３、３４３ａ、３４３ｂ、３４３ｃ、３４３ｄ、および３５７、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８２】

例示的な式（Ｉ－Ｂ）（例えば、式（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１１９、１３９、１８４、２３６、２４２、２６４、２６５、２６６、２６６ａ、２６６ｂ、２７１、２７１ａ、２７６、２７６ａ、２７６ｂ、２９４、３４４、３４４ａ、３４４ｂ、３４４ｃ、３４４ｄ、３５５、および３５６、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８３】

例示的な式（Ｉ－Ｃ）の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１２３、１３３、１３６、１６５、および１７２、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８４】

例示的な式（Ｉ－Ｅ）（例えば、式（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１４７、１４７ａ、１４７ｂ、１４８、１４８ａ、１４８ｂ、１４９、１５０、１６１、１６１ａ、１６３、１６８、１６８ａ、１７５、１８８、１９５、２００、２０１、２０４、２０４ａ、２０８、２１１、２１１ａ、２１２、２１２ａ、２１５、２１５ａ、２２０、２２５、２３０、２３２、２３３、２３４、２３５、２４１、２７３、２７３ａ、２７３ｂ、２７４、２７４ａ、２７４ｂ、２７５、２７５ａ、２７５ｂ、２７８、２７８ａ、２７８ｂ、２８１、２８１ａ、２８１ｂ、２８２、２８２ａ、２８２ｂ、２８３、２８３ａ、２８３ｂ、２８４、２８４ａ、２８４ｂ、２９３、２９３ａ、２９６、２９６ａ、２９７、２９７ａ、２９７ｂ、３００、３００ａ、３００ｂ、３０１、３０１ａ、３０１ｂ、３０７、３０７ａ、３０７ｂ、３０８、３０８ａ、３０８ｂ、３１０、３１０ａ、３１６、３１６ａ、３１８、３１８ａ、３１９、３１９ａ、３２２、３２２ａ、３２３、３２３ａ、３２４、３２４ａ、３２５、３２５ａ、３２８、３２８ａ、３３３、３３３ａ、３３４、３３４ａ、３３５、３３５ａ、３３６、３３６ａ、３３９、３３９ａ、３３９ｂ、３４０、３４０ａ、３４１、３４１ａ、３４２、３４２ａ、３４５、３４５ａ、３４６、３４６ａ、３４６ｂ、３４７、３４７ａ、３４７ｂ、３４９、３４９ａ、３４９ｂ、３５０、３５０ａ、３５４、３５４ａ、および３５４ｂ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８５】

例示的な式（Ｉ－Ｅａ）（例えば、式（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１８９、１９２、１９８、２２１、２２３、２２８、２４７、２５７、２５８、２６１、２７９、２８５、２８７、２８８、３０６、３１１、３１１ａ、３１１ｂ、３１２、３５３、３５３ａ、および３５３ｂ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８６】

例示的な式（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物２４８、２４９、２５５、２５６、２６９、２６９ａ、２７０、２７０ａ、２９８、２９８ａ、２９９、２９９ａ、３

２０、３２０ａ、３２０ｂ、３２１、３２１ａ、３２１ｂ、３３１、３３１ａ、３３１ｂ、３３２、３３２ａ、３３２ｂ、３５１、３５１ａ、３５１ｂ、３５２、３５２ａ、および３５２ｂ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８７】

例示的な式（Ｉ－Ｆ）（例えば、式（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１３８、１３８ａ、１３８ｂ、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４６ａ、１４６ｂ、１５１、１７１、１７１ａ、１７６、１７６ａ、１７８、１７９、１７９ａ、１８２、１８２ａ、１８５、１８５ａ、１９１、２１４、２１４ａ、２２７、２２７ａ、２３９、２３９ａ、および２４４、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８８】

式（Ｉ－Ｇ）の例示的な化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１９０、１９９、２５０、２５０ａ、２５４、および２５４ａ、またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２８９】

例示的な式（Ｉ－Ｈ）（例えば、式（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））の化合物は、表Ｃ１に示されている化合物１５２、１５３、１５４、１５４ａ、１８３、１８３ａ、２５１、２５１ａ、２５２、および２５２ａ、１またはその薬学的に許容される塩を含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物は、表Ｃ２の化合物、またはその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０２９１】

【表Ｃ２】

番号	化合物名
101	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
102	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)アニリノ]－３－オキソ－プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
103	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
104	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
105	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
106	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
107	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－３－オキソ－プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
108	２－(５－(１－(((3r，5r，7r)－アダマンタン－１－イル)メチル)－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－６－((６－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－６－オキソヘキシル)カルバモイル)ピリジン－２－イル)－Ｎ－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イル)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
109	２－(５－(１－((3R，5R，7R)－アダマンタン－１－ylメチル)－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－６－((１０－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－１０－オキソデシル)カルバモイル)ピリジン－２－イル)－Ｎ－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イル)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
110	２－(５－(１－((3r，5r，7r)－アダマンタン－１－ylメチル)－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－６－((１２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－１２－オキソドデシル)カルバモイル)ピリジン－２－イル)－Ｎ－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イル)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
111	２－(５－(１－(((3r，5r，7r)－アダマンタン－１－イル)メチル)－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－６－((６－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－６－オキソヘキシル)カルバモイル)ピリジン－２－イル)－Ｎ－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イル)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
112	２－[５－[１－(１－アダマンチルメチル)－５－メチル－ピラゾール－４－イル]－６－[[１０－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－１０－オキソ－デシル]カルバモイル]－２－ピリジル]－Ｎ－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド
113	２－(５－(１－((3r，5r，7r)－アダマンタン－１－ylメチル)－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル)－６－((１２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－１２－オキソドデシル)カルバモイル)ピリジン－２－イル)－Ｎ－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イル)－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

番号	化合物名
114	２－[５－[１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル]－６－[[８－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－８－オキソ－オクチル]カルバモイル]－２－ピリジル]－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド
115	２－（５－（１－（（１Ｒ，３Ｓ）－アダマンタン－１－ｙｌメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
116	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
116a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[（３Ｓ，５Ｒ）－４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
117	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
117a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[（３Ｓ，５Ｒ）－４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
118	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]フェノキシ]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
119	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
120	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－１－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
121	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
122	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－１－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
123	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
124	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
124a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
125	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[３－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
125a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１r，４r)－４－(３－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－３－オキソプロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
126	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(４－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペラジン－１－イル)エトキシ)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)ピコリン酸
127	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((１Ｒ，５Ｓ)－８－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)－３，８－ジアザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
128	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－４－オキソブチル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
129	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－４－オキソブチル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
130	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]ブチル]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
131	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
131a	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[(２Ｒ，６Ｓ)－４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
132	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(４－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－４－オキソブチル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
133	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－(４－(３－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)オキシ)プロピル)ピペラジン－１－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
134	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(３－((４－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)フェニル)アミノ)－３－オキソプロピル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
135	Ｎ－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イル)－２－[５－(１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル)－６－[[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]カルバモイル]－２－ピリジル]－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド
136	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－(４－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)オキシ)エチル)ピペラジン－１－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸

番号	化合物名
137	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
138	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
138a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
138b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
139	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
140	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
141	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
142	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
143	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
144	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
145	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
146	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
146a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
146b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
147	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[3－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
147a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1s，4r)－4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
147b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4s)－4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
148	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[3－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
148a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1s，4r)－4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
148b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4s)－4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
149	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)プロピル)フェノキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
150	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[3－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]プロピル]フェノキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
151	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
152	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(4－(3－(4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
153	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(4－(3－(4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
154	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
154a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(4－(3－((3R，5S)－4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)－3，5－ジメチルピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
155	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[9－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]ノノキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸

番号	化合物名
156	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ[３．５]ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
157	２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（８－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
158	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
159	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
159a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
160	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
160a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[（３Ｒ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
160b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
161	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
161a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
162	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
162a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（１Ｓ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
162b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（１Ｒ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
163	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
164	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－１－メチル－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
164a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
164b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
165	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
166	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
167	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
167a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（３Ｒ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
167b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（３Ｓ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
168	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
168a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
169	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
169a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（１Ｓ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
169b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[（１Ｒ）－３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
170	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－２，２－ジフルオロ－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
171	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[3－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－3－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
171a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4r)－4－(3－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)－2，2－ジフルオロ－3－オキソプロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
172	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(3－(1－(3－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)オキシ)プロピル)ピペリジン－4－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
173	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－4－ピペリジル]ブトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
173a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－((3S)－3－(1－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)アミノ)－2－オキソエチル)ピペリジン－4－イル)ブトキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
173b	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[(3R)－3－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－4－ピペリジル]ブトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
174	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[2－[[8－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル]オキシ]エトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
174a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(2－(((1R，3r，5S)－8－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル)オキシ)エトキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
174b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(2－(((1R，3s，5S)－8－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)－8－アザビシクロ[3．2．1]オクタン－3－イル)オキシ)エトキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
175	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(4－(4－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)ブチル)フェノキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
176	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
176a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4r)－4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
177	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[4－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸

番号	化合物名
177a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[(3R，5S)－4－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
178	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(4－(4－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペラジン－1－イル)－4－オキソブチル)フェノキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
179	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
179a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[(3R，5S)－4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
180	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[2－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3－ピペリジル]エトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
180a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(2－((3S)－1－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)ピペリジン－3－イル)エトキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
180b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(2－((3R)－1－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)ピペリジン－3－イル)エトキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
181	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－4－ピペリジル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
182	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
182a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4r)－4－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)－2－オキソエチル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
183	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
183a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[(3S，5R)－4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
184	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－4－ピペリジル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸

番号	化合物名
185	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
185a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[(3R，5S)－4－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]ピペラジン－1－イル]－2－オキソ－エチル]－3，5－ジメチル－ピペラジン－1－イル]－2，2－ジフルオロ－プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
186	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3－ピペリジル]ブトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
186a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[(3R)－1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3－ピペリジル]ブトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
186b	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[(3S)－1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3－ピペリジル]ブトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
187	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[3－[4－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－3－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
187a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(3－((3S)－4－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)－3－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
187b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(3－((3R)－4－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)－3－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
188	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[[7－[2－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]エチル]－7－アザスピロ[3．5]ノナン－2－イル]メトキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
189	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(3－(4－((1－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペリジン－4－イル)メチル)ピペラジン－1－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
190	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(4－(3－(1－(2－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)エチル)ピペリジン－4－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
191	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(4－(4－(4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペラジン－1－イル)－4－オキソブチル)フェノキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
192	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(3－(1－(2－(1－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペリジン－4－イル)エチル)ピペリジン－4－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸

番号	化合物名
193	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
193a	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((４Ｒ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
193b	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((４Ｓ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
194	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]オキシ]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
195	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[３－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
196	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－４－イル)－３，３－ジフルオロプロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
197	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，３－ジフルオロ－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
197a	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((４Ｓ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－２－オキソエチル)－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
197b	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((４Ｒ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－２－オキソエチル)－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
198	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(４－((１－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペリジン－４－イル)メチル)ピペラジン－１－イル)エトキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
199	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
200	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]メチル]－１－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
201	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
202	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
202a	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[(３Ｓ)－１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
202b	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[(３Ｒ)－１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
203	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(４－(１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－４－イル)ブトキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
204	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
204a	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４ｒ)－４－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)ピペラジン－１－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
205	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[８－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]オクトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
206	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[７－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]ヘプトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
207	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
207a	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((３Ｓ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－３－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
207b	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((３Ｒ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－３－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
208	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[２－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
209	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
209a	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[(３Ｒ，５Ｓ)－４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
210	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
210a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
210b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
211	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
211a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
212	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
212a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
213	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
214	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－４－オキソ－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
214a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
215	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
215a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
216	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－１－メチル－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
216a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
216b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
217	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[８－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]オクトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
218	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
218a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
218b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
219	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
219a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[（３Ｓ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
219b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[（３Ｒ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
220	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
221	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
222	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
223	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
224	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[[８－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル]オキシ]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
224a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
224b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ[３．２．１]オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
225	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－７－アザスピロ[３．５]ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
226	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[[７－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－７－アザスピロ[３．５]ノナン－２－イル]メトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
227	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－４－オキソ－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
227a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
228	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
229	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
230	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
231	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
231a	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[（３Ｓ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
231b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[（３Ｒ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
232	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
233	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
234	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－プロピル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
235	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]メチル]－１－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
236	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(４－(３－(１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－４－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
237	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[９－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]ノノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
238	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－((１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピペリジン－４－イル)オキシ)エトキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
239	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
239a	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｒ，４ｒ)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
240	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
240a	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[(３Ｒ)－１－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピロリジン－３－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
240b	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(３－((３Ｓ)－１－(２－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－２－オキソエチル)ピロリジン－３－イル)プロポキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
241	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[２－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]エチル]フェノキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
242	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
243	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(２－(３－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)アミノ)－３－オキソプロピル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
244	６－(８－(ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)－３－オキソプロピル)フェノキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
245	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－(トリフルオロメチル)ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
245a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
245b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
246	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[４－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]アミノ]－２－オキソエチル]－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
246a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
246b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
247	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
248	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
249	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]エチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
250	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
250a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
251	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
251a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
252	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
252a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
253	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
253a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
254	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
254a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
255	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
256	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
257	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
258	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
259	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]－３－オキソ－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
259a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
260	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ[３．５]ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
261	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
262	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[[８－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－８－アザスピロ[４．５]デカン－３－イル]メトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
262a	ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
262b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
263	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－２－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
263a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
263b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
264	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
265	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ[３．５]ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
266	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
266a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
266b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
267	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
268	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[[８－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－８－アザスピロ[４．５]デカン－３－イル]オキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
268a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
268b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
269	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
269a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
270	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
270a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
271	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－２－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
271a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
271b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
272	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[８－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－８－アザスピロ[４．５]デカン－３－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
272a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
272b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ[４．５]デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
273	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－２－メチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
273a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
273b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
274	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－３－メチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
274a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
274b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
275	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－２－メチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
275a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
275b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
276	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]－１－メチル－プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
276a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
276b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｓ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
277	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
278	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３－メチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
278a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
278b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
279	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
280	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[６－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－３－ピリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
281	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
281a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
281b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
282	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－２－メチル－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
282a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
282b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
283	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
283a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
283b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
284	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－２－メチル－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
284a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
284b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
285	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[１－[[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－４－ピペリジル]メチル]－４－ピペリジル]ブトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
286	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[２－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
287	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[３－[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－４－ピペリジル]プロピル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
288	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[１－[３－[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－４－ピペリジル]プロピル]－４－ピペリジル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
289	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[２－[６－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－６－アザスピロ[２．５]オクタン－２－イル]エトキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
289a	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ[２．５]オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
289b	rel－６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ[２．５]オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
290	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]オキシ]プロピル]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
291	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]オキシ]プロピル]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
292	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブチル]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
293	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
293a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
294	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[４－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]ブチル]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
295	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
296	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
296a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
297	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－２－メチル－ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
297a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
297b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
298	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
298a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
299	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
299a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
300	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３－メチル－ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
300a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
300b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
301	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
301a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
301b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
302	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
303	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
304	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
305	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
306	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－[１，４’－ビピペリジン]－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
307	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－２－メチル－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
307a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
307b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
308	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－３－メチル－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
308a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
308b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
309	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[５－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－ピリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
310	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－１－メチル－プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
310a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
310b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
311	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[１－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－４－ピペリジル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
311a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1r，4s）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
311b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1s，4r）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
312	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
313	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－（トリフルオロメチル）フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
314	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸
316	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，４－ジオキソヘキサヒドロピリミジン－１－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
316a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1s，4r）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
317	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
318	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３，３－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
318a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1s，4r）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
319	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－（トリフルオロメチル）フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
319a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1s，4r）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸
320	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[３－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピロリジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
320a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（1S，4r）－４－（３－（（3R*）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
320b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ*）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
321	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピロリジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
321a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ*）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
321b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ*）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
322	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３，３－ジメチル－ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
322a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
323	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
323a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
324	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，７－ジメチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
324a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
325	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，５－ジメチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
325a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
326	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]オキシ－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
326a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

番号	化合物名
327	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]オキシ－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
327a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１s，４r)－４－(４－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)オキシ)ピペリジン－１－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
328	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－(トリフルオロメチル)フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
328a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１s，４r)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－(トリフルオロメチル)フェニル)ピコリン酸
329	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
329a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１s，４r)－４－(４－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)フェニル)ピコリン酸
330	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
330a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１s，４r)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)フェニル)ピコリン酸
331	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[３－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピロリジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
331a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｓ，４r)－４－(３－((３Ｒ*)－３－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピロリジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
331b	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｒ，４r)－４－(３－((３Ｓ*)－３－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピロリジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
332	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピロリジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
332a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｓ，４r)－４－(４－((３Ｒ*)－３－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピロリジン－１－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
332b	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｒ，４r)－４－(４－((３Ｓ*)－３－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピロリジン－１－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸

番号	化合物名
333	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]ペンチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
333a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｒ，４r)－４－((４Ｓ*)－４－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
333b	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１Ｓ，４r)－４－((４Ｒ*)－４－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)ペンチル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
334	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１，７－ジメチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
334a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４r)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
335	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１，５－ジメチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
335a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４r)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)ピペラジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
336	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]－２，２－ジメチル－ピペラジン－１－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
336a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４r)－４－(３－(４－(３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
337	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]オキシ－１－ピペリジル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
337a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４r)－４－(３－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル)オキシ)ピペリジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
338	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－７－イル]オキシ－１－ピペリジル]プロピル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
338a	６－(８－(ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロイソキノリン－２(１Ｈ)－イル)－３－(３－(((１ｓ，４r)－４－(３－(４－((３－(２，６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル)オキシ)ピペリジン－１－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－２－メチルフェニル)ピコリン酸
339	６－[８－(１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル)－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－(２，６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－メチル－インダゾール－６－イル]－３－(トリフルオロメチル)ピペラジン－１－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
339a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
339b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
340	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－３－メチル－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
340a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
341	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[３－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－３－メチル－ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
341a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
342	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]ピペラジン－１－イル]－４－メチル－ペンチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
342a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
343	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
343a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
343b	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[（２Ｒ，４Ｓ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
343c	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
343d	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[（２Ｓ，４Ｓ）－１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
344	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－２－メチル－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

番号	化合物名
344a	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[(2S，4S)－1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－2－メチル－4－ピペリジル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
344b	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[(2R，4R)－1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－2－メチル－4－ピペリジル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
344c	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[4－[3－[(2R，4S)－1－[2－[[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]アミノ]－2－オキソ－エチル]－2－メチル－4－ピペリジル]プロポキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
344d	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(4－(3－((2S，4R)－1－(2－((3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)アミノ)－2－オキソエチル)－2－メチルピペリジン－4－イル)プロポキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
345	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[4－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]－2－メチル－ピペラジン－1－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
345a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1s，4r)－4－(4－((2R)－4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)－2－メチルピペラジン－1－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
346	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[4－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル]ブチル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
346a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1s，4r)－4－(4－((2R)－4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
346b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4r)－4－(4－((2S)－4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)ブチル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
347	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[3－[4－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－6－イル]－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル]プロピル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸
347a	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1s，4r)－4－(3－((2R)－4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
347b	6－(8－(ベンゾ[d]チアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロイソキノリン－2(1H)－イル)－3－(3－(((1r，4r)－4－(3－((2S)－4－(3－(2，6－ジオキソピペリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)－2－(トリフルオロメチル)ピペラジン－1－イル)プロピル)シクロヘキシル)オキシ)－2－メチルフェニル)ピコリン酸
349	6－[8－(1，3－ベンゾチアゾール－2－イルカルバモイル)－3，4－ジヒドロ－1H－イソキノリン－2－イル]－3－[3－[4－[4－[4－[3－(2，6－ジオキソ－3－ピペリジル)－1－メチル－インダゾール－7－イル]ピペラジン－1－イル]ペンチル]シクロヘキソキシ]－2－メチル－フェニル]ピリジン－2－カルボン酸

番号	化合物名
349a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
349b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
350	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[４－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]ピペラジン－１－イル]－４－メチル－ペンチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
350a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
351	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル]－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
351a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
351b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
352	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[４－[４－[３－[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]－１－ピペリジル]ブチル]シクロヘキソキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
352a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
352b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
353	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
353a	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
353b	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
354	６－（８－（ベンゾ[d]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

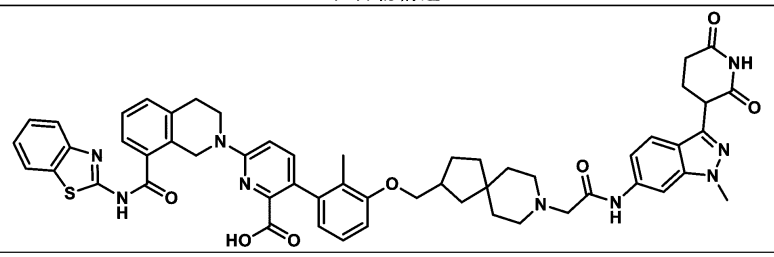
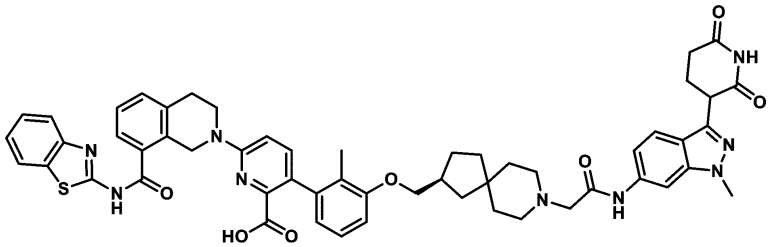
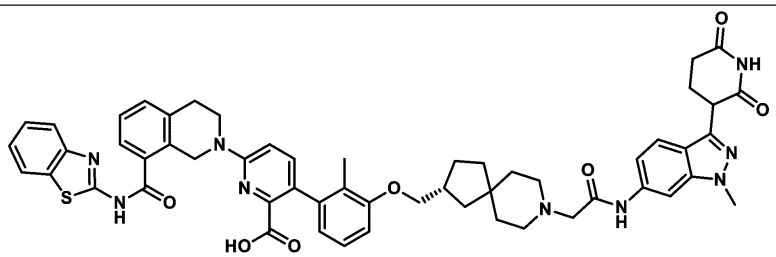
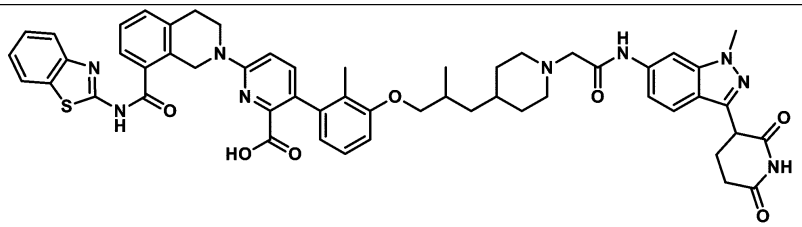
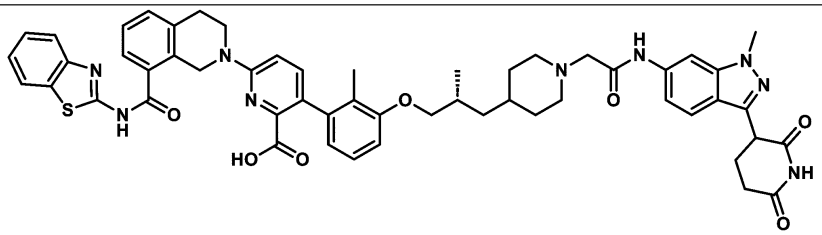
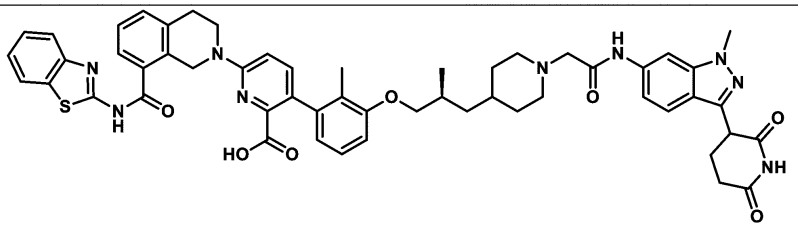
番号	化合物名
354a	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
354b	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
355	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[４－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－フルオロ－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸
356	６－（８－（ベンゾ[ｄ]チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
357	６－[８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル]－３－[３－[３－[１－[２－[[３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル]アミノ]－２－オキソ－エチル]－４－フルオロ－４－ピペリジル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

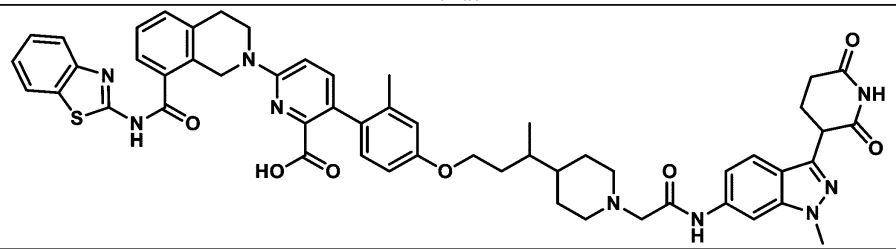
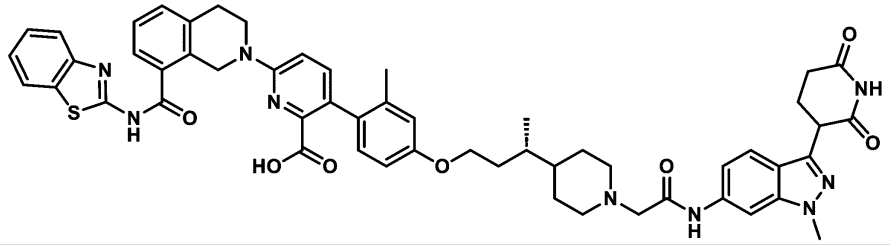
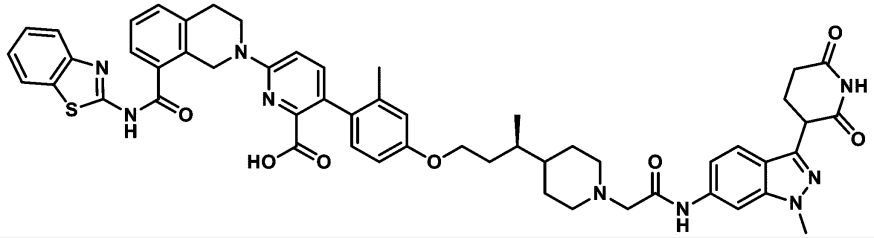
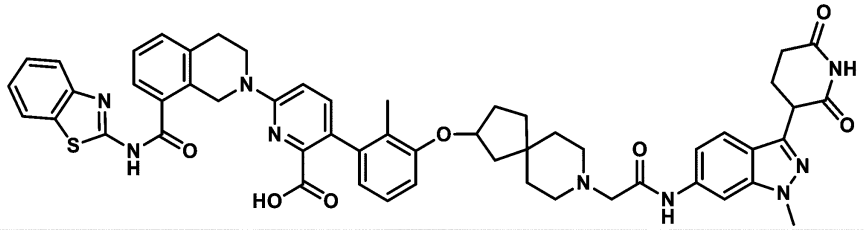
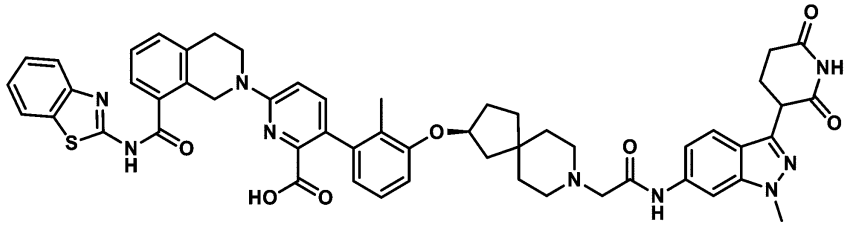
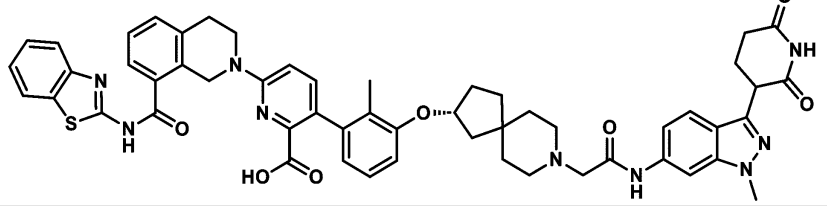
【０２９２】

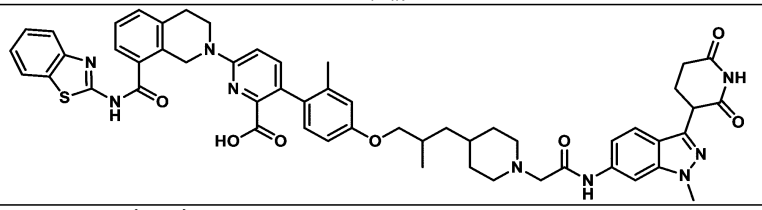
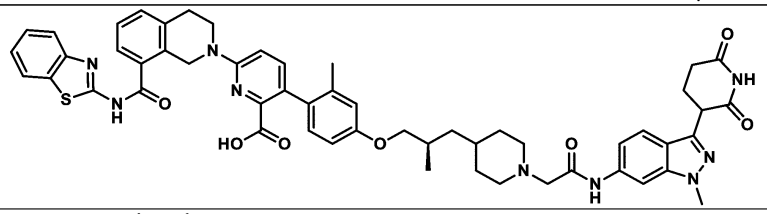
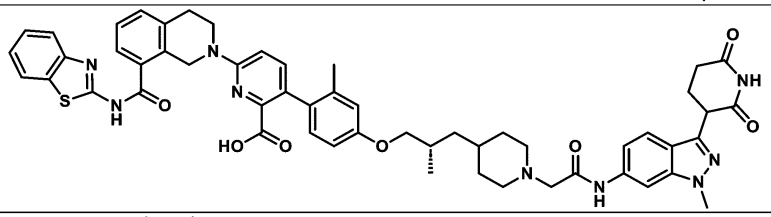
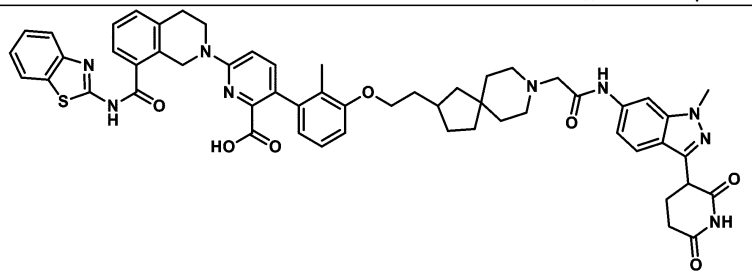
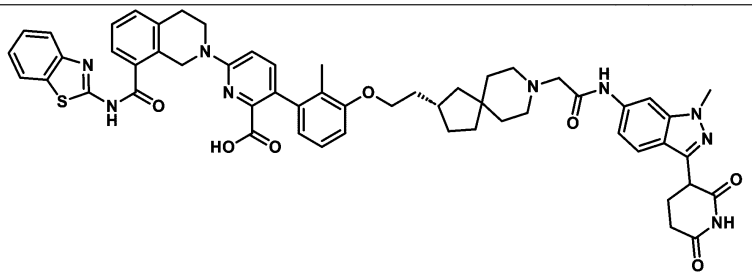
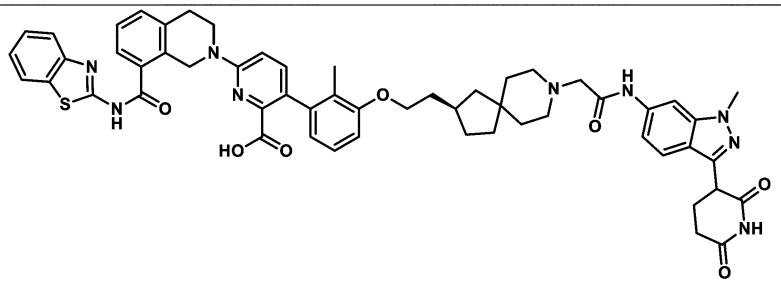
式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物のある特定の例は、立体異性体混合物の分割（例えば、立体異性体のＳＦＣ分離）を伴う方法を使用して合成した。表Ｃ１において、これらの化合物における分割された立体中心は、「ｏｒ１」または「ｏｒ２」の強化された立体化学的注釈で標識される。場合によっては、立体異性体分割を合成の最終工程の間に行い、それによって式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物の個々の立体異性体を提供する。代替的に、いくつかの他の場合では、分割は、中間体または出発材料に対して行い、ここで、中間体または出発材料の構成立体異性体の各々は、合成のその後の工程に別々に供されて、それぞれの式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物を別々の立体異性体として提供し得る。分割、および分割された中間体と式（Ｉ）または（ＩＩ）の化合物との間の相関の方法は、本明細書における実施例および表Ｐ１に開示されている。当業者は、立体異性体分割のためのいずれかのアプローチの下で、分割された立体中心において（Ｒ）－および（Ｓ）－配置の両方を有する立体異性体が提供されることを理解する。表Ｃ３を参照されたく、ここで、立体異性体がｏｒ１注釈を含む表Ｃ１の化合物は、非立体異性体形態において提供され、その後に（Ｒ）－および（Ｓ）－配置を有するそれぞれの立体異性体が続く。

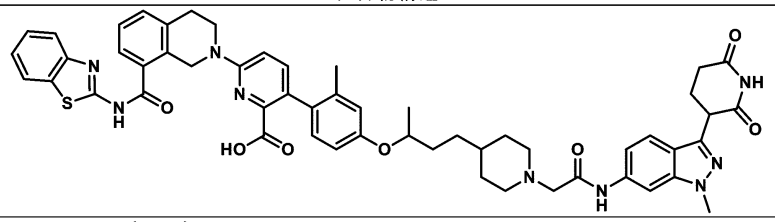
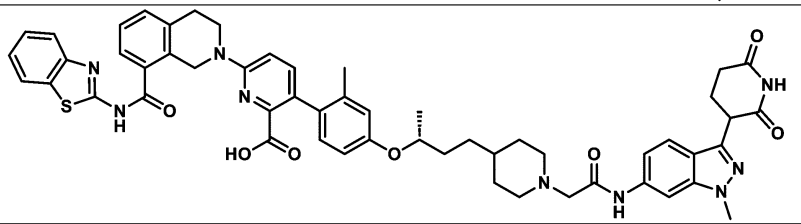
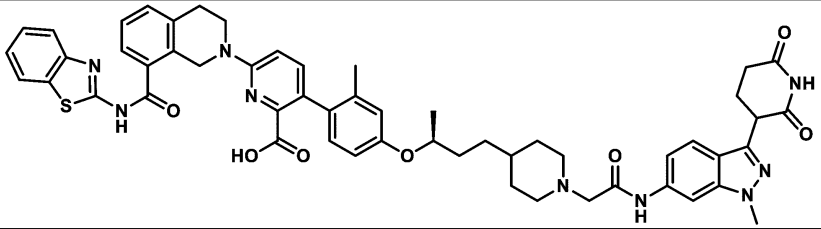
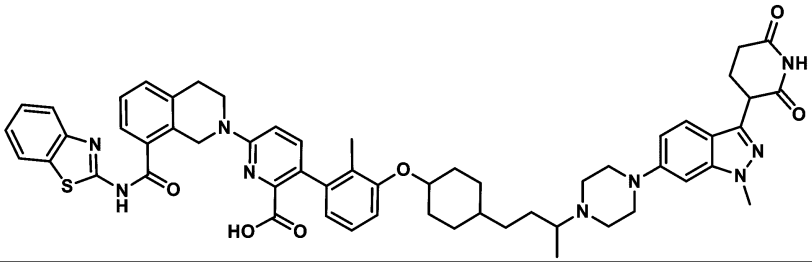
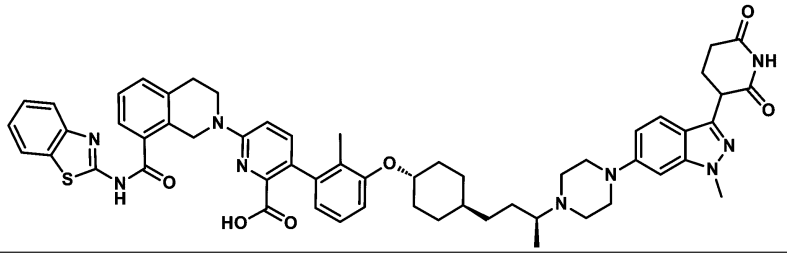
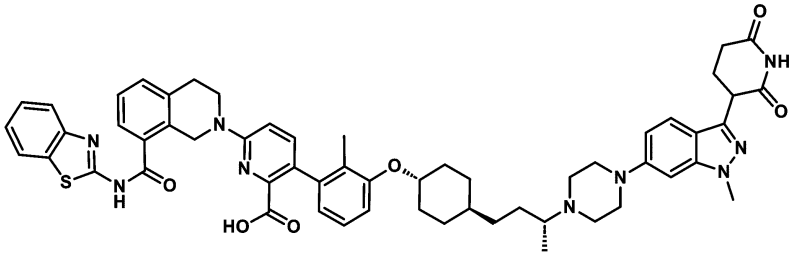
【０２９３】

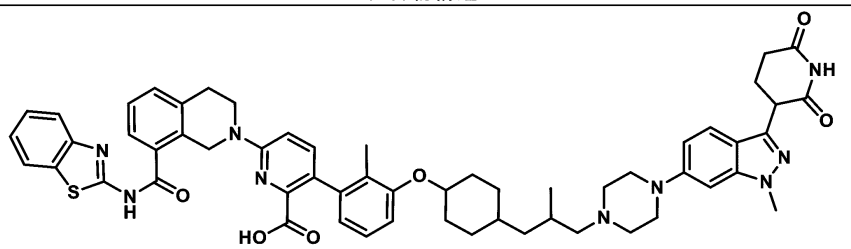
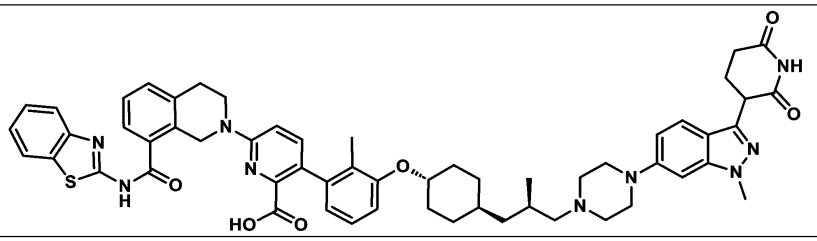
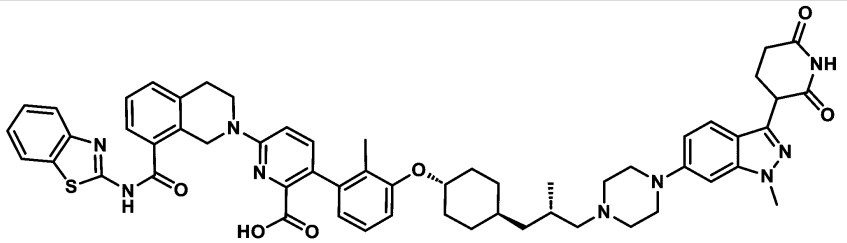
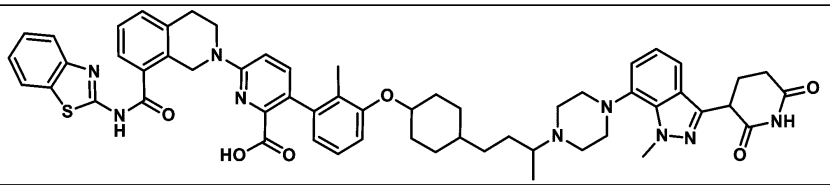
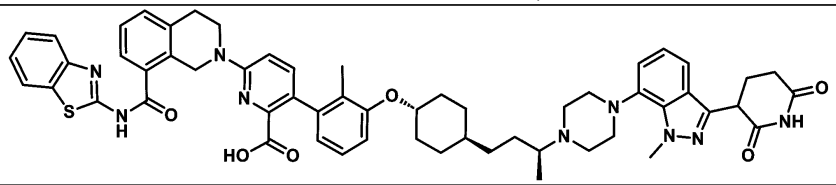
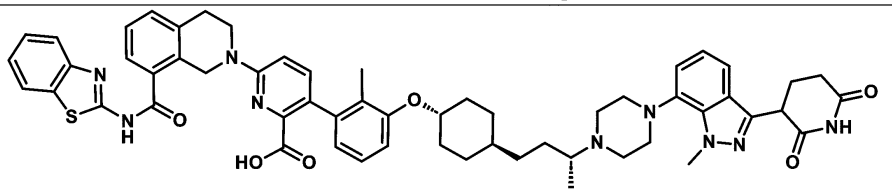
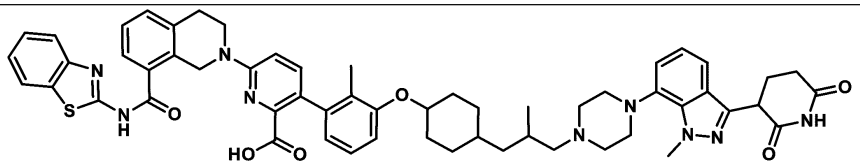
【表Ｃ３】

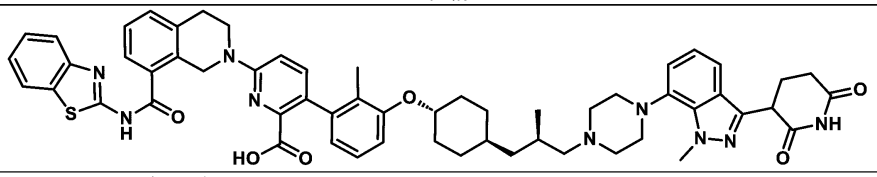
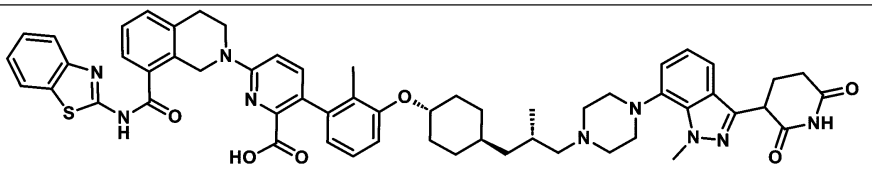
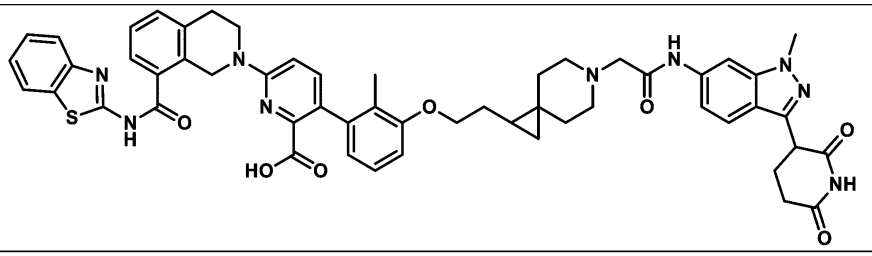
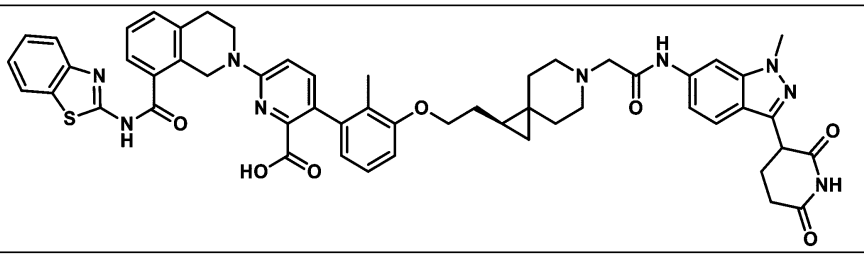
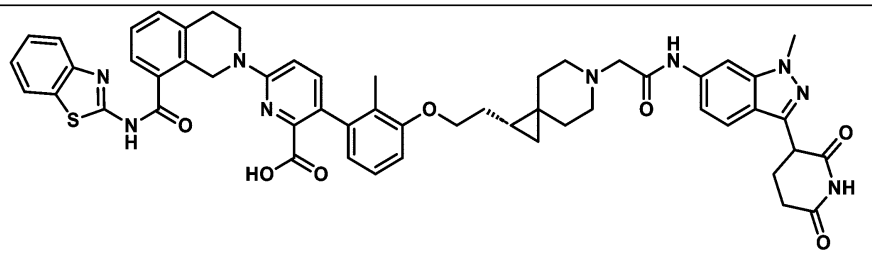
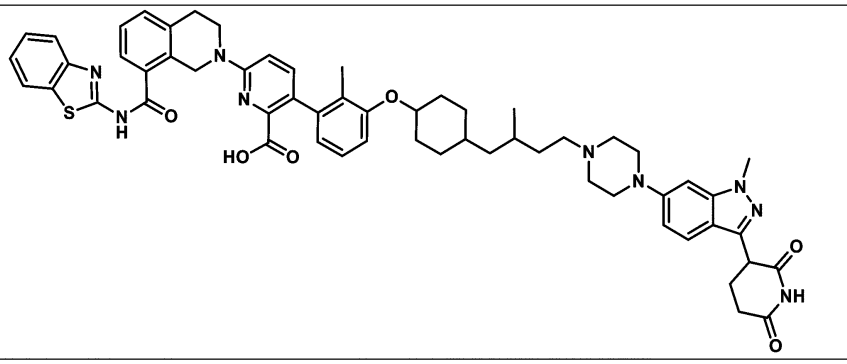
番号	化合物構造
262	
	
	
263	
	
	

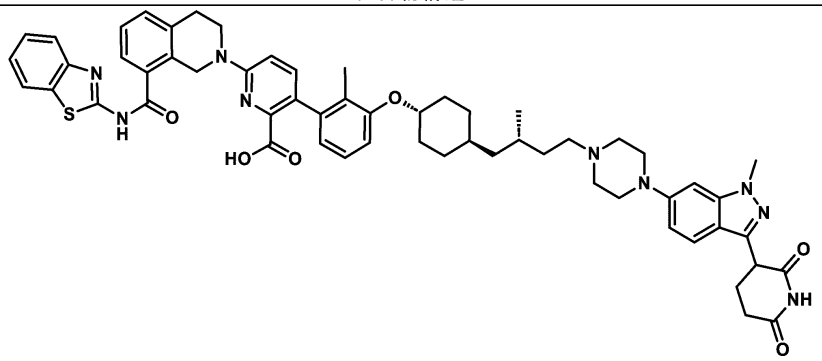
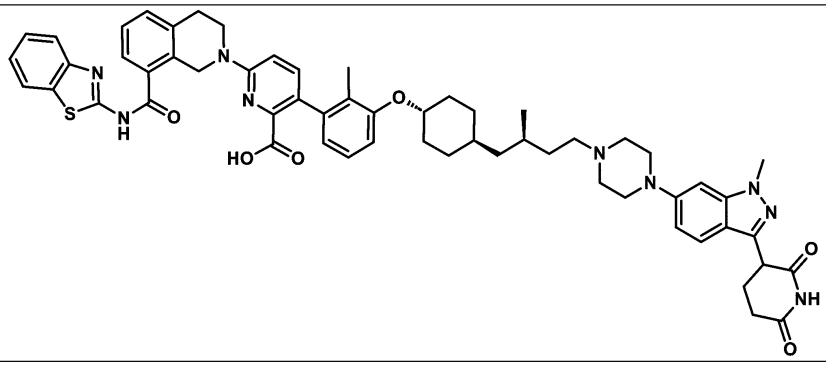
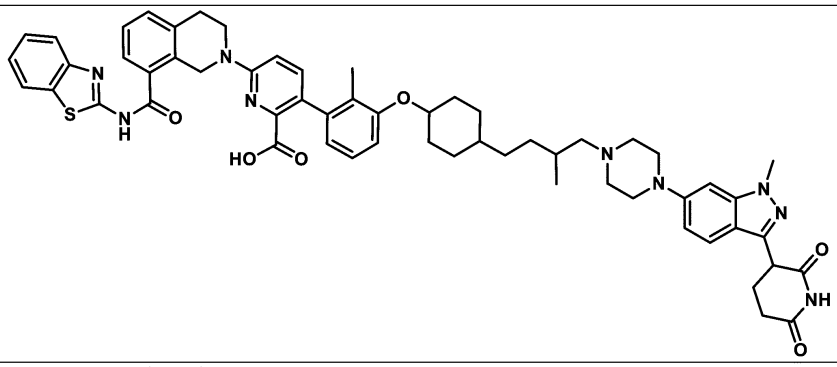
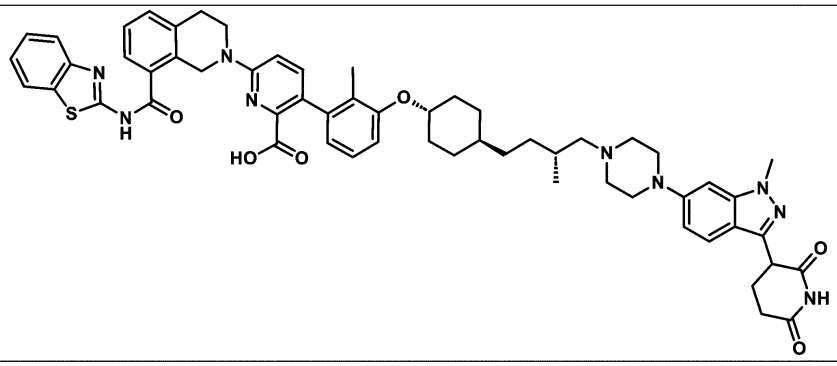
番号	化合物構造
266	
	
	
268	
	
	

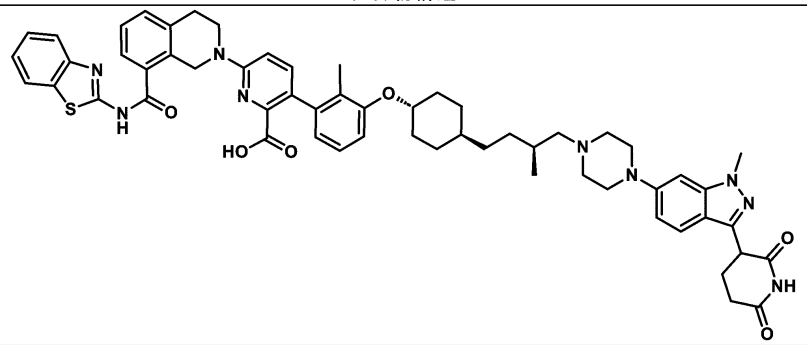
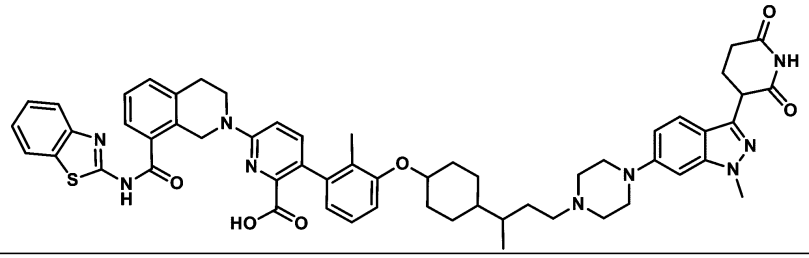
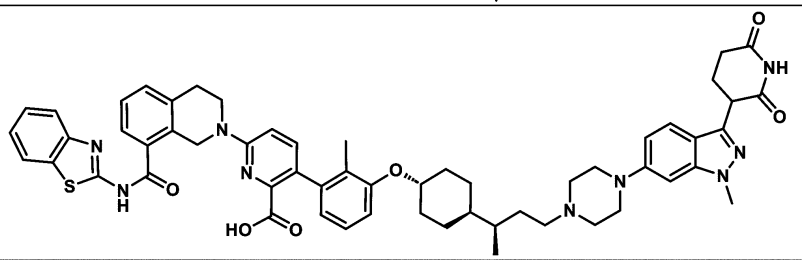
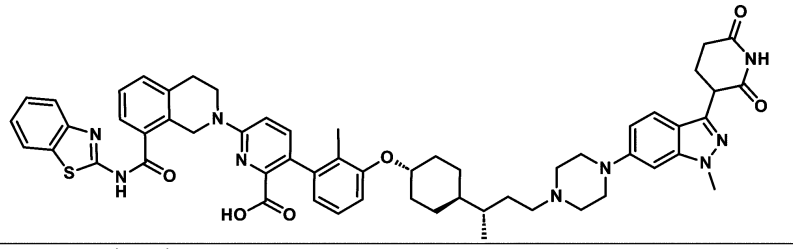
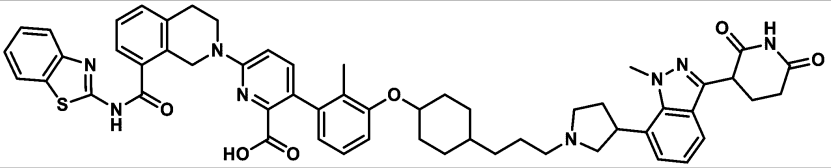
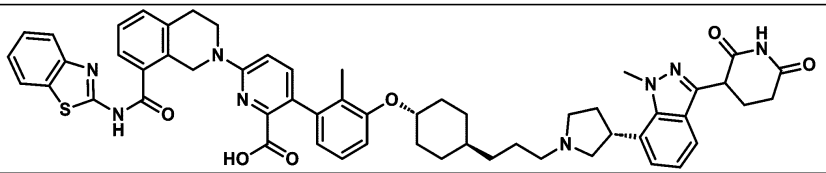
番号	化合物構造
271	
	
	
272	
	
	

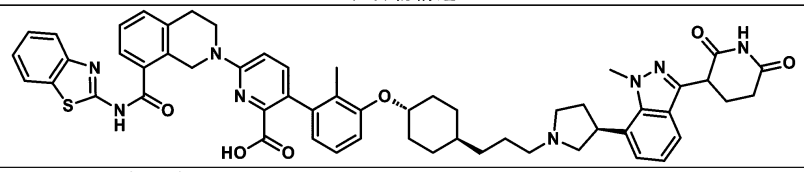
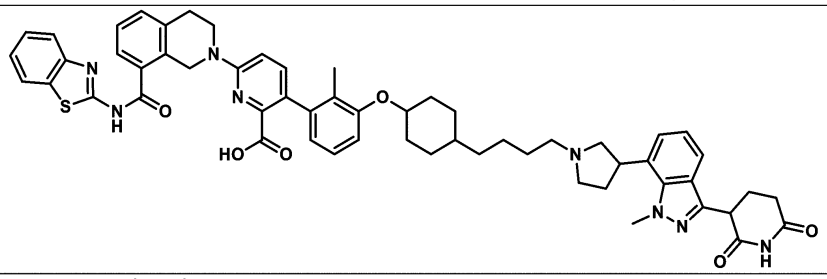
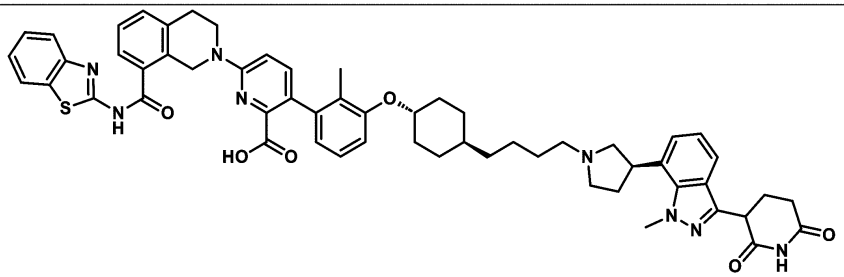
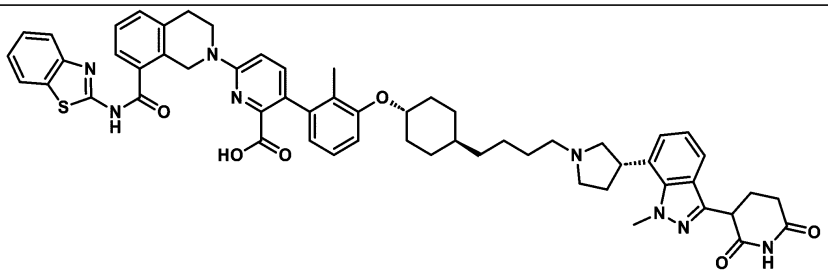
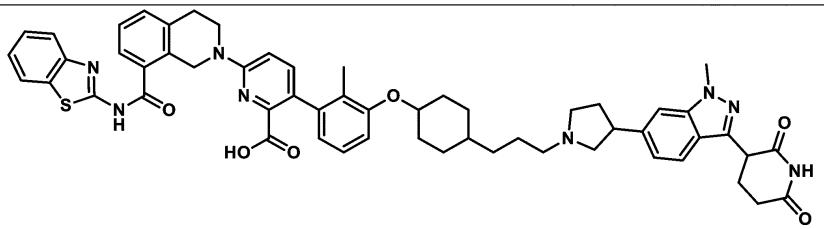
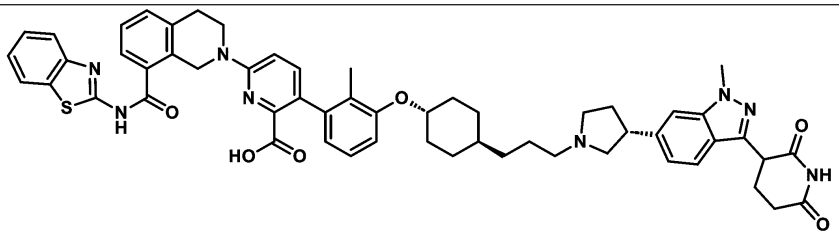
番号	化合物構造
276	
	
	
281	
	
	

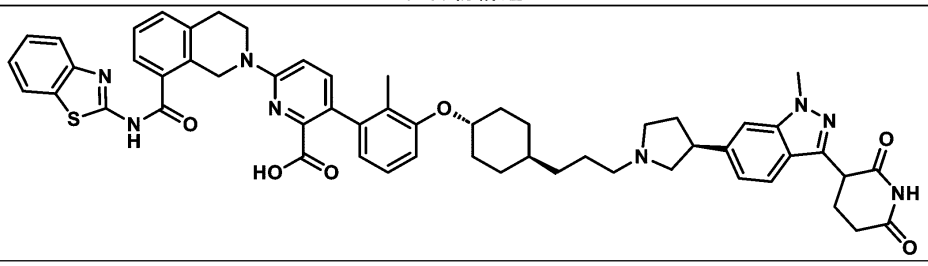
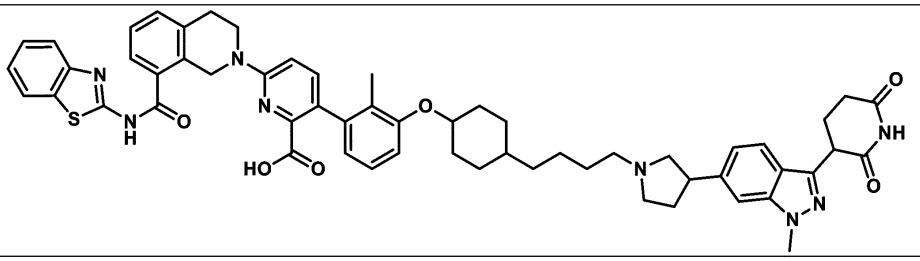
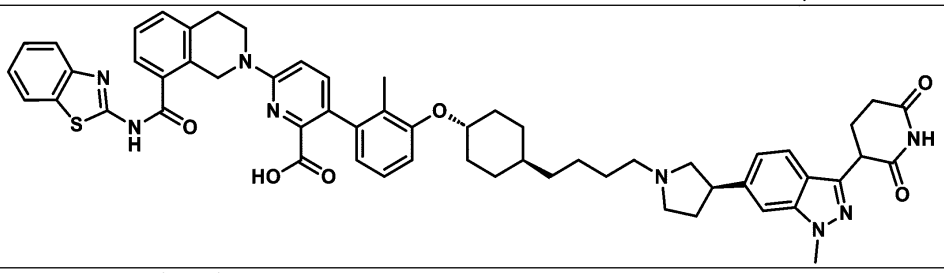
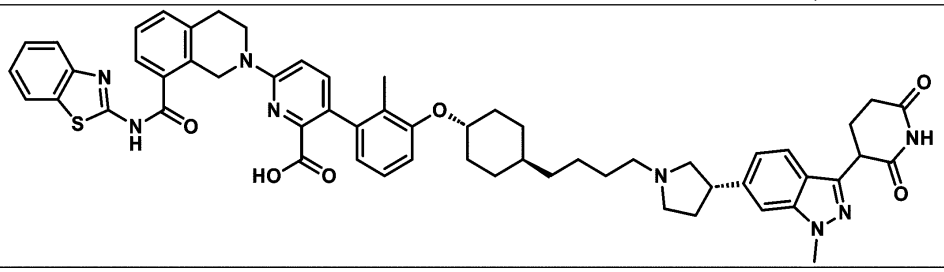
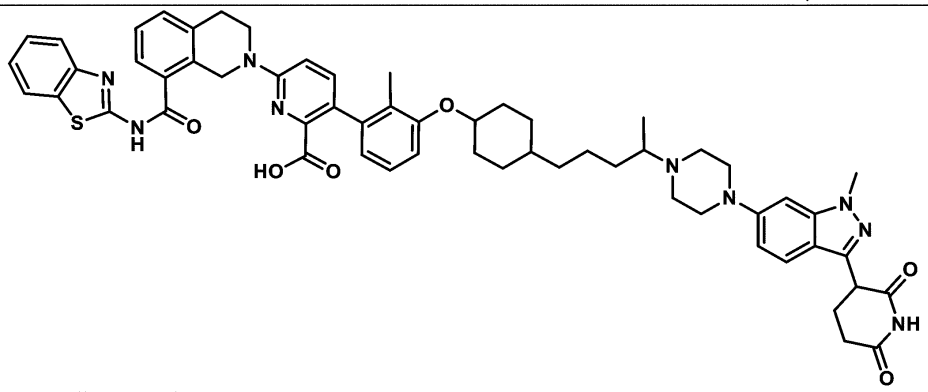
番号	化合物構造
282	
	
	
283	
	
	
284	

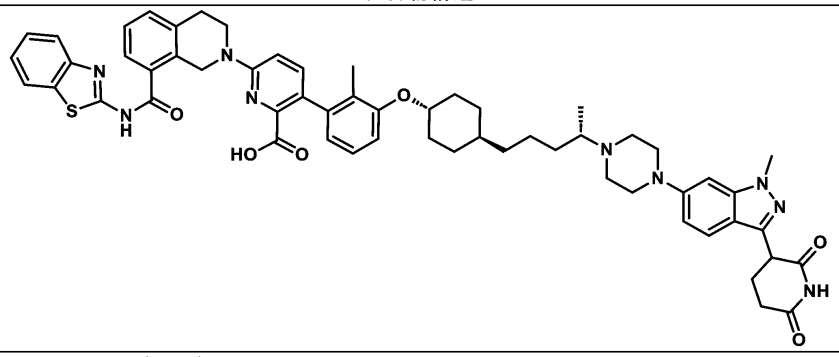
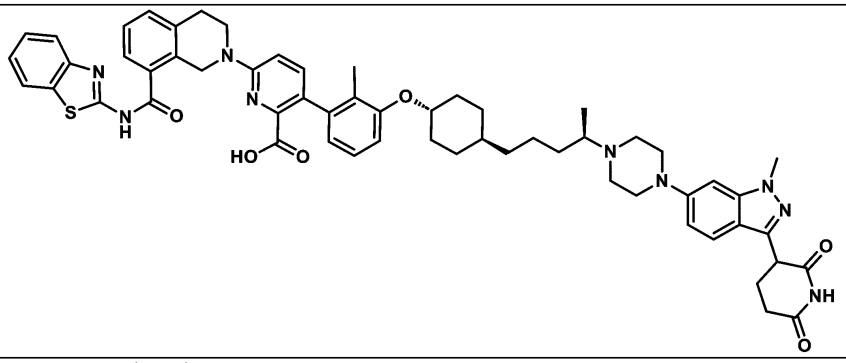
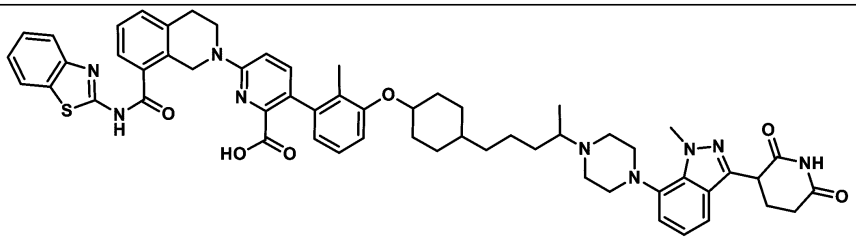
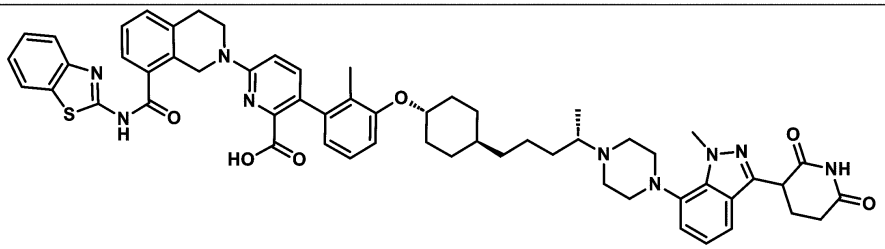
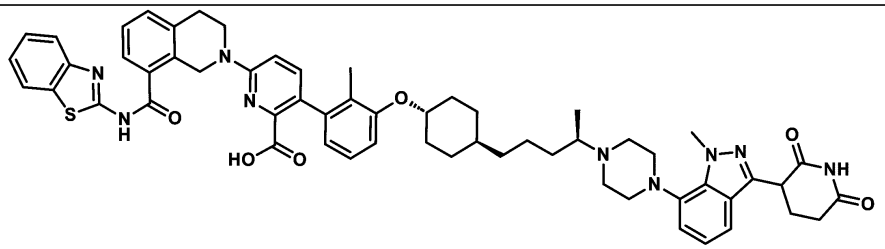
番号	化合物構造
	
	
289	
	
	
307	

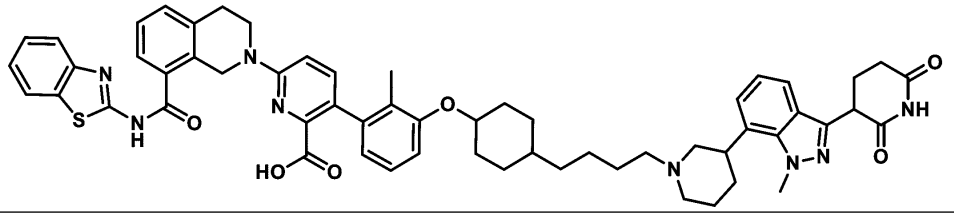
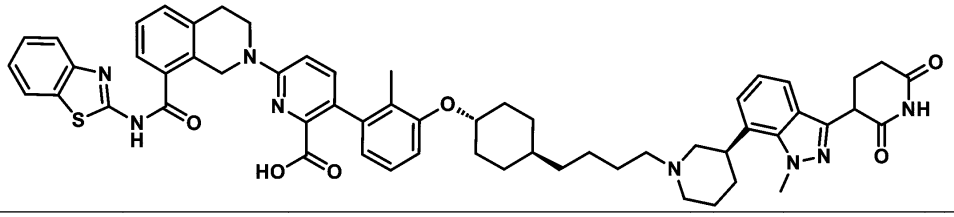
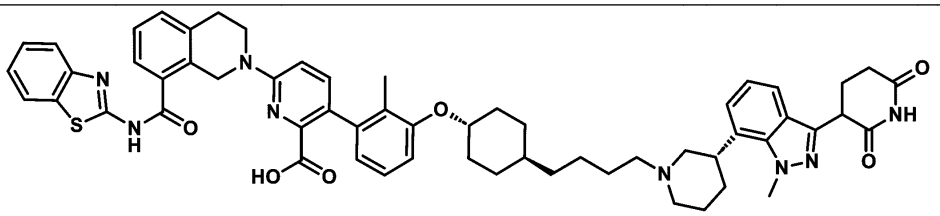
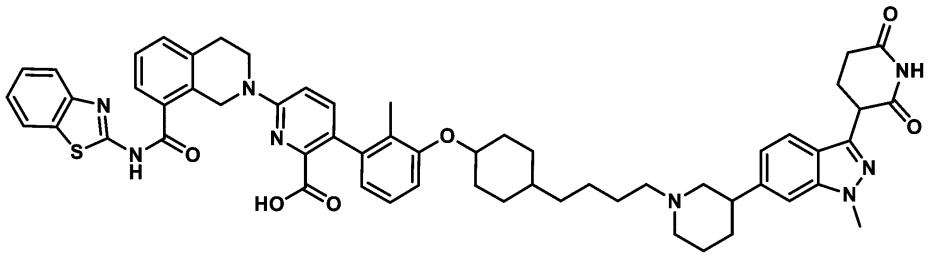
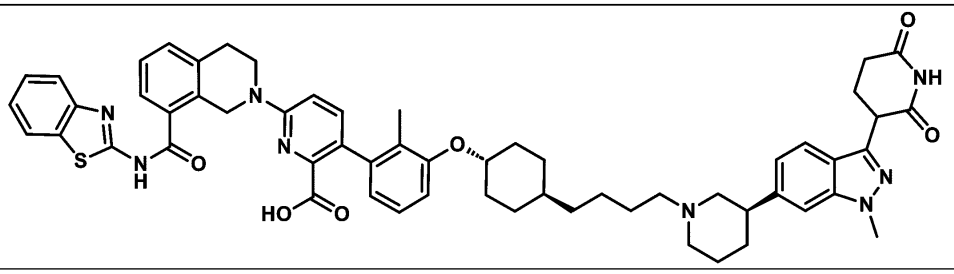
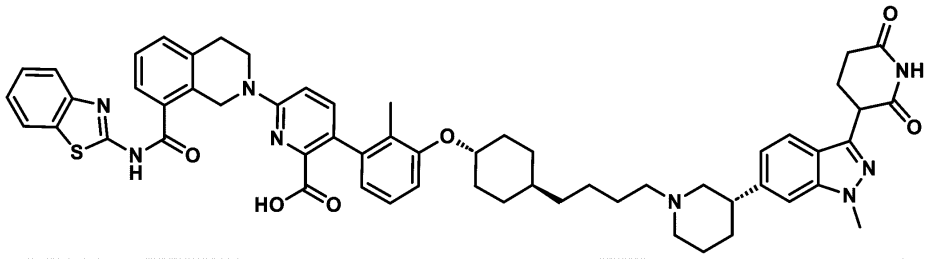
番号	化合物構造
	
	
308	
	

番号	化合物構造
	
310	
	
	
320	
	

番号	化合物構造
	
321	
	
	
331	
	

番号	化合物構造
	
332	
	
	
333	

番号	化合物構造
	
	
349	
	
	

番号	化合物構造
351	
	
	
352	
	
	

【０２９４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（

Ｉ－Ｈ－３））、または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、１μＭ未満（例えば、７５０ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、または２００ｎＭ未満）のＥＣ$_{50}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株における細胞生存率を低下させる。いくつかの実施形態では、化合物は、２００ｎＭ未満（例えば、１５０ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１ｎＭ未満）のＥＣ$_{50}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株における細胞生存率を低下させる。例えば、化合物は、０．１ｎＭ～１００ｎＭ、０．１ｎＭ～５０ｎＭ、１ｎＭ～５０ｎＭ、１ｎＭ～２０ｎＭ、または０．１ｎＭ～１ｎＭのＥＣ$_{50}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株における細胞生存率を低下させることができる。

【０２９５】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））、または式（ＩＩ）（例えば（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、１μＭ未満（例えば、７５０ｎＭ未満、５００ｎＭ未満、または２００ｎＭ未満）のＤＣ$_{50}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質の分解を誘導する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、２００ｎＭ未満（例えば、１５０ｎＭ未満、２００ｎＭ未満、１００ｎＭ未満、１０ｎＭ未満、１ｎＭ未満）のＤＣ$_{50}$を有するＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質の分解を誘導する。例えば、化合物は、０．１ｎＭ～１００ｎＭ、０．１ｎＭ～５０ｎＭ、１ｎＭ～５０ｎＭ、１ｎＭ～２０ｎＭ、または０．１ｎＭ～１ｎＭのＤＣ$_{50}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質の分解を誘導することができる。

【０２９６】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、７０％未満（例えば、５０％未満、３０％未満、２０％未満、または１０％未満）のＹ$_{ｍｉｎ}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質の分解を誘導する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ

－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、５０％未満（例えば、４０％未満、３０％未満、２０％未満、１０％未満、または５％未満）のＹ$_{min}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質の分解を誘導する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、３０％未満（例えば、２５％未満、２０％未満、１５％未満、１０％未満、または５％未満）のＹ$_{min}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質の分解を誘導する。例えば、化合物は、約１％～約７０％（例えば、約５％～約５０％または約１０％～約３０％）のＹ$_{min}$で、ＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質を発現する細胞株におけるＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質の分解を誘導することができる。

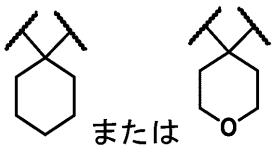
【０２９７】

本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））、またはＩ－Ｈ－３））または式（ＩＩ（例えばＩＩ－ａ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩と非共有結合したＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質である。

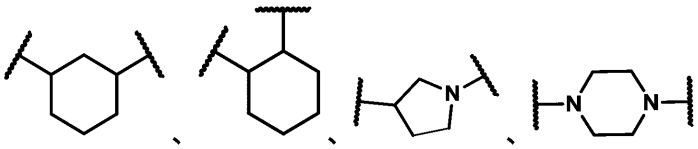
【０２９８】

本明細書において提供されるのはまた、ＢＣＬ－Ｘ$_{L}$タンパク質、式（Ｉ）（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、およびＣＲＢＮタンパク質、またはその一部を含む三元複合体である。

【０２９９】
化学的定義
「ハロ」という用語は、フルオロ（Ｆ）、クロロ（Ｃｌ）、ブロモ（Ｂｒ）、またはヨード（Ｉ）を指す。
【０３００】
「オキソ」という用語は、二価の二重結合酸素原子（すなわち、「＝Ｏ」）を指す。本明細書で使用される場合、オキソ基は、炭素原子に結合してカルボニルを形成する。
【０３０１】
「アルキル」という用語は、示された数の炭素原子を含有する、直鎖または分枝鎖であり得る飽和非環式炭化水素ラジカルを指す。例えば、Ｃ$_{1}$～$_{10}$は、基がその中に１～１０（１および１０を含む）個の炭素原子を有し得ることを示す。アルキル基は、非置換であるか、または１個以上の置換基で置換されているかのいずれかであり得る。非限定的な例としては、メチル、エチル、イソ－プロピル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ヘキシルが挙げられる。この文脈で使用される「飽和」という用語は、構成炭素原子と、水素および／または本明細書で定義される他の置換基によって占められる他の利用可能な原子価との間に存在する単結合のみを意味する。
【０３０２】
「ハロアルキル」という用語は、１個以上の水素原子が独立して選択されるハロで置き換えられているアルキル（例えば、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨＦ$_{2}$、または－ＣＨ$_{2}$Ｆ）を指す。
【０３０３】
「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－アルキルラジカル（例えば、－ＯＣＨ$_{3}$）を指す。
【０３０４】
「アルキレン」という用語は、二価アルキル（例えば、－ＣＨ$_{2}$－）を指す。同様に、「シクロアルキレン」および「ヘテロシクリレン」などの用語は、それぞれ二価シクロアルキルおよびヘテロシクリルを指す。不明確性を避けるために、「シクロアルキレン」および「ヘテロシクリレン」において、２つのラジカルは、同じ環炭素原子上にあり得るか（例えば、



などのジェミナルジラジカル）、または異なる環原子上にあり得る（例えば、環炭素および／または窒素原子（例えば、ビシナル環炭素および／または窒素原子））（例えば、



）。
【０３０５】
「アルケニル」という用語は、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖または分枝鎖であり得る非環式炭化水素鎖を指す。アルケニル部分は、示された数の炭素原子を含有する。例えば、Ｃ$_{2}$～$_{6}$は、基がその中に２～６（２および６を含む）個の炭素原子を有し得ることを示す。アルケニル基は、非置換であるか、または１個以上の置換基で置換されているかのいずれかであり得る。
【０３０６】
「アルキニル」という用語は、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖または分枝鎖であり得る非環式炭化水素鎖を指す。アルキニル部分は、示された数の炭素原子を含有

する。例えば、$C_{2\sim6}$は、基がその中に２～６（２および６を含む）個の炭素原子を有し得ることを示す。アルキニル基は、非置換であるか、または１個以上の置換基で置換されているかのいずれかであり得る。

【０３０７】

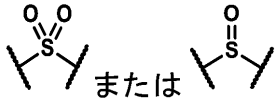
「アリール」という用語は、系における少なくとも１つの環が芳香族（例えば、６－炭素単環式、１０－炭素二環式、または１４－炭素三環式芳香族環系）である、６～２０個の炭素の単環式、二環式、三環式、または多環式基を指し、およびここで、各環の０、１、２、３、または４個の原子は、置換基によって置換され得る。アリール基の例としては、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチルなどが挙げられる。

【０３０８】

本明細書で使用される「シクロアルキル」という用語は、例えば、３～２０個の環炭素、好ましくは３～１５個の環炭素、およびより好ましくは３～１２個の環炭素または３～１０個の環炭素または３～６個の環炭素を有する、単環式、二環式、三環式、または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環式、二環式、三環式、または多環式）飽和または部分的不飽和炭化水素基を指し、ここで、シクロアルキル基は、任意選択的に置換され得る。この文脈で使用される「飽和」という用語は、構成炭素原子間に存在する単結合のみを意味する。飽和シクロアルキル基の例としては、限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。部分的不飽和シクロアルキルは、シクロアルキル中に１つ以上の二重結合が存在し、環系における環のいずれもが芳香族ではなく、部分的不飽和シクロアルキル基が全体的に完全飽和ではないことを条件として、任意の不飽和度を有し得る。部分的不飽和シクロアルキルの例としては、限定されないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。縮合／架橋シクロアルキルの非限定的な例としては、ビシクロ［１．１．０］ブチル、ビシクロ［２．１．０］ペンチル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［３．１．０］ヘキシル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［３．２．０］ヘプチル、ビシクロ［４．１．０］ヘプチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［３．１．１］ヘプチル、ビシクロ［４．２．０］オクチル、ビシクロ［３．２．１］オクチル、ビシクロ［２．２．２］オクチルなどが挙げられる。スピロ環式シクロアルキルの非限定的な例としては、スピロ［２．２］ペンチル、スピロ［２．５］オクチル、スピロ［３．５］ノニル、スピロ［３．５］ノニル、スピロ［３．５］ノニル、スピロ［４．４］ノニル、スピロ［２．６］ノニル、スピロ［４．５］デシル、スピロ［３．６］デシル、スピロ［５．５］ウンデシルなどが挙げられる。

【０３０９】

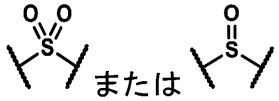
本明細書で使用される「ヘテロアリール」という用語は、５～２０個の環原子、代替的に、５、６、９、１０、または１５個の環原子を有する単環式、二環式、三環式、または多環式基を意味し、ここで、系における少なくとも１つの環は、独立して、Ｎ、Ｏ、Ｓ（



または

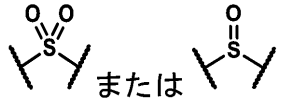
などの酸化形態を含む）、およびＰ（

などの酸化形態を含む）（例えば、Ｎ、Ｏ、およびＳ（

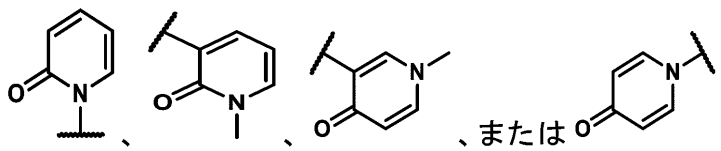


または

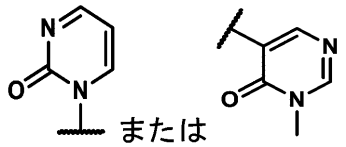
などの酸化形態を含む））からなる群から選択される１個以上のヘテロ原子を含有し、および系における少なくとも１つの環は、芳香族である（しかし、ヘテロ原子を含有する環、例えばテトラヒドロイソキノリニル、例えばテトラヒドロキノリニルである必要はない）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、Ｎ、Ｏ、およびＳ（例えば、



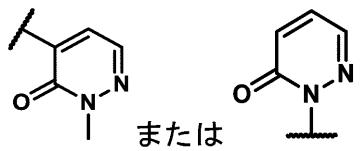
などの酸化形態を含む）からなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個（例えば、１、２、または３個）の環ヘテロ原子を含有する。ヘテロアリール基は、非置換であるか、または１個以上の置換基で置換されているかのいずれかであり得る。ヘテロアリールの例としては、チエニル、ピリジニル、フリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チオジアゾリル、ピラゾリル、イソキサゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、チアゾリルベンゾチエニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、シンノリニル、インダゾリル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、プリニル、チエノピリジニル、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジニル、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジニル、ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジニル、ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、テトラゾリル、クロマニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソリル、２，３－ジヒドロベンゾフラニル、テトラヒドロキノリニル、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］オキサチイニル、イソインドリニル、および他のものが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、チエニル、ピリジニル、フリル、ピラゾリル、イミダゾリル、イソインドリニル、ピラニル、ピラジニル、およびピリミジニルから選択される。明確にするために、ヘテロアリールはまた、芳香族ラクタム、芳香族環式尿素、またはそれらのビニログ性類似体を含み、ここで、カルボニルに隣接する各環窒素は、ピリドン（例えば、



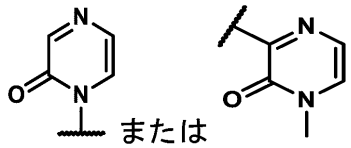
）、ピリミドン（例えば、



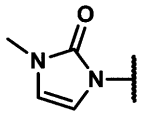
）、ピリダジノン（例えば、



）、ピラジノン（例えば、



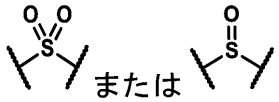
）、およびイミダゾロン（例えば、



）のうちの１つ以上などの三級であり（すなわち、３つのすべての原子価が非水素置換基によって占められる）、カルボニルに隣接する各環窒素は、三級である（すなわち、本明細書におけるオキソ基（すなわち、「＝Ｏ」）はヘテロアリール環の構成部分である）。

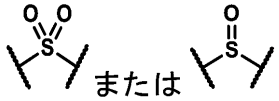
【０３１０】

「ヘテロシクリル」という用語は、単環式であれば１～３個のヘテロ原子、二環式であれば１～６個のヘテロ原子、または三環式もしくは多環式であれば１～９個のヘテロ原子を有する３～１５個の環原子（例えば、５～８員単環式、８～１２員二環式、または１１～１５員三環式環系）を有する単環式、二環式、三環式、または多環式（例えば、縮合、架橋、またはスピロ環式、二環式、三環式、または多環式）飽和または部分的不飽和環系を指し、当該ヘテロ原子は、Ｏ、Ｎ、Ｓ（

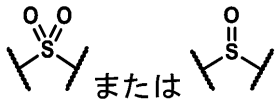


）などの酸化形態を含む）、およびＰ（

）などの酸化形態を含む）（例えば、Ｎ、Ｏ、およびＳ（



）などの酸化形態を含む））から選択され（例えば、単環式、二環式、または三環式の場合、それぞれ炭素原子および１～３個、１～６個、または１～９個のＮ、Ｏ、Ｓ、またはＰのヘテロ原子）、ここで、各環の０、１、２、または３個の原子は、置換基によって置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、Ｎ、Ｏ、およびＳ（例えば、

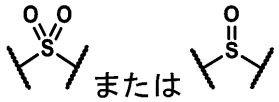


）などの酸化形態を含む）からなる群からそれぞれ独立して選択される１～４個（例えば、１、２、または３個）の環ヘテロ原子を含有する。この文脈で使用される「飽和」という用語は、構成環原子と、水素および／または本明細書で定義される他の置換基によって占められる他の利用可能な原子価との間に存在する単結合のみを意味する。飽和ヘテロシクリル基の例としては、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。部分的不飽和ヘテロシクリル基は、ヘテロシクリル中に１つ以上の二重結合が存在し、環系における環のいずれもが芳香族ではなく、部分的不飽和ヘテロシクリル基が全体的に完全飽和ではないことを条件として、任意の不飽和度を有し得る。部分的不飽和ヘテロシクリル基の例としては、限定されないが、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル、ジヒドロフ

ラニル、ジヒドロチオフェニルが挙げられる。縮合／架橋ヘテオロシクリル（heteorocyclyl）の非限定的な例としては、２－アザビシクロ［１．１．０］ブチル、２－アザビシクロ［２．１．０］ペンチル、２－アザビシクロ［１．１．１］ペンチル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル、５－アザビシクロ［２．１．１］ヘキシル、３－アザビシクロ［３．２．０］ヘプチル、オクタヒドロシクロペンタ［ｃ］ピロール、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプチル、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプチル、６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプチル、７－アザビシクロ［４．２．０］オクチル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクチル、３－アザビシクロ［３．２．１］オクチル、２－オキサビシクロ［１．１．０］ブチル、２－オキサビシクロ［２．１．０］ペンチル、２－オキサビシクロ［１．１．１］ペンチル、３－オキサビシクロ［３．１．０］ヘキシル、５－オキサビシクロ［２．１．１］ヘキシル、３－オキサビシクロ［３．２．０］ヘプチル、３－オキサビシクロ［４．１．０］ヘプチル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプチル、６－オキサビシクロ［３．１．１］ヘプチル、７－オキサビシクロ［４．２．０］オクチル、２－オキサビシクロ［２．２．２］オクチル、３－オキサビシクロ［３．２．１］オクチルなどが挙げられる。スピロ環式ヘテロシクリルの非限定的な例としては、２－アザスピロ［２．２］ペンチル、４－アザスピロ［２．５］オクチル、１－アザスピロ［３．５］ノニル、２－アザスピロ［３．５］ノニル、７－アザスピロ［３．５］ノニル、２－アザスピロ［４．４］ノニル、６－アザスピロ［２．６］ノニル、１，７－ジアザスピロ［４．５］デシル、７－アザスピロ［４．５］デシル、２，５－ジアザスピロ［３．６］デシル、３－アザスピロ［５．５］ウンデシル、２－オキサスピロ［２．２］ペンチル、４－オキサスピロ［２．５］オクチル、１－オキサスピロ［３．５］ノニル、２－オキサスピロ［３．５］ノニル、７－オキサスピロ［３．５］ノニル、２－オキサスピロ［４．４］ノニル、６－オキサスピロ［２．６］ノニル、１，７－ジオキサスピロ［４．５］デシル、２，５－ジオキサスピロ［３．６］デシル、１－オキサスピロ［５．５］ウンデシル、３－オキサスピロ［５．５］ウンデシル、３－オキサ－９－アザスピロ［５．５］ウンデシルなどが挙げられる。

【０３１１】

本明細書で使用される窒素含有ヘテロシクリルは、１～２個の環窒素原子ならびにＯおよびＳ（



などの酸化形態を含む）からなる群から選択される０～２個の更なる環ヘテロ原子を有するヘテロシクリルを指す。窒素含有ヘテロシクリルは、本明細書の他の箇所で定義される単環式、二環式、または多環式であり得る。単環式窒素含有ヘテロシクリルの例としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルなどが挙げられる。二環式窒素含有ヘテロシクリルの例としては、７－アザスピロ［３．５］ノニル、１，７－ジアザスピロ［４．５］デシル、３－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナニル、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタニルなどが挙げられる。

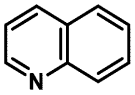
【０３１２】

本明細書で使用される場合、環が「部分的不飽和」であると記載される場合、それは、環が芳香族ではないことを条件として、当該環は、１つ以上の追加の不飽和度（環自体に起因する不飽和度に加えて、例えば、構成環原子間の１つ以上の二重結合または三重結合）を有することを意味する。そのような環の例としては、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピロール、ジヒドロフラン、ジヒドロチオフェンなどが挙げられる。

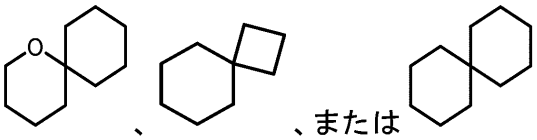
【０３１３】

不明確性を避けるために、別途明記されない限り、二環式またはより高次の環系（例えば、三環式、多環式環系）を形成するのに十分な数の環原子を含有する環および環式基（

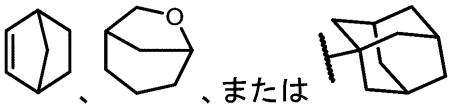
例えば、本明細書に記載されるアリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ヘテロシクロアルケニル、シクロアルケニル、シクロアルキルなど）について、そのような環および環式基は、縮合点が、（ｉ）隣接する環原子上（例えば、［ｘ．ｘ．０］環系、ここで、０は０原子架橋（例えば、



）を表す）、（ｉｉ）単環原子（スピロ縮合環系）（例えば、



）、または（ｉｉｉ）連続する環原子の配列（すべての架橋長＞０を有する架橋環系）（例えば、



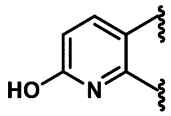
）に位置するものを含む、縮合環を有するものを包含することが理解される。

【０３１４】

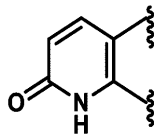
加えて、本実施形態の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むことが意図される。本明細書で使用される同位体は、原子番号は同じでも質量数が異なる原子を含む。一般的な例として、限定されないが、水素の同位体は、三重水素および重水素を含み、ならびに炭素の同位体は、^{13}Cおよび^{14}Cを含む。

【０３１５】

加えて、本明細書に一般的または具体的に開示される化合物は、すべての互変異性形態を含むことが意図される。したがって、例として、部分：



を含有する化合物は、部分：



を含有する互変異性形態を包含する。同様に、ヒドロキシルで任意選択的に置換されていてもよいと記載されるピリジニルまたはピリミジニル部分は、ピリドンまたはピリミドン互変異性形態を包含する。

【０３１６】

本明細書において提供される化合物は、様々な立体化学的形態を包含し得る。化合物はまた、ジアステレオマーおよび光学異性体、例えば、ラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物、ならびにある特定の化合物における構造的非対称性の結果として生じる個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーを包含する。別途示されない限り、開示される化合物は、立体化学を特定せずに構造によって命名または描写され、１つ以上のキラル中心を有する場合、それは、化合物のすべての可能な立体異性体を表すと理解される。

【０３１７】
処置方法
適応症
本明細書において提供されるのは、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導するための方法である。例えば、本明細書において提供されるのは、癌を処置または予防するのに有用なＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導することができる化合物である。例えば、Ｇｕｏ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ（Ａｌｂａｎｙ ＮＹ）１３．１５（２０２１）：１９７５０；Ｐａｒｋ，ｅｔ ａｌ．Ｐｒｏｃｅｅｄｉｎｇｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ａｃａｄｅｍｙ ｏｆ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ １１２．４０（２０１５）：１２４９２－１２４９７；Ｚｈａｎｇ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ １４．１（２０１５）：１－９；Ｂｅｒｏｕｋｈｉｍ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４６３．７２８３（２０１０）：８９９－９０５を参照された。ＢＣＬ－X_Lタンパク質への化合物の結合またはＢＣＬ－X_Lタンパク質の阻害を評価する追加の方法は、例えば、米国特許出願公開第２００７／０２７１３５号、同第２０１０／３０５１２２号、および同第２０１３／０９６１２０号に記載されている。
【０３１８】
タンパク質分解の効果は、典型的には経時的に増加するは、分解の出現（例えば、対照と比較した分解パーセンテージ、またはパラメーターY_{min}、DC_{50}、および／またはD_{max}によって表される）は、タンパク質の再合成速度によって影響を受けることが理解されるであろう。当技術分野では、６時間、１２時間、１８時間、１日、２日、３日、またはそれ以上などの特定の期間後に分解を調べることが一般的である。例えば、分解は、２４時間後の分解パーセントとして表すことができる。
【０３１９】
本明細書において提供される化合物の分解誘導機構を検証するための例示的なアッセイは、当技術分野で既知であり、例えば、国際公開第２０１９／１４４１１７号およびＷｕ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ ＆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ ２７．７（２０２０）：６０５－６１４に記載されている。
【０３２０】
分解アッセイは、本明細書において提供されるものなどの化合物のオンターゲット分解誘導効果およびオフターゲット分解誘導効果の両方を定量化するために使用することができる。例示的なアッセイとしては、定量的イムノブロッティング、他のイムノアッセイ（例えば、ＭｅｓｏＳｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）イムノアッセイ）、均一時間分解蛍光（homogenous time resolved florescence、ＨＴＲＦ）、およびＨｉＢｉＴが挙げられる。いくつかの実施形態では、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させ、インキュベートした後、溶解物をゲル電気泳動（例えば、ＳＤＳ－ＰＡＧＥ）のために調製し、続いて対照（例えば、ＤＭＳＯ処置対照）と比較したイムノブロッティングおよび定量化を行うことができる。別の例として、細胞株は、ＨｉＢｉＴタグ付ＢＣＬ－X_Lタンパク質を発現するように操作することができ、および相補的ＬｇＢｉＴペプチドを添加した場合に観察される蛍光の量を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、ま

たは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩で処置した細胞と、対照（例えば、ＤＭＳＯ処置対照）とで比較することができる。例えば、実施例Ｂ１および実施例Ｂ２を参照されたい。また、例えば、国際公開第２０２０／１６３８２３号および国際公開第２０１９／１４４１１７号も参照されたい。いくつかの実施形態では、オフターゲット分解誘導効果は、タンパク質真核生物ペプチド鎖放出因子ＧＴＰ結合サブユニットＥＲＦ３Ａ（ＧＳＰＴ１）、Ｉｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１）、Ｈｅｌｉｏｓ（ＩＫＺＦ２）、Ａｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３）、および／またはカゼインキナーゼＩアイソフォームアルファ（casein kinase I isoform alpha、ＣＫ１α）について評価することができる。

【０３２１】

また、国際公開第２０２３／０４４０４６号、国際公開第２０２２／１６９７８０号、国際公開第２０２１／２２２１１４号、国際公開第２０２１／１４６５３６号、国際公開第２０２１／０７８３０１号、国際公開第２０２１／００７３０７号、国際公開第２０２０／１６３８２３号、国際公開第２０１９／１４４１１７号、国際公開第２０１７／１８４９９５号、およびＫｈａｎ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２５．１２（２０１９）：１９３８－１９４７；Ｂａｌａｃｈａｎｄｅｒ，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２６．２４（２０２０）：６５３５－６５４９を参照されたい。

【０３２２】

本明細書において提供される、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の、ＢＣＬ－X_Lへの結合親和性は、例えば、結合IC_{50}またはK_i（例えば、競合アッセイを使用して）、またはK_D値（例えば、生物物理学的アッセイを使用して）決定することができる。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低い結合IC_{50}値を有する化合物は、より高い結合IC_{50}値を有する化合物と比較して、より効力のある結合剤である。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低い結合K_i値を有する化合物は、より高い結合K_i値を有する化合物と比較して、より効力のある結合剤である。同様に、実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いK_D値を有する化合物は、より高いK_D値を有する化合物と比較して、より効力のある結合剤である。例えば、結合IC_{50}値は、競合物質として蛍光標識されたＢＨ３オンリーペプチド（例えば、ＢＡＤまたはＢＡＸ）を使用する蛍光偏光アッセイにおいて決定することができる。別の例として、結合K_i値は、蛍光がＦＲＥＴ対である、蛍光標識されたＢＨ３－オンリーペプチド（例えば、ＢＡＫ）およびＢＣＬ－X_Lに結合する蛍光標識された抗体を使用する時間分割蛍光共鳴エネルギー移動（ＴＲ－ＦＲＥＴ）アッセイを使用し、およびＢＨ３－オンリーペプチドに対する競合物質として、本明細書において提供される式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－

３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を使用して、決定することができる。例えば、米国特許出願公開第２００７／００２７１３５号、同第２０１０／３０５１２２号、および同第２０１３／０９６１２０号を参照されたい。

【０３２３】

ＢＣＬ－X_Lを阻害する、本明細書において提供される式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の能力は、IC_{50}値を使用して決定することができる。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いIC_{50}値を有する化合物は、より高いIC_{50}値を有する化合物と比較して、より効力のある阻害剤である。ＢＣＬ－X_Lの阻害を測定することができる１つの方法は、ＢＨ３オンリーペプチド（例えば、ＢＩＭ）とのＢＣＬ－X_Lの複合体の形成の妨害を測定することである。例えば、電気化学発光ベースのサンドイッチＥＬＩＳＡアッセイ（例えば、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（ＭＳＤ）－ＥＬＩＳＡアッセイ）を使用することができる。例えば、Ｐｈｉｌｌｉｐｓ，Ｄ．Ｃ．，ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｊｏｕｒｎａｌ　５．１１（２０１５）：ｅ３６８－ｅ３６８およびＸｉａｏ，Ｙｕ，ｅｔ　ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ　１４．８（２０１５）：１８３７－１８４７を参照されたい。このようなアッセイでは、ＢＣＬ－X_Lを発現する細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と一定時間インキュベートし、溶解させ、次いでアッセイにおいて評価することができる。タグ付き抗ＢＣＬ－X_L抗体（例えば、ビオチンタグ付き抗ＢＣＬ－X_L抗体）は、アッセイプレート（例えば、ストレプトアビジンアッセイプレート）上に固定化することができ、次いで、溶解物は、ＢＣＬ－X_Lを引き出すために適用することができる。抗ＢＩＭ抗体（例えば、ウサギ抗ＢＩＭ抗体）を導入し、続いて検出抗体（例えば、スルホタグ付きヤギ抗ウサギ抗体）を添加し、検出抗体を測定することができる。別の例として、ＢＨ３オンリーのペプチド（例えば、ＢＩＭ）とのＢＣＬ－X_Lの複合体の形成の妨害は、哺乳動物ツーハイブリッドアッセイを使用して測定することができる。そのようなアッセイでは、「ベイト」および「プレイ」融合タンパク質（例えば、ＢＣＬ－X_Lに融合されたＧＡＬ４のＤＮＡ結合ドメインおよびＢＩＭに融合されたＶＰ１６の転写活性化ドメイン）をコードするプラスミドは、ＧＡＬ４－ルシフェラーゼレポーターを安定的に発現する細胞（例えば、ＨｅＬａ細胞）に導入されることができる。式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３）

）、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物を培養中の細胞に添加し、インキュベートし、およびルシフェラーゼ活性を測定することができる。例えば、Ｓｏｕｅｒｓ，Ａｎｄｒｅｗ　Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　１９．２（２０１３）：２０２－２０８を参照されたい。

【０３２４】

本明細書において提供される式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩による分解の効力は、ＤＣ$_{50}$値によって決定することができる。本明細書で使用される場合、ＤＣ$_{50}$は、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させる前のタンパク質の濃度と比較して、または式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させなかった細胞におけるタンパク質の濃度と比較して、細胞におけるタンパク質（例えば、ＢＣＬ－Ｘ$_{Ｌ}$タンパク質）の濃度の５０％の低下をもたらす式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の濃度を指す。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いＤＣ$_{50}$値を有する化合物は、より高いＤＣ$_{50}$値

を有する化合物と比較して、より効率的な分解の誘導因子である。いくつかの実施形態では、DC_{50}値は、（例えば、ＨｉＢｉＴ検出を使用して）インビトロまたはインビボで（例えば、$BCL-X_L$タンパク質を発現する腫瘍細胞（例えば、ＭＯＬＴ４、ＲＳ４；１１、ＮＣＩ－Ｈ１４６、ＥＪＭ、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＴ１０８０、および／またはＨ９２９などの細胞株）において）決定することができる。

【０３２５】

式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩による分解の効力は、EC_{50}値によって決定することができる。本明細書で使用される場合、EC_{50}は、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させる前のタンパク質の濃度と比較した場合、または式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させなかった細胞におけるタンパク質の濃度と比較した場合、細胞におけるタンパク質の全体的濃度と比較して、タンパク質（例えば、$BCL-X_L$タンパク質）の濃度の５０％の低下をもたらす式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の濃度を指す。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いEC_{50}値を有する化合物は、より高いEC_{50}値を有する化合物と比較して、より効力のある化合物である。いくつかの実施形態では、EC_{50}値は、（例えば、ＨｉＢｉＴ検出を使用して）インビトロまたはインビボで（例えば、$BCL-X_L$タンパク質を発現する腫瘍細胞（例えば、ＭＯＬＴ４、ＲＳ４；１１、ＮＣＩ－Ｈ１４６、ＥＪＭ、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＴ１０８０、および／またはＨ９２９などの細胞株）において）決定することができる。

【０３２６】

本明細書において提供される式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩による分解の効力は、Y_{min}値によって決定することができる。本明細書で使用される場合、Y_{min}は、パーセンテージとして表した場合、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させる前のタンパク質の濃度と比較した、または式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物と接触させなかった細胞におけるタンパク質の濃度と比較した、細胞におけるタンパク質（例えば、ＢＣＬ－X_Lタンパク質）の全体的濃度の比を指す。本明細書で使用される場合、D_{max}は、１－Y_{min}である。Y_{min}は、実施例Ｂ１に記載されるようなＨｉＢｉＴアッセイによって測定することができる。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いY_{min}値を有する化合物は、より高いY_{min}値を有する化合物と比較して、より効力のある分解の誘導因子である。実質的に同様の条件下で決定した場合、より低いY_{min}値を有する化合物は、より高いY_{min}値を有する化合物と比較して、より効力のある化合物である。いくつかの実施形態では、Y_{min}値は、（例えば、ＨｉＢｉＴ検出を使用して）インビトロまたはインビボで（例えば、ＢＣＬ－X_Lタンパク質を発現する腫瘍細胞（例えば、ＭＯＬＴ４、ＲＳ４；１１、ＮＣＩ－Ｈ１４６、ＥＪＭ、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＴ１０８０、および／またはＨ９２９などの細胞株）において）決定することができる。

【０３２７】

式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例え

ば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の効力を決定するための例示的なアッセイは、細胞増殖および／または生存率に関して、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の効果を測定することを含む。細胞増殖アッセイは、２Ｄおよび３Ｄを含むいくつかの形式で行うことができる。同様に、細胞増殖アッセイは、例えば、ＭＯＬＴ４、ＲＳ４；１１、ＮＣＩ－Ｈ１４６、ＥＪＭ、ＨＥＫ２９３Ｔ、ＨＴ１０８０、および／またはＨ９２９を含む任意の適切な細胞株を用いて行うことができる。例示的な例として、３Ｄ細胞増殖アッセイは、３Ｄ培地中で細胞を増殖させることと、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、適切な試薬（例えば、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲＧＬＯ（登録商標）３Ｄ）を使用して細胞増殖を測定することと、次いで、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を用いた実験からのシグナルを、対照実験（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））、またはその薬学的に許容される塩を欠く）からのシグナルと比較することとを含み得る。別の例示的な例として、２Ｄ細胞増殖アッセイは、細胞を増殖表面上にプレーティングすることと、任意選択的に、細胞を一定期間増殖させることと、細胞を式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅ

ａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることと、適切な試薬（例えば、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲＧＬＯ（登録商標））を使用して細胞増殖を測定することと、次いで、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を用いた実験からのシグナルと、対照実験（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を欠く）からのシグナルと比較することとを含み得る。追加の細胞生存率アッセイとしては、テトラゾリウム色素ＭＴＴ（３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウムブロミド）の不溶性紫色ホルマザンへの還元に基づく比色アッセイであるＭＴＴアッセイ、および関連するテトラゾリウム塩に基づく他の同様のアッセイが挙げられる。例えば、実施例Ｂ３および実施例Ｂ４を参照されたい。

【０３２８】

細胞生存率アッセイを使用して、細胞死に関する、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））、の化合物、またはその薬学的に許容される塩の効果を測定することができる。例えば、ＢＣＬ－X_Lタンパク質（例えば、ＭＯＬＴ－４細胞）発現する細胞を、様々な濃度の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩とインキュベートし、次いで、検出試薬（例え

ば、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲ－ＧＬＯ（登録商標）Ｃｅｌｌ　Ｖｉａｂｉｌｉｔｙ　Ａｓｓａｙキット）に曝露して、細胞生存率を決定することができる。式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の親和性を評価するための例示的なアッセイは、組換えＢＣＬ－X_Lタンパク質を用いる競合アッセイを使用することを含む。例えば、精製された組換え親和性タグ付き（例えば、Ｈｉｓタグ付き）ＢＣＬ－X_Lタンパク質を、様々な濃度の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および固定濃度の親和性タグ付き（例えば、ビオチンタグ付き）ＢＡＤタンパク質とインキュベートすることができる。インキュベーション期間の後、相補的親和性タグを有するＦＲＥＴアクセプタービーズ（例えば、Ｈｉｓ－アクセプタービーズ）およびＦＲＥＴドナービーズ（例えば、ストレプトアビジンタグ付きドナービーズ）を混合物に添加することができ、ならびにＦＲＥＴ反応を使用して、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の阻害定数を決定することができる。例えば、ＡｌｐｈａＬＩＳＡ競合アッセイを行うことができる。例えば、国際公開第２０１９／１４４１１７号を参照されたい。

【０３２９】

式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を使用して細胞死の機構を決定するための例示的なアッセイは、細胞死（例えば、アポトーシス）の機構についての１つ以上のマーカーに関して、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、

（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））、またはその薬学的に許容される塩の効果を測定することを含む。アポトーシスの例示的なマーカーとしては、カスパーゼ誘導（例えば、カスパーゼ３／７誘導）およびアネキシンＶ染色が挙げられる。そのようなアッセイはまた、細胞生存率の決定因子として使用され得る。例えば、ＢＣＬ－X_Lタンパク質（例えば、ＭＯＬＴ－４細胞）を発現する細胞を、様々な濃度の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩とインキュベートすることができ、およびカスパーゼ３／７によって活性化されるルシフェラーゼ基質を使用して、相対的カスパーゼ活性が評価され得る（例えば、ＣＡＳＰＡＳＥ－ＧＬＯ（登録商標）３／７アッセイを使用する）。別の例として、ＢＣＬ－X_Lタンパク質（例えば、ＭＯＬＴ－４細胞）を発現する細胞を、様々な濃度の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩とインキュベートすることができ、および活性化カスパーゼモチーフに連結された色素（例えば、ＩＮＣＵＣＹＴＥ（登録商標）Ｃａｓｐａｓｅ　３／７　Ｇｒｅｅｎ　Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ　Ａｓｓａｙ　Ｒｅａｇｅｎｔ）を使用し、続いて生細胞イメージングのためのプラットフォーム（例えば、ＩＮＣＵＣＹＴＥ（登録商標）ＳＸ５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）を使用して分析することによって、相対的カスパーゼ活性を評価することができる。別の例として、ＢＣＬ－X_Lタンパク質（例えば、ＭＯＬＴ－４細胞）を発現する細胞を、様々な濃度の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩とインキュベートすることができ、およびホスファチジルセリン色素（例えば、ＩＮＣＵＣＹＴＥ（登録商標）アネキシンＶ色素）を使用し、続いて生細胞イメージング用のプラットフォーム（例えば、ＩＮＣＵＣＹＴＥ（登録商標）ＳＸ

５　Ｌｉｖｅ－Ｃｅｌｌ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ）を使用して分析することによって、アネキシンＶ陽性を評価することができる。例えば、実施例Ｂ５を参照されたい。

【０３３０】

別の例として、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の効力および／または有効性は、動物モデル、例えば、異種移植モデル（例えば、ＭＯＬＴ４、ＨＥＬ、ＴＦ１、Ｆ３６Ｐ、ＯＣＩ－Ｍ１、ＯＣＩ－Ｍ２、ＳＥＴ－２、ＣＭＫ、Ｍ０７Ｅ、もしくはＵＫＥ－１などの確立された癌細胞株、または患者由来異種移植（ＰＤＸ）モデルを使用する）において評価することができる。例えば、ＰＤＸモデルは、免疫不全マウス（例えば、無胸腺、異系交配ホモ接合（例えば、Ｃｒｌ：ＮＵ（ＮＣｒ）－Ｆｏｘｎ１^{nu}）、またはＦｏｘ　Ｃｈａｓｅ　ＳＣＩＤ（ＣＢ１７／Ｉｃｒ－Ｐｒｋｄｃ^{scid}／ＩｃｒＩｃｏＣｒｌ）、マウス）において実行することができる。マウスは、雌、腫瘍移植時に６～１２週齢であってもよく、食物および水を自由に摂取することができる。およそ７０ｍｇの腫瘍を各マウスの右脇腹に皮下移植することができる。移植後、腫瘍を毎週測定することができ、腫瘍体積が１５０～３００ｍｍ^{3}に達したら、マウスを処置群および対照群に無作為化することができる。いくつかの実施形態では、薬物動態学および／または薬力学を評価するために、１つ以上の実験アームを追加することができる。マウスを式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩（例えば、ＩＰまたはＰＯ（経口）投与を介して）、および任意選択的に、追加の療法または治療薬（例えば、本明細書に記載の追加の療法または治療薬のいずれか）で処置することができる。研究全体を通して、マウスの健康状態、体重、および腫瘍体積を週単位で記録することができる。２８日目において、または腫瘍が１ｃｍ^{3}に達した際にマウスを　　殺し、腫瘍を（例えば、腫瘍重量によって、腫瘍体積によって）評価することができる。各研究の終了時に、各処置アームについて最良応答を計算することができる。最良応答は、ｔ≧１０日間についてのΔ体積$_{t}$の最小値として定義される。対照アームと処置アームとの間の最良応答を比較して、処置が対照よりも良好に機能するかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍試料はまた、各研究の終了時に採取することができ、関連タンパク質（例えば、ＢＣＬ－Ｘ$_{L}$、ＢＣＬ－２、ＭＣＬ－１、ＢＩＭ、ＢＡＸ、および／またはＢＡＫ）を測定して、処置が対照と比較してより良好なタンパク質調節プロファイルを有し得るかどうかを決定することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍試料はまた、各研究の終了時に採取し、シグナル伝達経路活性について（例えば、ホスホＥＲＫレベルを介して）分析することができる。薬物動態学的および薬力学的研究のために、マウスからの腫瘍および／または血液試料を、有効性研究と同じまたは異なる時点で得ることができる。例えば、薬物動態学的および薬力学的研究のために、マウスからの腫瘍および／または

血液試料を、投薬後５日目、投薬の６時間後に得ることができ、関連タンパク質を腫瘍試料において測定することができ、薬物動態学的研究を、血液試料またはその一部分（例えば、血漿）に対して行うことができる。

【０３３１】

いくつかの実施形態では、ＰＤＸは、骨髄増殖性新生物（myeloproliferative neoplasm、ＭＰＮ）（例えば、ＣＥＬ、ＣＭＬ、ＣＮＬ、本態性血小板血症（例えば、ＪＡＫ２変異体（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体）本態性血小板血症またはＪＡＫ２野生型本態性血小板血症）、真性赤血球増加症（例えば、ＪＡＫ２変異体（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体）真性赤血球増加症またはＪＡＫ２野生型真性赤血球増加症）、または骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症（例えば、ＪＡＫ２変異体（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体）原発性骨髄線維症またはＪＡＫ２野生型原発性骨髄線維症）、本態性血小板血症後骨髄線維症（例えば、ＪＡＫ２変異体（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体）本態性血小板血症後骨髄線維症またはＪＡＫ２野生型本態性血小板血症後骨髄線維症）、または真性赤血球増加症後骨髄線維症（例えば、ＪＡＫ２変異体（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異体）真性赤血球増加症後骨髄線維症またはＪＡＫ２野生型真性赤血球増加症後骨髄線維症））））、ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ　ＣＲＣ）またはＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＣＲＣまたはＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ　ＣＲＣ））、ＳＣＬＣ（例えば、ＡＳＣＬ１サブタイプＳＣＬＣまたはＮＥＵＲＯＤ１サブタイプＳＣＬＣ）、ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ　ＮＳＣＬＣ）、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ　ＮＳＣＬＣまたはＥＧＦＲエクソン１９欠失ＮＳＣＬＣ）、ＭＥＴ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＭＥＴエクソン１４欠失ＮＳＣＬＣ、ＭＥＴ増幅ＮＳＣＬＣ）、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ　ＮＳＣＬＣ））、肺扁平上皮癌、悪性胸膜中皮腫（例えば、ＢＡＰ１変異体悪性胸膜中皮腫）、黒色腫（例えば、Ｂｒａｆ変異体黒色腫（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ黒色腫））、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）、リンパ腫（例えば、Ｔ細胞リンパ種（例えば、未分化大型Ｔ細胞リンパ種、皮膚Ｔ細胞リンパ種、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫）、または非ホジキンリンパ腫（例えば、ＤＬＢＣＬ、未分化大型Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫）、白血病（例えば、Ｔ細胞白血病（例えば、Ｔ－ＡＬＬ（例えば、再発性／難治性Ｔ－ＡＬＬ））、ＭＰＮ後白血病、Ｍ６－ＡＭＬ、Ｍ７－ＡＭＬ）、頭頸部癌、膵臓癌、膀胱癌、卵巣癌（例えば、ＢＲＣＡ１変異体卵巣癌またはＢＲＣＡ２変異体卵巣癌、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ））、子宮頸癌、肝内胆管癌、または間葉系癌（例えば、間葉系乳癌または間葉系腎臓癌）のモデルである。

【０３３２】

例えば、Ｋｈａｎ，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ　２５．１２（２０１９）：１９３８－１９４７；Ｂａｌａｃｈａｎｄｅｒ，ｅｔ　ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　２６．２４（２０２０）：６５３５－６５４９を参照されたい。

【０３３３】

式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば

、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の薬物動態パラメーターは、動物モデル、例えば、マウスモデル、ラットモデル、イヌモデル、または非ヒト霊長類（例えば、カニクイザル）モデルにおいて評価することができる。例示的なアッセイとしては、以下が挙げられる。例えば、薬物動態学（pharmacokinetics、ＰＫ）研究は、動物（例えば、雄または雌ＣＤ－１マウス、Ｓｐｒａｇｕｅ　Ｄａｗｌｅｙラット、ビーグル犬、またはカニクイザル）に対して、２つの送達経路：静脈内（intravenous、ＩＶ）注射および強制経口投与（ＰＯ）によって実施することができる。ＩＶ群とＰＯ群（例えば、ｎ＝３）の両方における動物に、食物および水を自由に摂取させる。式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ＩＶ経路用の溶液およびＰＯ経路用の溶液または懸濁液中で製剤化することができる。実験当日に、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、静脈注射（例えば、１ｍｇ／ｋｇで）を介してＩＶ経路で、または強制経口投与（例えば、５～１０ｍｇ／ｋｇで）を介してＰＯ経路で投与することができる。場合によっては、動物は、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与する前（例えば、１６時間前）に、シトクロムＰ４５０阻害剤（例えば、１－アミノベンゾトリアゾール）を経口で予備投与され得る。血液試料は、連続出血を介して採取することができる（例えば、投薬後０．８３～２４時間の８つの時点で）。各時点で、血液を、静脈（例えば、伏在静脈）を介してK_2ＥＤＴＡ管に採取することができる（例えば、およそ３０μＬの血液／時点）。血液試料を濡れた氷上に置き、遠心分離して（例えば、４６００ＲＰＭで４分間）、血漿試料を得ることができる。血漿試料を希釈し（例えば、等体積のｐＨ３．０リン酸緩衝液で）、試料分析のためにＬＣ－ＭＳ／ＭＳに供することができる。クリアランス（投薬様式に応じてＩＶまたはＰＯ）、曲線下面積（area under the curve、ＡＵＣ）、および経口バイオアベイラビリティ（％Ｆ）を含む薬物動態学的パラメーターは、非コンパートメントモデルを使用して計算することができる。

【０３３４】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩についての％Ｆは、少なくとも４％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、少なくとも３０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、少なくとも４０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ

－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、約４％～約８０％（例えば、約４％～約６０％、約４％～約４０％、約４％～約２０％、約４％～約１０％、約２０％～約４０％、または約２０％～約３０％）である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、約４％～約２０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、約２０％～約４０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、約４０％～約６０％である。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の％Ｆは、約６０％～約８０％である。

【０３３５】

いくつかの実施形態では、１０ｍｇ／ｋｇでラットにＰＯ投与された式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（

Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩についてのクリアランスは、１０ｍＬ／分／ｋｇ未満（例えば、５ｍＬ／分／ｋｇ未満、３ｍＬ／分／ｋｇ未満、または１ｍＬ／分／ｋｇ未満）である。いくつかの実施形態では、１０ｍｇ／ｋｇでラットにＰＯ投与された式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩についてのクリアランスは、約０．０５ｍＬ／分／ｋｇ～約５ｍＬ／分／ｋｇ（例えば、約０．０５ｍＬ／分／ｋｇ～約３ｍＬ／分／ｋｇ、約０．０５ｍＬ／分／ｋｇ～約１ｍＬ／分／ｋｇ、または約０．０５ｍＬ／分／ｋｇ～約０．５ｍＬ／分／ｋｇ）である。

【０３３６】

いくつかの実施形態では、１０ｍｇ／ｋｇでラットにＰＯ投与された式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩についてのＡＵＣは、約１０μＭ・時～約１５０μＭ・時（例えば、約１０μＭ・時～約１００μＭ・時、約１０μＭ・時～約５０μＭ・時、または約３０μＭ・時～約８０μＭ・時）である。

【０３３７】

ヘテロ二官能性分解剤は、場合によっては、オフターゲットタンパク質の分解を誘導することができる。ＣＲＢＮを利用するヘテロ二官能性分解剤について、分解することができる一般的なオフターゲットタンパク質としては、ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ２、ＩＫＺＦ３、および／またはＣＫ１αが挙げられる。この分解は、一般に、オフターゲットタンパク質とＣＲＢＮとの間の三元複合体形成を容易にするヘテロ二官能性分解剤のＥ３結合部分に起因すると考えられている。ＧＳＰＴ１は翻訳終結因子であり、ＣＫ１αは、細胞周期進行および染色体分離を含む多くの重要な細胞プロセスに関与するキナーゼであり、これらは両方とも一般的に必須の遺伝子であるので、いずれかまたは両方の望ましくない分解が非特異的細胞傷害性につながり得る。ＩＫＺＦタンパク質は、造血中の細胞運命に関与するジンクフィンガー転写因子であり、これらのタンパク質の分解は血液毒性と関連付けられている。例えば、Ｍｏｒｅａｕ，Ｋｅｖｉｎ，ｅｔ ａｌ．Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １７７．８（２０２０）：１７０９－１７１８を参照されたい。

【０３３８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、もしくは（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、もしくは（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、もしくは（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、もしくは（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の強力かつ選択的な誘導を示し得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質、例えば、別のＢＣＬ－２ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２および／またはＭＣＬ－１）または非ＢＣＬ－２ファミリーメンバー標的（例えば、ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ２、ＩＫＺＦ３、および／またはＣＫ１α）に対する分解のためのＢＣＬ－X_Lタンパク質を選択的に標的とすることができる。

【０３３９】

本明細書で使用される場合、「選択的」または「選択的に」は、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩に言及する場合、タンパク質分解アッセイにおいて、特定のタンパク質について、アッセイにおける比較タンパク質に対して、タンパク質分解アッセイにおいて、少なくとも５倍（例えば、少なくとも１０倍、少なくとも２５倍、少なくとも５０倍、または少なくとも１００倍）優れた性能を示す。いくつかの実施形態では、特定のタンパク質はＢＣＬ－X_Lタンパク質であり、比較物はＢＣＬ－２タンパク質である。例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、分解アッセイによって決定した場合、ＢＣＬ－２タンパク質に対してＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を「選択的に」誘導し、次いで、この化合物は、分解アッセイによって測定し

た場合、ＢＣＬ－２タンパク質に対するよりも少なくとも５分の１（例えば、少なくとも１０分の１、少なくとも２５分の１、少なくとも５０分の１、または少なくとも１００分の１）のより小さいＢＣＬ－X_Lタンパク質についてのＤＣ$_{50}$値を有する。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される化合物は、ＢＣＬ－２ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２またはＭＣＬ－１タンパク質）に対して最小限の活性（例えば、マイクロモル効力）で、ＢＣＬ－X_Lタンパク質に対して効力（例えば、ナノモル効力）を示すことができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物はＩ）（例えばＩ－Ａ（例えばＩ－Ａ－１（Ｉ－Ａ－２）、またはＩ－Ａ－３）Ｉ－Ｂ（例えばＩ－Ｂ－１（Ｉ－Ｂ－２）、またはＩ－Ｂ－３）Ｉ－Ｃ（Ｉ－Ｄ（Ｉ－Ｅ（例えばＩ－Ｅ－１（Ｉ－Ｅ－２）、またはＩ－Ｅ－３）（Ｉ－Ｅａ（例えばＩ－Ｅａ－１（Ｉ－Ｅａ－２）、またはＩ－Ｅａ－３）Ｉ－Ｅｂ（例えばＩ－Ｅｂ－１（Ｉ－Ｅｂ－２）、またはＩ－Ｅｂ－３）Ｉ－Ｆ（例えばＩ－Ｆ－１（Ｉ－Ｆ－２）、またはＩ－Ｆ－３）Ｉ－Ｇ（Ｉ－Ｇａ（Ｉ－Ｈ（例えばＩ－Ｈ－１（Ｉ－Ｈ－２）、またはＩ－Ｈ－３））または式（ＩＩ（例えばＩＩ－ａ）、またはその薬学的に許容される塩は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質分解において最小の効力を有する（例えば、Y_{min}、ＤＣ$_{50}$および／またはD_{max}）オフターゲットタンパク質（例えば、ＢＣＬ－２ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２および／またはＭＣＬ－１）、ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ２、ＩＫＺＦ３および／またはＣＫ１α）。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物はＩ）（例えばＩ－Ａ（例えばＩ－Ａ－１（Ｉ－Ａ－２）、またはＩ－Ａ－３）Ｉ－Ｂ（例えばＩ－Ｂ－１（Ｉ－Ｂ－２）、またはＩ－Ｂ－３）Ｉ－Ｃ（Ｉ－Ｄ（Ｉ－Ｅ（例えばＩ－Ｅ－１（Ｉ－Ｅ－２）、またはＩ－Ｅ－３）（Ｉ－Ｅａ（例えばＩ－Ｅａ－１（Ｉ－Ｅａ－２）、またはＩ－Ｅａ－３）Ｉ－Ｅｂ（例えばＩ－Ｅｂ－１（Ｉ－Ｅｂ－２）、またはＩ－Ｅｂ－３）Ｉ－Ｆ（例えばＩ－Ｆ－１（Ｉ－Ｆ－２）、またはＩ－Ｆ－３）Ｉ－Ｇ（Ｉ－Ｇａ（Ｉ－Ｈ（例えばＩ－Ｈ－１（Ｉ－Ｈ－２）、またはＩ－Ｈ－３））または式（ＩＩ（例えばＩＩ－ａ）、またはその薬学的に許容される塩は、ＢＣＬ－X_Lタンパク質分解の誘導（例えば、Y_{min}、ＤＣ$_{50}$および／またはD_{max}）、オフターゲットタンパク質（例えば、ＢＣＬ－２ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２および／またはＭＣＬ－１）、ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ２、ＩＫＺＦ３、および／またはＣＫ１α）のうちの１つまたは複数（例えば、１つまたは複数）を含む。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質の分解の誘導に対して、少なくとも２倍、３倍、５倍、１０倍、２５倍、５０倍、または１００倍大きいＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の誘導を示し得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質の分解

の誘導に対して、最大１０００倍大きいＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の誘導を示し得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物はＩ）（例えばＩ－Ａ（例えばＩ－Ａ－１（Ｉ－Ａ－２）、またはＩ－Ａ－３）Ｉ－Ｂ（例えばＩ－Ｂ－１（Ｉ－Ｂ－２）、またはＩ－Ｂ－３）Ｉ－Ｃ（Ｉ－Ｄ（Ｉ－Ｅ（例えばＩ－Ｅ－１（Ｉ－Ｅ－２）、またはＩ－Ｅ－３）（Ｉ－Ｅａ（例えばＩ－Ｅａ－１（Ｉ－Ｅａ－２）、またはＩ－Ｅａ－３）Ｉ－Ｅｂ（例えばＩ－Ｅｂ－１（Ｉ－Ｅｂ－２）、またはＩ－Ｅｂ－３）Ｉ－Ｆ（例えばＩ－Ｆ－１（Ｉ－Ｆ－２）、またはＩ－Ｆ－３）Ｉ－Ｇ（Ｉ－Ｇａ（Ｉ－Ｈ（例えばＩ－Ｈ－１（Ｉ－Ｈ－２）、またはＩ－Ｈ－３））または式（ＩＩ（例えばＩＩ－ａ）、またはその薬学的に許容される塩は、約２倍～約１０倍大きいＢＣＬ－Ｘ（例えば、ＢＣＬ－Ｘ）の分解の誘導を示し得る。$_L$オフターゲットタンパク質（例えば、ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１、ＩＫＺＦ２、および／またはＩＫＺＦ３、および／またはＣＫ１α）の分解の誘導と比較したタンパク質（例えば、Y_{min}、DC_{50}および／またはD_{max}値）。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））化合物、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質の分解の誘導に対して、約１０倍～約１００倍大きいＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の誘導を示し得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質の分解の誘導に対して、約１００倍～約１０００倍大きいＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の誘導を示し得る。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、オフターゲットタンパク質の分解の誘導に対して、約１０００倍～約１００００倍大きいＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解の誘導を示し得る。

【０３４１】

ＢＣＬ－X_Lの分解を阻害または誘導するある特定の薬剤は、血小板毒性を実証しており、これは臨床において用量制限毒性（例えば、血小板減少症）をもたらした。例えば、Ａｄａｍｓ ａｎｄ Ｃｏｒｙ，Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ＆ Ｄｉｆｆｅｒｅｎｔｉａｔｉｏｎ ２５．１（２０１８）：２７－３６；Ｃａｍｐｂｅｌｌ ａｎｄ Ｔａｉｔ．Ｏｐｅｎ Ｂｉｏｌｏｇｙ ８．５（２０１８）：１８０００２；Ｐｕｌｌａｒｋａｔ ｅ

ｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（２０２１）１０．１１５８／２１５９－８２９０．ＣＤ－２０－１４６５；Ｎｅｇｉ ａｎｄ Ｖｏｉｓｉｎ－Ｃｈｉｒｅｔ．ＣｈｅｍＢｉｏＣｈｅｍ（２０２２）（ｄｏｉ：１０．１００２／ｃｂｉｃ．２０２１００６８９）を参照されたい。血小板の生存率は、本明細書に記載されるものなどの任意の適切なアッセイを用いてモニタリングされ得る。例えば、実施例Ｂ６を参照されたい。

【０３４２】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合、少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示す。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合、約３０％～約１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示す。

【０３４３】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％～約７０％のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例

えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％未満のＹ$_{min}$値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約０％～約５０％のＹ$_{min}$値を有する。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％～約７０％のＹ$_{min}$値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％未満のＹ$_{min}$値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の

血小板生存率）を示し、かつ約０％～約５０％のＹｍｉｎ値を有する。

【０３４５】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％～約７０％のＹｍｉｎ値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％未満のＹｍｉｎ値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ約０％～約５０％のＹｍｉｎ値を有する。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％～約７０％のＹｍｉｎ値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、

（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ約５０％未満のＹｍｉｎ値を有する。いくつかの実施形態では、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、対象に投与された場合に約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ約０％～約５０％のＹｍｉｎ値を有する。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示す。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約３０％～約１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示す。

【０３４８】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、

（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％～約７０％のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％未満のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約３０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約５０％の血小板生存率、または少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、て約０％～約５０％のY_{min}値を有する。

【０３４９】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％～約７０％のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ

－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％未満のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約３０％～１００％の血小板生存率（例えば、約５０％～約１００％の血小板生存率、または約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に許容される塩は、約０％～約５０％のY_{min}値を有する。

【０３５０】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％～約７０％のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％未満のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－

１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、少なくとも約５０％の血小板生存率（例えば、少なくとも約８０％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約０％～約５０％のY_{min}値を有する。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％～約７０％のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約５０％未満のY_{min}値を有する。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、実施例Ｂ６のアッセイにおいて、約０．２５μＭ～約３μＭの濃度で試験した場合に、約５０％～１００％の血小板生存率（例えば、約８０％～約１００％の血小板生存率）を示し、かつ実施例Ｂ１に記載のアッセイにおいて、約０％～約５０％のY_{min}値を有する。

【０３５２】
本明細書において提供されるのは、癌の処置を必要とする対象において癌を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、対象は、癌に関して処置ナイーブである。いくつかの実施形態では、対象は、癌のための以前の療法の１つ以上のラインを受けている。

【０３５３】
本明細書において提供されるのはまた、癌の処置を必要とする対象において癌を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、単剤療法として、対象に投与することを含む方法である。いくつかの実施形態では、対象は、癌に関して処置ナイーブである。いくつかの実施形態では、対象は、癌のための以前の療法の１つ以上のラインを受けている。

【０３５４】
本明細書において提供されるのは、癌の処置を必要とする対象において癌を処置する方法であって、
（ａ）癌に関連するバイオマーカー（例えば、バイオマーカーの変異、増幅、コピー数増加、および／または発現（任意選択的に発現レベルを含む））を検出することと、
（ｂ）治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、単剤療法として、または追加の療法もしくは治療薬と組み合わせて、対象に投与することとを含む方法である。

【０３５５】
本明細書において提供されるのはまた、対象において癌を処置する方法であって、対象が、癌に関連するバイオマーカー（例えば、バイオマーカーの変異、増幅、コピー数増加、および／または発現（任意選択的に、発現のレベルを含む））を有することが決定され（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、また

は（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、単剤療法として、または追加の療法もしくは治療薬と組み合わせて、対象に投与することを含む、方法である。

【０３５６】

本明細書において提供されるのは、癌の処置を必要とする対象において癌を処置する方法であって、

（ａ）癌に関連するバイオマーカー（例えば、特定の薬剤に対する感受性のマーカーの変異、増幅、コピー数増加、および／または発現（任意選択的に発現レベルを含む）（例えば、ＨＥＲ２発現、ＥＲ発現、ＰＲ発現、葉酸受容体発現））を検出することと、

（ｂ）治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、単剤療法として、または追加の療法もしくは治療薬と組み合わせて投与することとを含む方法である。

【０３５７】

本明細書において提供されるのはまた、対象において癌を処置する方法であって、対象が、癌に関連するバイオマーカー（例えば、変異、増幅、コピー数増加、および／または特定の薬剤に対する感受性のマーカーの発現（任意選択的に、発現のレベルを含む）（例えば、ＨＥＲ２発現、ＥＲ発現、ＰＲ発現、葉酸受容体発現））を有することが決定され（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－

Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、単剤療法として、または追加の療法もしくは治療薬と組み合わせて、対象に投与することを含む方法である。

【０３５８】

本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の、癌、例えば、本明細書において提供される癌のいずれかの処置のための、使用である。

【０３５９】

本明細書において提供されるのは、癌、例えば、本明細書において提供される癌のいずれかの処置のための医薬品としての、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用である。

【０３６０】

本明細書において提供されるのは、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の、癌、例えば、本明細書において提供される癌のいずれかの処置のための医薬品の製造における使用である。

【０３６１】

本明細書において提供されるのは、医薬品として使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－

Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。本明細書において提供されるのはまた、癌、例えば、本明細書において提供される癌のいずれかの処置のための医薬品として使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０３６２】

本明細書において提供されるのは、癌、例えば、本明細書において提供される癌のいずれかを処置する際に使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０３６３】

本明細書で使用される場合、「単剤療法」は、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩に言及する場合、式（（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩が、処置サイクル中に対象に投与される唯一の治療薬または療法（例えば、抗癌剤または療法）である（例えば、追加の標的化治療剤、抗癌剤、化学療法剤、また

はチェックポイント阻害剤は、処置サイクル中に対象に投与されない）であることを意味する。当業者が理解するように、単独療法は、疼痛、発疹、浮腫、光過敏症、掻痒、皮膚変色、毛髪脆弱性、脱毛、脆弱な爪、割れた爪、変色した爪、膨張した角質、疲労、体重減少、全身倦怠、息切れ、感染、貧血症、または吐気、下痢、および食欲不振を含む胃腸症状などの、癌または処置に関連する副作用または一般的な症状の処置のための医薬品の同時投与を除外しない。

【０３６４】

本明細書で使用される場合、「対象は、癌のための１つ以上の治療薬または療法を以前に受けている」とは、対象が、処置サイクル中に、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩以外の癌のための１つ以上の治療薬または療法（例えば、抗癌剤または療法）を以前に投与されていることを意味する。いくつかの実施形態では、対象は、癌のために以前に投与された１つ以上の治療薬または療法に忍容することができない。いくつかの実施形態では、対象は、癌のために以前に投与された１つ以上の治療薬または療法に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、癌のために以前に投与された１つ以上の治療薬または療法に十分に応答しなかった。いくつかの実施形態では、対象は、癌のために以前に投与された１つ以上の治療薬または療法に対する応答を停止している。いくつかの実施形態では、応答の欠如、不十分な応答、または中断された応答は、客観的基準によって（例えば、腫瘍体積、またはＲＥＣＩＳＴ　１．１などの基準によって）決定することができる。いくつかの実施形態では、応答の欠如、不十分な応答、または中断された応答は、対象の医師によって決定することができる。

【０３６５】

本明細書で使用される場合、「対象が癌に関して処置ナイーブである」とは、対象が癌のための１つ以上の治療薬または療法を以前に投与されていないことを意味する。

【０３６６】

本明細書に記載される固形腫瘍のいずれかについて、固形腫瘍は、原発性腫瘍または転移性（または二次性）腫瘍であり得る。本明細書で使用される場合、「原発性」腫瘍は、腫瘍が成長し始めた（すなわち、それが生じた）部位に位置する腫瘍である。本明細書で使用される場合、「転移性」（または「二次性」）腫瘍は、元の腫瘍部位から身体の他の部分に広がっている腫瘍である。いくつかの実施形態では、転移性または二次性腫瘍は、原発性腫瘍と同じタイプの癌である。いくつかの実施形態では、転移性または二次性腫瘍は、原発性腫瘍に対して遺伝的に同一ではない。

【０３６７】

本明細書に記載の方法または使用のいずれかのいくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、浸潤性乳癌、浸潤性乳管癌）、中枢または末梢神経系組織癌（例えば、脳癌（例えば、星状細胞腫、膠芽腫、神経膠腫、オリゴ星状細胞腫））、内分泌または神経内分泌癌（例えば、副腎癌（例えば、副腎皮質癌、神経芽細胞腫、褐色細胞腫、傍神経節腫）、多発性神経内分泌Ｉ型およびＩＩ型腫瘍、副甲状腺癌、下垂体腫瘍、甲状腺癌（例えば、甲状腺乳頭癌））、眼癌（例えば、ブドウ膜癌（例えば、ブドウ膜黒色腫））、胃腸癌（例えば、肛門癌、胆管癌（bile duct cancer）（例えば、胆管癌（cholangiocarcinoma）（例えば、肝内胆管癌））、結腸直腸癌（例えば、結腸腺癌、直腸腺癌、粘液性腺癌、粘液性癌）、食道癌（例えば、食道腺癌）、胆嚢癌、胃腸カルチノイド腫瘍、胃腸間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor、ＧＩＳＴ）、肝臓癌（例えば、肝細

胞癌、肝内胆管癌）、膵臓癌（例えば、膵臓腺癌、膵臓膵島細胞癌）、小腸癌、または胃癌（例えば、胃腺癌、印環細胞胃癌））、泌尿生殖器癌（例えば、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）、腎臓癌（例えば、淡明細胞型腎細胞癌、腎乳頭細胞癌、腎臓色素斑（kidney chromophobe））、前立腺癌（例えば、前立腺腺癌）、精巣癌（例えば、精巣胚細胞腫瘍）、または尿管癌）、婦人科癌（例えば、子宮頸癌（例えば、子宮頸部扁平上皮癌、子宮頸部内膜腺癌、粘液性癌）、卵巣癌（例えば、漿液性卵巣癌、卵巣漿液性嚢胞腺癌）、子宮癌（例えば、子宮癌肉腫、子宮類内膜腺癌、子宮漿液性癌、子宮乳頭状漿液性癌、子宮体部子宮内膜癌（uterine corpus endometrial carcinoma））、または外陰癌）、頭頸部癌（例えば、耳癌（例えば、中耳癌）、頭頸部扁平上皮癌、鼻腔癌、口腔癌、咽頭癌（例えば、下咽頭癌、上咽頭癌、中咽頭癌）、血液癌（例えば、白血病（例えば、慢性好酸球性白血病（chronic eosinophilic leukemia、ＣＥＬ）、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、ＣＬＬ）、慢性好中球性白血病（chronic neutrophilic leukemia、ＣＮＬ）、急性リンパ性白血病（acute lymphocytic leukemia、ＡＬＬ）（例えば、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬまたはＴ細胞ＡＬＬ（Ｔ　ｃｅｌｌ　ＡＬＬ、Ｔ－ＡＬＬ））、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia、ＡＭＬ）（例えば、急性前骨髄球性白血病（acute promyelocytic leukemia、ＡＰＬ）、ＭＰＮ後ＡＭＬ、骨髄異形成症候群後（ＭＤＳ後）ＡＭＬ、Ｍ６－ＡＭＬ（純粋赤血球白血病（pure erythroid leukemia、ＰＥＬ）としても既知である）、またはＭ７－ＡＭＬ（急性巨核芽球性白血病（acute megakaryoblastic leukemia、ＡＫＭＬ）としても既知である））、慢性骨髄性白血病（chronic myeloid leukemia、ＣＭＬ））、リンパ腫（例えば、ホジキンリンパ腫（例えば、結節性リンパ球優位ホジキンリンパ腫（nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma、ＮＬＰＨＬ））、または非ホジキンリンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫（Burkitt lymphoma、ＢＬ）、びまん性大型Ｂ細胞リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma、ＤＬＢＣＬ）、びまん性組織球性リンパ腫（diffuse histiocytic lymphoma、ＤＨＬ）、濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma、ＦＬ）、血管内大型Ｂ細胞リンパ腫（intravascular large B cell lymphoma、ＩＶＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、ＭＣＬ）、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、ＳＬＬ）、Ｔ細胞リンパ腫（例えば、未分化大型Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫））、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome、ＭＤＳ）（例えば、Ｍ６　ＭＤＳまたはＭ７　ＭＤＳ）、または骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫））、Ｌｉ－Ｆｒａｕｍｅｎｉ腫瘍、腸間膜癌（mesentery cancer）（例えば、網癌（omentum cancer）、腹膜癌）、胸膜癌、呼吸器癌（例えば、喉頭癌、肺癌（例えば、肺扁平上皮癌、肺腺癌、悪性胸膜中皮腫、非小細胞肺癌（non-small cell lung cancer、ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌）、気管癌）、肉腫（例えば、骨癌（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫）または軟部組織肉腫（ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、粘液線維肉腫、横紋筋肉腫））、皮膚癌（例えば、黒色腫またはメルケル細胞癌）、胸腺癌（例えば、胸腺腫）、またはそれらの組合せである。

【０３６８】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌、胃腸癌（例えば、胆管癌（例えば、胆管癌（例えば、肝内胆管癌））、結腸直腸癌（colorectal cancer、ＣＲＣ）、消化管間質腫瘍、または膵臓癌）、泌尿生殖器癌（例えば、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）または腎臓癌）、婦人科癌（例えば、子宮頸癌、卵巣癌（例えば、高悪性度漿液性卵巣癌（high grade serous ovarian cancer、ＨＧＳＯＣ）、低悪性度漿液性卵巣癌（low grade serous ovarian cancer、ＬＧＳＯＣ））、または子宮癌）、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）、血液癌（例えば、白血病（例えば、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）（例えば、Ｔ－ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）（例えば、ＡＰＬ、ＭＰＮ後ＡＭＬ、ＭＤＳ後ＡＭＬ、Ｍ６－ＡＭＬ、またはＭ７－ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ

））、リンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、Ｔ細胞リンパ腫（例えば、未分化大型Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫）、またはびまん性大型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ））、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）、または骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）（例えば、Ｍ６　ＭＤＳまたはＭ７　ＭＤＳ））、肺癌（例えば、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌（small cell lung cancer、ＳＣＬＣ）、肺扁平上皮癌、または悪性胸膜中皮腫（malignant pleural mesothelioma、ＭＰＭ））、神経芽細胞腫、肉腫（例えば、骨癌（例えば、骨肉腫、軟骨肉腫）または軟部組織肉腫（ユーイング肉腫、平滑筋肉腫、粘液線維肉腫、横紋筋肉腫））、または皮膚癌（例えば、黒色腫またはメルケル細胞癌）である。

【０３６９】

いくつかの実施形態では、癌は、骨髄増殖性新生物（ＭＰＮ）である。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性新生物は、ＣＥＬ、ＣＭＬ、ＣＮＬ、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、または骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）である。いくつかの実施形態では、ＭＰＮは、ＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異）を有する。いくつかの実施形態では、ＭＰＮは、ＪＡＫ２変異を有さない。いくつかの実施形態では、癌は、低リスク骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、癌は、中間（例えば、中間－１および／または中間－２）または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異）を有する中間または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を有さない中間または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）である。いくつかの実施形態では、対象は、５０×１０^{9}／Ｌ未満の血小板計数を有する。

【０３７０】

いくつかの実施形態では、癌は、真性赤血球増加症である。いくつかの実施形態では、癌は、真性赤血球増加症であり、および対象は、ヒドロキシ尿素に対する不十分な応答を有していたか、またはヒドロキシ尿素に不耐性である。

【０３７１】

いくつかの実施形態では、癌は、ＭＤＳである。いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ６　ＭＤＳである。いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ７　ＭＤＳである。

【０３７２】

いくつかの実施形態では、癌は、Ｔ－ＡＬＬである。いくつかの実施形態では、癌は、再発性／難治性Ｔ－ＡＬＬである。

【０３７３】

いくつかの実施形態では、癌は、ＣＲＣ（例えば、Ｂｒａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ　ＣＲＣ）またはＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ　ＣＲＣまたはＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ　ＣＲＣ））である。

【０３７４】

いくつかの実施形態では、癌は、ＳＣＬＣ（例えば、ＡＳＣＬ１サブタイプＳＣＬＣまたはＮＥＵＲＯＤ１サブタイプＳＣＬＣ）である。

【０３７５】

いくつかの実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣ（例えば、Ｂｒａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ　ＮＳＣＬＣ）、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ　ＮＳＣＬＣまたはＥＧＦＲエクソン１９欠失ＮＳＣＬＣ）、ＭＥＴ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＭＥＴエクソン１４欠失ＮＳＣＬＣ、ＭＥＴ増幅ＮＳＣＬＣ）、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ　ＮＳＣＬＣ））である。

【０３７６】
いくつかの実施形態では、癌は、肺扁平上皮癌である。
【０３７７】
いくつかの実施形態では、癌は、悪性胸膜中皮腫（例えば、ＢＡＰ１変異体悪性胸膜中皮腫）である。いくつかの実施形態では、癌は、悪性胸膜中皮腫であり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。
【０３７８】
いくつかの実施形態では、癌は、黒色腫（例えば、Ｂｒａｆ変異体黒色腫（例えば、Ｂｒａｆ　Ｖ６００Ｅ黒色腫））である。
【０３７９】
いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、ＨＥＲ２低乳癌、トリプルネガティブ乳癌、ホルモン受容体陽性乳癌（ＨＥＲ２陽性を伴うまたは伴わないＥＲ＋および／またはＰＲ＋））である。
【０３８０】
いくつかの実施形態では、癌は、リンパ腫である。いくつかの実施形態では、リンパ種は、Ｔ細胞リンパ種（例えば、未分化大型Ｔ細胞リンパ種、皮膚Ｔ細胞リンパ種、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫）である。いくつかの実施形態では、リンパ種は、非ホジキンリンパ腫（例えば、ＤＬＢＣＬ、未分化大型Ｔ細胞リンパ種、皮膚Ｔ細胞リンパ種、または末梢性Ｔ細胞リンパ腫）である。いくつかの実施形態では、リンパ種は、末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。
【０３８１】
いくつかの実施形態では、癌は、白血病である。いくつかの実施形態では、白血病は、Ｔ細胞白血病（例えば、Ｔ細胞ＡＬＬ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＭＰＮ後白血病である。いくつかの実施形態では、癌はＴ細胞白血病（例えば、Ｔ細胞ＡＬＬ）であり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。
【０３８２】
いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ６－ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、Ｍ６－ＡＭＬは、ＭＰＮ後ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、Ｍ６－ＡＭＬは、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）後ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ６－ＡＭＬであり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（

Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。

【０３８３】

いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ７－ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、Ｍ７－ＡＭＬは、ＭＰＮ後ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、Ｍ７－ＡＭＬは、ＭＤＳ後ＡＭＬである。いくつかの実施形態では、癌は、Ｍ７－ＡＭＬであり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。

【０３８４】

いくつかの実施形態では、癌は、頭頸部癌である。

【０３８５】

いくつかの実施形態では、癌は、本態性血小板血症である。

【０３８６】

いくつかの実施形態では、癌は、真性赤血球増加症である。

【０３８７】

いくつかの実施形態では、癌は、骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、癌は、原発性骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、癌は、本態性血小板血症後骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、癌は、真性赤血球増加症後骨髄線維症である。

【０３８８】

いくつかの実施形態では、癌は、ＭＤＳである。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、Ｍ６　ＭＤＳである。いくつかの実施形態では、ＭＤＳは、Ｍ７　ＭＤＳである。いくつかの実施形態では、癌はＭＤＳであり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。

【０３８９】

いくつかの実施形態では、癌は、膵臓癌である。

【０３９０】

いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）である。

【０３９１】

いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌（例えば、ＢＲＣＡ１変異体卵巣癌またはＢＲ

ＣＡ２変異体卵巣癌）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）である。

【０３９２】

いくつかの実施形態では、癌は、子宮頸癌である。

【０３９３】

いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌である。

【０３９４】

いくつかの実施形態では、癌は、皮膚癌である。いくつかの実施形態では、皮膚癌は、黒色腫である。いくつかの実施形態では、癌は、メルケル細胞癌である。いくつかの実施形態では、癌は、メルケル細胞癌であり、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として投与される。

【０３９５】

いくつかの実施形態では、癌は、神経芽細胞腫である。

【０３９６】

いくつかの実施形態では、癌は、肝内胆管癌である。

【０３９７】

いくつかの実施形態では、癌は、間葉系癌である。いくつかの実施形態では、間葉系癌は、間葉系乳癌または間葉系腎臓癌である。

【０３９８】

いくつかの実施形態では、ＢＣＬ－X_Lコピー数増加またはＢＣＬ－X_L増幅は、対象からの試料において検出することができる（例えば、対象からの試料においてＢＣＬ２Ｌ１遺伝子の３つ以上のコピーを検出する）。いくつかの実施形態では、対象は、ＢＣＬ－X_Lコピー数増加またはＢＣＬ－X_L増幅を有する癌を有することを決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０３９９】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＣＬ－X_Lコピー数増加を有する。

【０４００】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＣＬ－X_L増幅を有する。

【０４０１】

癌におけるＢＣＬ－X_Lの関与の非限定的な例は、Ｗｉｌｓｏｎ，Ｗｙｎｄｈａｍ Ｈ．，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｌａｎｃｅｔ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １１．１２（２０１０）：１１４９－１１５９；Ｋｅｉｔｅｌ，Ｕｌｒｉｋｅ，ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔ ５．２３（２０１４）：１１７７８；Ｃｈｏｎｇｈａｉｌｅ，Ｔｒｉｏｎａ Ｎｉ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ４．９（２０１４）：１０７４－１０８７；

Ｚａａｎａｎ，Ａｚｉｚ，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｉｃａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ２９０．３９（２０１５）：２３８３８－２３８４９；Ｚｈａｎｇ，Ｈａｉｃｈａｏ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ １４．１（２０１５）：１－９；Ｓｏｄｅｒｑｕｉｓｔ，Ｒｙａｎ Ｓ．，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ ９．１（２０１８）：１－１３；Ｓｔｏｖｅｒ，Ｅｌｉｚａｂｅｔｈ Ｈ．，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １７．１１（２０１９）：２２８１～２２９３；Ｃｏｎｃｏｒａｎ，Ｒ．Ｂ．，ｅｔ ａｌ．Ａｎｎａｌｓ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２０１９）３０（ｓｕｐｐｌ＿５）：ｖ１５９－ｖ１９３；Ｌａｋｈａｎｉ，Ｎｅｈａｌ Ｊ．，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（２０２０）：３５０９－３５０９ ｄｏｉ：１０．１２００／ＪＣＯ．２０２０．３８；Ｈｅ，Ｙｏｎｇｈａｎ，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ＆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １３．１（２０２０）：１－１３；Ｇｒｕｂｂ，Ｔｒｅｇ，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ（２０２２）ｄｏｉ：１０．１１５８／１０７８－０４３２．ＣＣＲ－２２－０６６９；Ｊｏｌｙ，Ｆｌｏｒｅｎｃｅ，ｅｔ ａｌ．Ｇｙｎｅｃｏｌｏｇｉｃ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １６５．１（２０２２）：３０－３９；およびＮａｎｊｏ，Ｓｈｉｇｅｋｉ，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ（２０２２）ｄｏｉ：１０．１１７２／ＪＣＩ１４５０９９に見出すことができる。

【０４０２】

いくつかの実施形態では、対象は、別の抗癌剤、化学療法剤、放射線、手術、マルチキナーゼ阻害剤、またはそれらの組合せで以前に処置されている。

【０４０３】

本明細書において提供されるのは、眼疾患または眼状態の処置を必要とする対象において眼疾患または眼状態を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、対象に投与する（例えば、硝子体内または局所的に）ことを含む方法である。いくつかの実施形態では、眼疾患または状態は、糖尿病性黄斑浮腫である。いくつかの実施形態では、眼疾患または状態は、加齢関連黄斑変性症である。いくつかの実施形態では、眼疾患または状態は、糖尿病性網膜症である。例えば、Ｃｒｅｓｐｏ－Ｇａｒｃｉａ，Ｓｅｒｇｉｏ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ３３．４（２０２１）：８１８－８３２；Ｈａｓｓａｎ，Ｊａｎｎａｈ Ｗａｌｅｄ，ａｎｄ Ａｓｈａｙ Ｄ．Ｂｈａｔｗａｄｅｋａｒ，Ｆｒｏｎｔｉｅｒｓ ｉｎ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ １３（２０２２）：８９６９０７を参照されたい。

【０４０４】

本明細書において提供されるのは、眼疾患または状態、例えば、本明細書において提供される眼疾患または状態のいずれかの処置のための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３

））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用である。

【０４０５】

本明細書において提供されるのは、眼疾患または状態、例えば、本明細書において提供される眼疾患または状態のいずれかの処置のための医薬品としての、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用である。

【０４０６】

本明細書において提供されるのは、眼疾患または状態、例えば、本明細書において提供される眼疾患または状態のいずれかの処置のための医薬品の製造における、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用である。

【０４０７】

本明細書において提供されるのはまた、眼疾患または状態、例えば、本明細書において提供される眼疾患または状態のいずれかの処置のための医薬品として使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０４０８】

本明細書において提供されるのは、眼疾患または状態、例えば、本明細書において提供される眼疾患または状態のいずれかを処置する際に使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（

Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０４０９】

本明細書において提供されるのはまた、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態の処置を必要とする対象において線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態を処置する方法であって、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を対象に投与することを含む方法である。線維性疾患または状態、および／または老化細胞と関連付けられる疾患または状態の非限定的な例としては、肺線維症（例えば、特発性肺線維症、全身性線維症関連肺疾患、放射線関連肺線維症）、放射線関連皮膚線維症、肝線維症、原発性硬化性胆管炎、糖尿病性黄斑浮腫、加齢関連黄斑変性症、糖尿病性網膜症、地図状萎縮、虚血および再灌流障害、心不全、急性心筋梗塞からの回復、肺高血圧、炎症性腸疾患、大腸炎、クローン病、糖尿病、加齢性皮膚（光老化関連色素形成を含む）、ドナー臓器移植の生存および機能、幹細胞移植の生存および機能、骨関節症、脊髄損傷からの回復、アルツハイマー疾患、タウオパシー、進行性核上麻痺、ならびに加齢関連神経学的減退（例えば、神経血管結合の障害に関連する）が挙げられる。例えば、Ｚｈｕ，Ｙ．Ｉ．，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ Ｃｅｌｌ １４．４（２０１５）：６４４－６５８；Ｚｈｕ，Ｙ．Ｉ．，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ Ｃｅｌｌ １５．３（２０１６）：４２８－４３５；Ｃｈａｎｇ，Ｊｉａｎｈｕｉ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ２２．１（２０１６）：７８－８３；Ｚｈｕ，Ｙｉ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ（Ａｌｂａｎｙ ＮＹ）９．３（２０１７）：９５５；Ｌａｇａｒｅｓ，Ｄａｖｉｄ，ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ９．４２０（２０１７）：ｅａａｌ３７６５；Ｐａｎ，Ｊｉｎ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｒａｄｉａｔｉｏｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｂｉｏｌｏｇｙ Ｐｈｙｓｉｃｓ ９９．２（２０１７）：３５３－３６１；Ｂｕｓｓｉａｎ，Ｔｙｌｅｒ Ｊ．，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ５６２．７７２８（２０１８）：５７８－５８２；Ｍｏｎｃｓｅｋ，Ａｎｊａ，ｅｔ ａｌ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ６７．１（２０１８）：２４７－２５９；ｖａｎ Ｗｉｌｌｉｇｅｎｂｕｒｇ，Ｈｅｓｔｅｒ，Ｐｅｔｅｒ ＬＪ ｄｅ Ｋｅｉｚｅｒ，ａｎｄ Ｒｏｎ ＷＦ ｄｅ Ｂｒｕｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １３０（２０１８）：３２２－３３０；Ｗａｌａｓｚｃｚｙｋ，Ａｎｎａ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ Ｃｅｌｌ １８．３（２０１９）：ｅ１２９４５；Ａｇｕａｙｏ－Ｍａｚｚｕｃａｔｏ，Ｃｒｉｓｔｉｎａ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ３０．１（２０１９）：１２９－１４２；Ｓｅｓｓｉｏｎｓ，Ｇａｒｒｅｔｔ Ａ．，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ ＦＡＳＥＢ Ｊｏｕｒｎａｌ ３３．１１（２０１９）：１２３６４；Ｇｅｒｄｅｓ，Ｅｒｉｎ Ｏ．Ｗｉｓｓｌｅｒ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｎｅｕｒｏｂｉｏｌｏｇｙ １５５（２０２０）：２０３－２３４；Ｓａｓａｋｉ，Ｍｏｔｏｋｏ，Ｙａｓｕｎｏｒｉ Ｓａｔｏ，ａｎｄ Ｙａｓｕｎｉ Ｎａｋａｎｕｍａ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ １０７（２０２０）：１０２３７７；Ｙａｂｌｕｃｈａｎｓｋｉｙ，Ａｎｄｒｉｙ，ｅｔ ａｌ．Ｇｅｒｏｓｃｉｅｎｃｅ ４２（２０２０）：４０９－４２８；Ｄｏｏｋｕｎ，Ｅｍｉｌｙ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ Ｃｅｌｌ １９．１０（２０２０

）：ｅ１３２４９；Ｊｉａ，Ｋａｎｇｎｉ，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃｕｌａｒ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ７６．４（２０２０）：４５２－４６０；Ｓｉｅｒｒａ－Ｒａｍｉｒｅｚ，Ａｒａｎｔｚａｚｕ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ（Ａｌｂａｎｙ ＮＹ）１２．１２（２０２０）：１１３３７；Ｙａｎｇ，Ｈａｏ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ（Ａｌｂａｎｙ ＮＹ）１２．１３（２０２０）：１２７５０；Ｌａｗｒｉｅ，Ａｌｌａｎ，ａｎｄ Ｓｈｅｉｌａ Ｅ．Ｆｒａｎｃｉｓ．Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ １３１．１１（２０２１）：ｅ１４９７２１；Ｐａｒａｍｏｓ－ｄｅ－Ｃａｒｖａｌｈｏ，Ｄｉｏｇｏ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ３６．１（２０２１）：１０９３３４；Ｔａｒａｎｔｉｎｉ，Ｓｔｅｆａｎｏ，ｅｔ ａｌ．ＧｅｒｏＳｃｉｅｎｃｅ ４３．５（２０２１）：２４２７－２４４０；Ｐａｒｋ，Ｊｉ Ｈｅｅ，ｅｔ ａｌ．Ｔｈｅ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｄｅｒｍａｔｏｌｏｇｙ（２０２１）；Ｆｉｅｌｄｅｒ，Ｅｄｗａｒｄ，ｅｔ ａｌ．ＥＬｉｆｅ １１（２０２２）：ｅ７５４９２；Ｓｕｚｕｋｉ，Ｋｅｉｊｉ，ｅｔ ａｌ．Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ／Ｇｅｎｅｔｉｃ Ｔｏｘｉｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｎｖｉｒｏｎｍｅｎｔａｌ Ｍｕｔａｇｅｎｅｓｉｓ ８７６（２０２２）：５０３４４８；Ｈｅ，Ａｎ，ｅｔ ａｌ．Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔａｔｉｏｎ ２２．１１（２０２２）：２５２９－２５４７；Ｊｏｈｎｓｏｎ，Ｌａｕｒａ Ａ．，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｆｌａｍｍａｔｏｒｙ Ｂｏｗｅｌ Ｄｉｓｅａｓｅｓ ２８．２（２０２２）：１６１－１７５；Ｍｉｕｒａ，Ｙｕｇｏ，ｅｔ ａｌ．Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ＆ Ｔｈｅｒａｐｙ １３．１（２０２２）：２２２；Ｃｏｏｌｅｙ，Ｊｏｓｅｐｈ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．ＪＣＩ Ｉｎｓｉｇｈｔ ８．３（２０２３）：ｅ１６３７６２．Ｗａｔａｎａｂｅ，Ｙｕｓｕｋｅ，ｅｔ ａｌ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５３（２０２３）：４６０－４７２；およびＴａｋａｙａ，Ｋｅｎｔｏ，ｅｔ ａｌ．，Ｒｅｊｕｖｅｎａｔｉｏｎ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２６．１（２０２３）：９－２０を参照されたい。

【０４１０】

本明細書において提供されるのは、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態、例えば、本明細書において提供される線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態のいずれかの処置のための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用である。

【０４１１】

本明細書において提供されるのは、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態、例えば、本明細書において提供される線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態のいずれかの処置のための医薬品としての、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）

（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の使用である。

【０４１２】

本明細書において提供されるのは、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態、例えば、本明細書において提供される線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態のいずれかの処置のための医薬品の製造における、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用である。

【０４１３】

本明細書において提供されるのはまた、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態、例えば、本明細書において提供される線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態のいずれかの処置のための医薬品として使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０４１４】

本明細書において提供されるのは、線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態、例えば、本明細書において提供される線維性疾患もしくは状態および／または老化細胞に関連する疾患もしくは状態のいずれかを処置する際に使用するための、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物である。

【０４１５】

本明細書において提供されるのはまた、細胞においてＢＣＬ－X_Lタンパク質活性を調節する（例えば、低下させる）ための方法であって、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（

Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法である。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることはインビボであり、本方法は、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、癌細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物癌細胞である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。

【０４１６】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、示した部分を、インビトロ系またはインビボ系内で一緒にすることを指す。例えば、本明細書において提供される化合物と細胞を「接触させる」は、例えば、本明細書において提供される化合物を、細胞（例えば、培養物中で成長させた、または患者に由来する）を含有する試料、オルガノイド、または生物（例えば、動物（例えば、腫瘍を有する動物）、またはヒト）に導入することを含む、インビトロまたはインビボでの本明細書において提供される化合物の細胞への投与を含む。

【０４１７】

細胞においてＢＣＬ－X_Lタンパク質のレベルを調節する（例えば、低下させる）方法であって、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法も提供される。いくつかの実施形態では、ＢＣＬ－X_Lタンパク質のレベルは、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させな

かった細胞と比較して、少なくとも３０％（例えば、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、または少なくとも９９％）低下する。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることはインビボであり、本方法は、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ＢＣＬ－X_Lタンパク質を有する細胞を有する対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、癌細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物癌細胞である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。

【０４１８】

細胞においてＢＣＬ－X_Lタンパク質のユビキチン化を誘導する方法であって、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることはインビボであり、本方法は、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ＢＣＬ－X_Lタンパク質を有する細胞を有する対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、癌細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物癌細胞である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。

【０４１９】

ＢＣＬ－X_Lタンパク質、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば

、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、およびＣＲＢＮタンパク質またはその断片を含む三元複合体を形成する方法であって、細胞を、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法も提供される。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビトロである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることはインビボであり、本方法は、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、ＢＣＬ－X_Lタンパク質を有する細胞を有する対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、細胞は、癌細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物細胞である。いくつかの実施形態では、細胞は、哺乳動物癌細胞である。いくつかの実施形態では、癌細胞は、本明細書に記載の任意の癌である。

【０４２０】

本明細書において提供されるのはまた、インビトロまたはインビボで細胞増殖を阻害する方法であって、細胞を、本明細書において定義される、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む方法である。

【０４２１】

更に本明細書において提供されるのは、インビトロまたはインビボで細胞死を増加させる方法であって、細胞を、本明細書において定義される、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－

Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と接触させることを含む方法である。また、本明細書では、対象における腫瘍細胞死を増加させる方法が提供される。本方法は、対象に、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、腫瘍細胞死を増加させるのに有効な量で投与することを含む。

【０４２２】

医薬として用いられる場合、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される医薬組成物の形態で投与することができる。

【０４２３】

本明細書において提供されるのはまた、ＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導するための方法であって、哺乳動物細胞を、有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法である。

【０４２４】

本明細書において提供されるのはまた、癌を有する対象を処置する方法であって、

治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、単剤療

法として、または第１の抗癌剤と組み合わせて、ある期間にわたって対象に１回以上の用量の第１の抗癌剤を投与された対象に投与することを含む方法である。

【０４２５】

本明細書において提供されるのはまた、癌を有する対象を処置する方法であって、

（ａ）第１の抗癌剤の１回以上の用量を対象に一定期間投与することと、

（ｂ）（ａ）の後に、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、単剤療法として、または第１の抗癌剤と併用して対象に投与することとを含む方法である。

【０４２６】

本明細書において提供されるのはまた、癌を有する対象を処置する方法であって、

（ａ）第１の抗癌剤の１回以上の用量を対象に一定期間投与することと、

（ｂ）（ａ）の後に、治療有効量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、単剤療法として、または第２の抗癌剤と併用して対象に投与することとを含む方法である。

【０４２７】

組合せ

本明細書に記載の適応症のいずれかにおいて、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、単剤療法として使用することができる。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例

えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、追加の治療薬または追加の療法の投与前に使用することができる。例えば、それを必要とする対象は、１回以上の用量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を一定期間投与した後、腫瘍の少なくとも部分的な切除を受けることができる。いくつかの実施形態では、１回以上の用量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩による処置は、腫瘍の少なくとも部分的な切除の前に腫瘍のサイズ（例えば、全身腫瘍組織量）を低減させる。

【０４２８】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、１回以上の用量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、一定期間、１回以上の放射線療法下で投与され得る。いくつかの実施形態では、１回以上の用量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩による処置は、１回以上の放射線療法の前に腫瘍のサイズ（例えば、全身腫瘍組織量）を低減させる。

【０４２９】

本明細書に記載のいずれかの方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－

３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、１つ以上の追加の療法または治療（例えば、化学療法）剤から選択される、治療有効量の少なくとも１つの追加の治療薬と組み合わせて投与される。

【０４３０】

追加の療法および治療薬の非限定的な例としては、ＲＡＳ経路標的化治療薬（例えば、Ｒａｓ／ＲＡＦ／ＭＥＫ／ＰＩ３Ｋ経路阻害剤、（例えば、Ｒａｓ阻害剤（例えば、ＫＲａｓ阻害剤）、ＫＲａｓ標的化治療薬、ＳＯＳ１阻害剤、ＳＯＳ１／Ｒａｓタンパク質－タンパク質相互作用阻害剤、ＳＨＰ２阻害剤、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ－ｍＴＯＲ経路阻害剤））、キナーゼ標的化療法剤（例えば、ＭＥＫ阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、Ｒａｆ阻害剤（例えば、ＢＲａｆ阻害剤）、ＰＩ３Ｋ阻害剤、Ａｂｌ阻害剤（例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤）、ＡＬＫ阻害剤、ＡＫＴ阻害剤、ＡＵＲＫＡ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、ＣＤＫ２阻害剤、ＣＤＫ４／５阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＭＥＴ（ｃＭＥＴとしても既知である）阻害剤、ＦＡＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＥｒｂＢファミリー阻害剤（例えば、ＥＧＦＲ阻害剤、抗ＥＧＦＲ抗体、または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート、ＨＥＲ２阻害剤、抗ＨＥＲ２抗体、または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート）、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、および／またはＪＡＫ１／２に対する活性を有するＪＡＫ阻害剤）、Ｓｒｃ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤）、ＬＳＤ１阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＴＩＮＧアゴニスト、テロメラーゼ阻害剤、ｍＴＯＲＣ１阻害剤、ＹＡＰ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、Ｈｉｆ２α阻害剤、ＨＳＰ９０阻害剤、ＰＴＥＮ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、シグナル伝達経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、アポトーシス経路のモジュレーター（例えば、ＢＣＬ－２阻害剤）、化学療法、血管新生標的化療法、免疫調節イミド薬物（「ＩＭｉＤ」または「ＣＥＬＭｏＤ」と呼ばれることもある）および免疫療法（抗ＰＤ１療法または抗ＰＤ－Ｌ１療法）を含む免疫標的化薬剤、ならびに放射線療法が挙げられる。

【０４３１】

本明細書で使用される場合、バイオシミラー抗体は、参照抗体と比較して同じ一次アミノ酸配列を有し、任意選択的に、参照抗体（例えば、異なるグリコフォーム）と比較して翻訳後修飾（例えば、グリコシル化および／またはリン酸化）において検出可能な差を有し得る抗体または抗原結合断片を指す。

【０４３２】

いくつかの実施形態では、追加の療法または治療薬は、Ａｂｌ阻害剤（例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤）、ＡＬＫ阻害剤、ＡＵＲＫＡ阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、Ｂｒａｆ阻害剤、ＣＤＫ２阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート、ＥＲＫ阻害剤、ＥＺＨ２阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート、ＪＡＫ阻害剤、ＫＲａｓ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、Ｈｉｆ２α阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＴＩＮＧアゴニスト、テロメラーゼ阻害剤、ＴＯＲＣ１／２阻害剤、免疫調節イミド薬物、免疫療法（例えば、ＰＤ－１阻害剤（例えば、抗ＰＤ１療法）、ＰＤ－Ｌ１阻害剤（例えば、抗ＰＤ－Ｌ１療法））、化学療法、放射線療法、またはそれらの組合せである。

【０４３３】

いくつかの実施形態では、追加の療法または治療薬は、Ａｂｌ分解剤（例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ分解剤）、ＡＬＫ分解剤、ＡＵＲＫＡ分解剤、ＢＣＬ－２分解剤、ＢＲａｆ分解

剤、ＣＤＫ２分解剤、ＣＤＫ４／６分解剤、ＣＤＫ７分解剤、ＣＤＫ９分解剤、ＥＧＦＲ分解剤、ＥＲＫ分解剤、ＥＺＨ２分解剤、ＦＧＦＲ１分解剤、ＦＧＦＲ２分解剤、ＦＧＦＲ３分解剤、ＦＧＦＲ４分解剤、ＨＥＲ２分解剤、ＪＡＫ２分解剤、ＫＲａｓ分解剤、ＭＥＫ分解剤、ＭＥＴ分解剤、Ｈｉｆ２α分解剤、ＰＡＲＰ分解剤、ＶＥＧＦＲ分解剤、ＬＳＤ１分解剤、ＢＥＴ分解剤、テロメラーゼ分解剤、ＴＯＲＣ１／２分解剤、免疫調節イミド薬物、免疫療法（例えば、抗ＰＤ１療法または抗ＰＤ－Ｌ１療法）、化学療法、放射線療法、またはそれらの組合せである。

【０４３４】

いくつかの実施形態では、Ａｂｌ阻害剤（例えば、ＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤）は、アスシミニブ（例えば、アスシミニブ塩酸塩）、バフェチニブ、ボスチニブ（例えば、ボスチニブ一水和物）、ダヌセルチブ、ダサチニブ（例えば、ダサチニブ一水和物）、フルマチニブ（例えば、フルマチニブメシレート）、イマチニブ（例えば、イマチニブメシレート）、ニロチニブ（例えば、ニロチニブ一塩化物一水和物）、オルベレンバチニブ（olverembatinib）（例えば、オルベレンバチニブメシレート）、ポナチニブ（例えば、ポナチニブ塩酸塩）、ラドチニブ（例えば、ラドチニブ二塩酸塩）、ルセロンチニブ（rusorontinib）、バンデタニブ、ＡＮ－０１９、ＡＴ－９２８３、ＩｋＴ－１４８００９、ＮＰＢ－００１－０５６、またはそれらの組合せである。

【０４３５】

いくつかの実施形態では、ＡＬＫ阻害剤は、アレクチニブ（例えば、アレクチニブ塩酸塩）、ブリガチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、エンサルチニブ（ensartinib）（例えば、エンサルチニブ塩酸塩）、エヌトレクチニブ、フィドリセルチブ（fidrisertib）、ロルラチニブ、ＴＱ－Ｂ－３１０１、ＴＱ－Ｂ－３１３９、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、ＡＬＫ阻害剤は、アレクチニブ（例えば、アレクチニブ塩酸塩）、ブリガチニブ、セリチニブ、クリゾチニブ、エンサルチニブ（例えば、エンサルチニブ塩酸塩）、フィドリセルチブ、ロルラチニブ、ＴＱ－Ｂ－３１０１、ＴＱ－Ｂ－３１３９、またはそれらの組合せである。

【０４３６】

いくつかの実施形態では、ＡＵＲＫＡ阻害剤は、アリセルチブ、ダヌセルチブ、イロラセルチブ（ilorasertib）、チネンゴチニブ（tinengotinib）、ＡＴ－９２８３、ＢＩ－８１１２８３、ＥＮＭＤ－２０７６、またはそれらの組合せである。

【０４３７】

いくつかの実施形態では、ＢＣＬ－２阻害剤は、リサフトクラックス（lisaftoclax）、ナビトクラックス、オバトクラックス、ベネトクラクス、オブリメルセン（例えば、オブリメルセンナトリウム）、ベクラノルセン（beclanorsen）、ＡＺＤ－０４６６、ＢＧＢ－１１４１７、ＵＢＸ－１３２５（またはそのリン酸プロドラッグ）、ＵＢＸ－１９６７（またはそのリン酸プロドラッグ）、ＺＮ－ｄ５、またはそれらの組合せである。

【０４３８】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＣＬ－２阻害剤（例えば、リサフトクラックス、ナビトクラックス、オバトクラックス、ベネトクラクス、オブリメルセン（例えば、オブリメルセンナトリウム）、ベクラノルセン、ＡＺＤ－０４６６、ＢＧＢ－１１４１７、ＵＢＸ－１３２５（またはそのリン酸プロドラッグ）、ＵＢＸ－１９６７（またはそのリン酸プロドラッグ）、またはＺＮ－ｄ５）である。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ベネトクラクスである。

【０４３９】

いくつかの実施形態では、癌は、非ホジキンリンパ腫であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＣＬ－２阻害剤（例えば、リサフトクラックス、ナビトクラックス、オバトクラックス、ベネトクラクス、オブリメルセン（例えば、オブリメルセンナトリウム）、ベクラノルセン、ＡＺＤ－０４６６、ＢＧＢ－１１４１７、ＵＢＸ－１３２５（またはそのリン酸プロドラッグ）、ＵＢＸ－１９６７（またはそのリン酸プロドラッグ）、または

ＺＮ－ｄ５）である。いくつかの実施形態では、癌は、非ホジキンリンパ腫であり、および追加の療法または治療薬は、ベネトクラクスである。

【０４４０】

いくつかの実施形態では、ＢＲａｆ阻害剤は、アブトメチニブ（avutometinib）（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（naporafenib）（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、ＰＬＸ－４７２０、またはそれらの組合せである。

【０４４１】

いくつかの実施形態では、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＢＲａｆタンパク質中のＶ６００Ｅ変異に対応する変異を有するＢＲＡＦ遺伝子を検出すること、および／またはＶ６００Ｅ変異を有するＢＲａｆタンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４４２】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）、および抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アミバンタマブ（例えば、アミバンタマブ－ｖｍｊｗ、またはそのバイオシミラー）、セツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）

、またはそのバイオシミラー（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））、セツキシマブサロタロカン（ＡＫＡＬＵＸ（登録商標）（セツキシマブサロタロカン）、またはそのバイオシミラー）、デパツキシズマブ、デュリゴツズマブ（duligotuzumab）、フツキシマブ（futuximab）、イムガツズマブ（imgatuzumab）、モドツキシマブ（modotuximab）、ネシツムマブ（例えば、ＰＯＲＴＲＡＺＺＡ（登録商標）（ネシツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、ニモツズマブ（例えば、ＢＩＯＭＡｂ　ＥＧＦＲ（登録商標）（ニモツズマブ）、またはそのバイオシミラー）、パニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、トムゾツキシマブ（tomuzotuximab）、ザルツムマブ、ＥＭＤ－５５９００、ＥＭＤ－８２６３３、ＧＣ－１１１８、ＨＬＸ－０７、ＩＣＲ－６２、ＳＣＴ－２００、ＳＩ－Ｂ－００１、ＴＡＳ－０３１３、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）、およびセツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）、およびパニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、またはベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびセツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、またはベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびパニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、およびセツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）、またはそのバイオシミラー

（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＣＲＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＣＲＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、およびパニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）である。

【０４４３】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）、およびＭＥＫ阻害剤（例えば、アブトメチニブ、ビニメチニブ、コビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）、ミルダメチニブ（mirdametinib）、ピマセルチブ、レファメチニブ、セルメチニブ（例えば、セルメチニブ硫酸塩）、トラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）、ザプノメチニブ（zapnometinib）、ＦＣＮ－１５９、ＧＳＫ－１１２０２１２、ＮＦＸ－１７９、またはＴＡＫ－７３３）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、またはベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびビニメチニブ、コビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）、セルメチニブ（例えば、セルメチニブ硫酸塩）、またはトラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、およびトラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびコビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、およびビニメチニブである。

【０４４４】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、

および追加の療法または治療薬は、ＢＲａｆ阻害剤（例えば、アブトメチニブ（ＲＯ５１２６７６６）、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、ナポラフェニブ（ＬＸＨ２５４）、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、ＡＲＱ－７３６、ＡＺ３０４、ＢＭＳ－９０８６６２（ＸＬ２８１）、Ｃ１７０７１４７９－Ｆ、ＣＨＩＲ－２６５（ＲＡＦ２６５）、ＦＯＲＥ－８３９４（ＰＬＸ－８３９４）、ＧＤＣ－０８７９、ＧＤＣ－５５７３（ＨＭ９５５７３）、ＨＬＸ－２０８、ＰＬＸ－３６０３、またはＰＬＸ－４７２０）、およびＭＥＫ阻害剤（例えば、アブトメチニブ、ビニメチニブ、コビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）、ミルダメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、セルメチニブ（例えば、セルメチニブ硫酸塩）、トラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）、ザプノメチニブ、ＦＣＮ－１５９、ＧＳＫ－１１２０２１２、ＮＦＸ－１７９、またはＴＡＫ－７３３）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、および追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、またはベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびビニメチニブ、コビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）、セルメチニブ（例えば、セルメチニブ硫酸塩）、またはトラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、ダブラフェニブ（例えば、ダブラフェニブメシレート、ＧＳＫ２１１８４３６）、およびトラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、ベムラフェニブ（例えば、ＺＥＬＢＯＲＡＦ（登録商標）、ＲＯ５１８５４２６）、およびコビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲａｆ変異体黒色腫（例えば、ＢＲａｆ　Ｖ６００Ｅ変異体黒色腫）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、エンコラフェニブ（例えば、ＢＲＡＦＴＯＶＩ（商標）、ＬＧＸ８１８）、およびビニメチニブである。いくつかのそのような実施形態では、対象は、免疫療法で以前に処置されている。

【０４４５】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２阻害剤は、エブバシクリブ（ebvaciclib）、ファドラシクリブ（fadraciclib）、ミルシクリブ（milciclib）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ロニシクリブ（roniciclib）、ロスコビチン、ＢＬＵ－２２２、ＮＵＶ－４２２、ＰＦ－０７１０４０９１、ＴＱＢ－３６１６、またはそれらの組合せである。

【０４４６】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ４／６阻害剤は、アベマシクリブ、ビロシクリブ（birociclib）、ダルピシクリブ（dalpiciclib）、レロシクリブ（lerociclib）、ミルシクリブ、パルボシクリブ、リボシクリブ（例えば、リボシクリブコハク酸塩）、リビシクリブ（riviciclib）、ロニシクリブ、トリラシクリブ（例えば、トリラシクリブ二塩酸塩）、ＦＣＮ－４３７、ＴＱＢ－３６１６、またはそれらの組合せである。

【０４４７】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ７阻害剤は、ミルシクリブ、ロスコビチン、サムラシクリブ（samuraciclib）、またはそれらの組合せである。

【０４４８】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ９阻害剤は、ファドラシクリブ、リビシクリブ、ロニシクリブ、ロスコビチン、ゾチラシクリブ（zotiraciclib）、ＡＺＤ－４５７３、ＫＢ－０７４２、またはそれらの組合せである。

【０４４９】
いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ阻害剤は、アビベルチニブ（abivertinib）、アファチニブ（例えば、アファチニブ二マレイン酸塩）、アルフルチニブ（alflutinib）（例えば、アルフルチニブメシレート）、アルモネルチニブ（almonertinib）（例えば、アルモネルチニブメシレート）、ベフォテルチニブ（befotertinib）、ブリガチニブ、カネルチニブ、ダコミチニブ（例えば、ダコミチニブ一水和物）、ドビチニブ、エルロチニブ（例えば、エルロチニブ塩酸塩）、ゲフィニチブ、イコチニブ、ラパチニブ（例えば、ラパチニブジトシレート一水和物）、ラロチニブ（larotinib）、ラゼルチニブ、リメルチニブ（limertinib）、モボセルチニブ（mobocertinib）（例えば、モボセルチニブコハク酸塩）、ナザルチニブ、ネラチニブ（例えば、ネラチニブマレイン酸塩）、オルムチニブ、オシメルチニブ（例えば、オシメルチニブメシル酸塩）、ペリチニブ、ポジオチニブ、ピロチニブ（例えば、ピロチニブマレイン酸塩）、ルセロンチニブ（ＳＫＬＢ－１０２８）、サピチニブ、サンボゼルチニブ（sunvozertinib）、テセバチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、ゾリフェルチニブ（zorifertinib）、ＢＩＢＷ－２９４８、ＢＰＩ－７７１１、ＨＡ－１２１－２８、ＳＨ－１０２８、抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート、またはそれらの組合せである。
【０４５０】
いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲートは、アミバンタマブ（例えば、アミバンタマブ－ｖｍｊｗ、またはそのバイオシミラー）、セツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））、セツキシマブサロタロカン（ＡＫＡＬＵＸ（登録商標）（セツキシマブサロタロカン）、またはそのバイオシミラー）、デパツキシズマブ、デュリゴツズマブ、フツキシマブ、イムガツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ（例えば、ＰＯＲＴＲＡＺＺＡ（登録商標）（ネシツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、ニモツズマブ（例えば、ＢＩＯＭＡｂ　ＥＧＦＲ（登録商標）（ニモツズマブ）、またはそのバイオシミラー）、パニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ、ＥＭＤ－５５９００、ＥＭＤ－８２６３３、ＧＣ－１１１８、ＨＬＸ－０７、ＩＣＲ－６２、ＳＣＴ－２００、ＳＩ－Ｂ－００１、ＴＡＳ－０３１３、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲートは、アミバンタマブ（例えば、アミバンタマブ－ｖｍｊｗ、またはそのバイオシミラー）、セツキシマブ（例えば、ＥＲＢＩＴＵＸ（登録商標）（セツキシマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＣＭＡＢ－００９、ＣＰＧＪ－６０２、またはＫＬ－１４０））、セツキシマブサロタロカン（ＡＫＡＬＵＸ（登録商標）（セツキシマブサロタロカン）、またはそのバイオシミラー）、デパツキシズマブ、デュリゴツズマブ、フツキシマブ、イムガツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ（例えば、ＰＯＲＴＲＡＺＺＡ（登録商標）（ネシツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、ニモツズマブ（例えば、ＢＩＯＭＡｂ　ＥＧＦＲ（登録商標）（ニモツズマブ）、またはそのバイオシミラー）、パニツムマブ（例えば、ＶＥＣＴＩＢＩＸ（登録商標）（パニツムマブ）、またはそのバイオシミラー）、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ、ＥＭＤ－５５９００、ＥＭＤ－８２６３３、ＧＣ－１１１８、ＨＬＸ－０７、ＩＣＲ－６２、ＳＣＴ－２００、ＳＩ－Ｂ－００１、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。
【０４５１】
いくつかの実施形態では、ＥＧＦＲ変異（例えば、ＥＧＦＲエクソン１９欠失またはＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異（ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ変異を伴うまたは伴わない））は、対象からの試料において検出することができる（例えば、変異（例えば、ＥＧＦＲタンパク質におけるＥＧＦＲエクソン１９欠失またはＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異（ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ変異を伴うまたは伴わない）に対応する変異）を有するＥＧＦＲ遺伝子を検出すること、および／または変異（例えば、ＥＧＦＲエクソン１９欠失またはＥＧＦＲ　Ｌ８５８

Ｒ変異（ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ変異を伴うまたは伴わない））を有するＥＧＦＲタンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＧＦＲ変異（例えば、ＥＧＦＲエクソン１９欠失またはＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ変異（ＥＧＦＲ　Ｔ７９０Ｍ変異を伴うまたは伴わない））を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４５２】

いくつかの実施形態では、癌は、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲエクソン１９欠失ＮＳＣＬＣまたはＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ（Ｔ７９０Ｍを伴うまたは伴わない）変異体ＮＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＥＧＦＲ阻害剤（例えば、アビベルチニブ、アファチニブ（例えば、アファチニブ二マレイン酸塩）、アルフルチニブ（例えば、アルフルチニブメシレート）、アルモネルチニブ（例えば、アルモネルチニブメシレート）、ベフォテルチニブ、ブリガチニブ、カネルチニブ、ダコミチニブ（例えば、ダコミチニブ一水和物）、ドビチニブ、エルロチニブ（例えば、エルロチニブ塩酸塩）、ゲフィニチブ、イコチニブ、ラパチニブ（例えば、ラパチニブジトシレート一水和物）、ラロチニブ、ラゼルチニブ、リメルチニブ、モボセルチニブ（例えば、モボセルチニブコハク酸塩）、ナザルチニブ、ネラチニブ（例えば、ネラチニブマレイン酸塩）、オルムチニブ、オシメルチニブ（例えば、オシメルチニブメシル酸塩）、ペリチニブ、ポジオチニブ、ピロチニブ（例えば、ピロチニブマレイン酸塩）、ルセロンチニブ（ＳＫＬＢ－１０２８）、サピチニブ、サンボゼルチニブ、テセバチニブ、バンデタニブ、バルリチニブ、ゾリフェルチニブ、ＢＩＢＷ－２９４８、ＢＰＩ－７７１１、ＨＡ－１２１－２８、ＳＨ－１０２８、または抗ＥＧＦＲ抗体または抗ＥＧＦＲ抗体－薬物コンジュゲート）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＥＧＦＲ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＥＧＦＲエクソン１９欠失ＮＳＣＬＣまたはＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ（Ｔ７９０Ｍを伴うまたは伴わない）変異体ＮＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、オシメルチニブ（例えば、オシメルチニブメシル酸塩）である。

【０４５３】

いくつかの実施形態では、ＥＲＫ阻害剤は、リネテルキブ（rineterkib）、テムテルキブ（temuterkib）、ウリキセルチニブ、ＡＳＮ－０００７、ＡＳＴＸ－０２９、ＡＴＧ－０１７、ＢＰＩ－２７３３６、ＨＨ－２７１０、ＪＳＩ－１１８７、ＭＫ－８３５３、またはそれらの組合せである。

【０４５４】

いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤は、リラメトスタット（lirametostat）、タゼメトスタット（例えば、タゼメトスタット臭化水素酸塩）、バレメトスタット（valemetostat）（例えば、バレメトスタットトシレート）、ツルミメトスタット（tulmimetostat）（ＣＰＩ－０２０９）、ＥＢＩ－２５１１、ＨＨ－２８５３、ＨＭ－９７６６２、ＰＦ－６８２１４９７、ＳＨＲ－２５５４、ＸＮＷ－５００４、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、ＥＺＨ２阻害剤はまた、ＥＺＨ１も阻害する（ＥＺＨ１／２阻害剤とも称される）。

【０４５５】

いくつかの実施形態では、癌は、末梢性Ｔ細胞リンパ腫であり、および追加の療法または治療薬は、ＥＺＨ２阻害剤（例えば、リラメトスタット、タゼメトスタット（例えば、タゼメトスタット臭化水素酸塩）、バレメトスタット（例えば、バレメトスタットトシレ

ート）、ツルミメトスタット（ＣＰＩ－０２０９）、ＥＢＩ－２５１１、ＨＨ－２８５３、ＨＭ－９７６６２、ＰＦ－６８２１４９７、ＳＨＲ－２５５４、またはＸＮＷ－５００４）である。

【０４５６】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ１阻害剤は、ダヌセルチブ、ドビチニブ、エルダフィチニブ（erdafitinib）、フチバチニブ（futibatinib）、インフィグラチニブ（例えば、インフィグラチニブリン酸塩）、レンバチニブ（例えば、レンバチニブメシル酸塩）、ルシタニブ、ニンテダニブ（例えば、ニンテダニブエシレート）、ペミガチニブ、スルファチニブ、タスルグラチニブ、チネンゴチニブ、ゾリグラチニブ（zoligratinib）、ＦＨ－２００１、ＨＭＰＬ－４５３、ＬＹ－２８７４４５５、またはそれらの組合せである。

【０４５７】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ２阻害剤は、エルダフィチニブ、フチバチニブ、インフィグラチニブ（例えば、インフィグラチニブリン酸塩）、ルシタニブ、ペミガチニブ、タスルグラチニブ、ゾリグラチニブ、ベマリツズマブ（bemarituzumab）（またはそのバイオシミラー）、ＦＨ－２００１、ＨＭＰＬ－４５３、ＬＹ－２８７４４５５、またはそれらの組合せである。

【０４５８】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ３阻害剤は、ドビチニブ、エルダフィチニブ、フチバチニブ、インフィグラチニブ（例えば、インフィグラチニブリン酸塩）、ルシタニブ、マシチニブ、ニンテダニブ、ペミガチニブ、タスルグラチニブ、ゾリグラチニブ、ボファタマブ（vofatamab）（またはそのバイオシミラー）、ＥＸＥＬ－０９９９、ＦＨ－２００１、ＨＭＰＬ－４５３、ＬＹ－２８７４４５５、またはそれらの組合せである。

【０４５９】

いくつかの実施形態では、ＦＧＦＲ４阻害剤は、アキシチニブ、エルダフィチニブ、フチバチニブ、インフィグラチニブ（例えば、インフィグラチニブリン酸塩）、イルパグラチニブ（irpagratinib）、ニンテダニブ、ペミガチニブ、ＦＨ－２００１、Ｈ３Ｂ－６５２７、ＬＹ－２８７４４５５、またはそれらの組合せである。

【０４６０】

いくつかの実施形態では、ＨＥＲ２阻害剤は、アファチニブ（例えば、アファチニブ二マレイン酸塩）、ダコミチニブ（例えば、ダコミチニブ一水和物）、ラパチニブ（例えば、ラパチニブジトシレート一水和物）、モボセルチニブ（例えば、モボセルチニブコハク酸塩）、ネラチニブ（例えば、ネラチニブマレイン酸塩）、ポジオチニブ、ピロチニブ（例えば、ピロチニブマレイン酸塩）、サンボゼルチニブ、テセバチニブ、ツカチニブ、バルリチニブ、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート、またはそれらの組合せである。

【０４６１】

いくつかの実施形態では、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、アンベニタマブ（anbenitamab）、ｃｉｎｒｅｂａｆｕｓｐアルファ、コプレロタマブ（coprelotamab）、ジシタマブベドチン（disitamab vedotin）、エルツマキソマブ（ertumaxomab）、ガンコタマブ（gancotamab）、イネテタマブ（inetetamab）、マルゲツキシマブ（例えば、マルゲツキシマブ－ｃｍｋｂ、またはそのバイオシミラー）、ペルツズマブ（例えば、ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）（ペルツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＨＬＸ－１１））、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＦＡＣＥＰＴＯＲ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＨＥＲＴＩＣＡＤ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＴＵＺＮＵＥ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＺＥＲＣＥＰＡＣ（登録商標）（トラスツズマブ）、トラスツズマブ－ａｎｎｓ、トラスツズマブ－ｄｋｓｔ、トラスツズマブ－ｄｔｔｂ、トラスツズマブ－ｐｋｒｂ、トラスツズマブ－ｑｙｙｐ、ＥＧ－１２０１４、またはＴＸ－０５））、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ

－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）、トラスツズマブデュオカルマジン、トラスツズマブエムタンシン（例えば、ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＵＪＶＩＲＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン））、トラスツズマブヒアルロニダーゼ（例えば、トラスツズマブヒアルロニダーゼ－ｏｙｓｋ、またはそのバイオシミラー）、ザニダタマブ、ゼノクツズマブ（zenocutuzumab）、ＡＶＸ－９０１、ＩＤＭ－１、ＴＰＩＶ－１００、ＴＡＡ－０１３、ＳＨＲ－Ａ１８１１、ＢＡＴ－８００１、ＭＤＸ－２１０、アルファ－Ｈｅｒ２－ｐＡＦ１－ＡＳ－２６９、ＭＲＧ－００２、ＤＦ－１００１、ＡＣ－１０１、ＭＭ－１１１、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートは、アンベニタマブ、ｃｉｎｒｅｂａｆｕｓｐアルファ、コプレロタマブ、ジシタマブベドチン、エルツマキソマブ、ガンコタマブ、イネテタマブ、マルゲツキシマブ（例えば、マルゲツキシマブ－ｃｍｋｂ、またはそのバイオシミラー）、ペルツズマブ（例えば、ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）（ペルツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＨＬＸ－１１））、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＦＡＣＥＰＴＯＲ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＨＥＲＴＩＣＡＤ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＴＵＺＮＵＥ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＺＥＲＣＥＰＡＣ（登録商標）（トラスツズマブ）、トラスツズマブ－ａｎｎｓ、トラスツズマブ－ｄｋｓｔ、トラスツズマブ－ｄｔｔｂ、トラスツズマブ－ｐｋｒｂ、トラスツズマブ－ｑｙｙｐ、ＥＧ－１２０１４、またはＴＸ－０５））、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）、トラスツズマブデュオカルマジン、トラスツズマブエムタンシン（例えば、ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＵＪＶＩＲＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン））、トラスツズマブヒアルロニダーゼ（例えば、トラスツズマブヒアルロニダーゼ－ｏｙｓｋ、またはそのバイオシミラー）、ザニダタマブ、ゼノクツズマブ、ＴＡＡ－０１３、ＳＨＲ－Ａ１８１１、ＢＡＴ－８００１、ＭＤＸ－２１０、アルファ－Ｈｅｒ２－ｐＡＦ１－ＡＳ－２６９、ＭＲＧ－００２、ＤＦ－１００１、ＡＣ－１０１、ＭＭ－１１１、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。

【０４６２】

いくつかの実施形態では、ＨＥＲ２＋状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、免疫組織化学（immunohistochemistry、ＩＨＣ）および／または蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（fluorescent in situ hybridization、ＦＩＳＨ）を介して）。いくつかの実施形態では、対象は、ＨＥＲ２＋状態を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４６３】

いくつかの実施形態では、ＨＥＲ２低状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＩＨＣおよび／またはＦＩＳＨを介して）。いくつかの実施形態では、対象は、ＨＥＲ２が低い状態の癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ

－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４６４】

いくつかの実施形態では、ＨＥＲ２－状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＩＨＣおよび／またはＦＩＳＨを介して）。いくつかの実施形態では、対象は、ＨＥＲ２状態を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４６５】

いくつかの実施形態では、ＥＲ発現状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＩＨＣおよび／またはＦＩＳＨを介して）。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＲ発現を伴う癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。いくつかの実施形態では、対象は、ＥＲ発現を伴わない癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４６６】

いくつかの実施形態では、ＰＲ発現状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＩＨＣ、および／またはＦＩＳＨを介して）。いくつかの実施形態では、対象は、ＰＲ発現を伴う癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ

－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。いくつかの実施形態では、対象は、ＰＲ発現を伴わない癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４６７】

いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法は、ＨＥＲ２阻害剤（例えば、アファチニブ（例えば、アファチニブ二マレイン酸塩）、ダコミチニブ（例えば、ダコミチニブ一水和物）、ラパチニブ（例えば、ラパチニブジトシレート一水和物）、モボセルチニブ（例えば、モボセルチニブコハク酸塩）、ネラチニブ（例えば、ネラチニブマレイン酸塩）、ポジオチニブ、ピロチニブ（例えば、ピロチニブマレイン酸塩）、サンボゼルチニブ、テセバチニブ、ツカチニブ、バルリチニブ、または抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法は、ツカチニブである。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法は、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲート（例えば、アンベニタマブ、ｃｉｎｒｅｂａｆｕｓｐアルファ、コプレロタマブ、ジシタマブベドチン、エルツマキソマブ、ガンコタマブ、イネテタマブ、マルゲツキシマブ（例えば、マルゲツキシマブ－ｃｍｋｂ、またはそのバイオシミラー）、ペルツズマブ（例えば、ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）（ペルツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＨＬＸ－１１））、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＦＡＣＥＰＴＯＲ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＨＥＲＴＩＣＡＤ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＴＵＺＮＵＥ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＺＥＲＣＥＰＡＣ（登録商標）（トラスツズマブ）、トラスツズマブ－ａｎｎｓ、トラスツズマブ－ｄｋｓｔ、トラスツズマブ－ｄｔｔｂ、トラスツズマブ－ｐｋｒｂ、トラスツズマブ－ｑｙｙｐ、ＥＧ－１２０１４、またはＴＸ－０５））、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）、トラスツズマブデュオカルマジン、トラスツズマブエムタンシン（例えば、ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＵＪＶＩＲＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン））、トラスツズマブヒアルロニダーゼ（例えば、トラスツズマブヒアルロニダーゼ－ｏｙｓｋ、またはそのバイオシミラー）、ザニダタマブ、ゼノクツズマブ、ＡＶＸ－９０１、ＩＤＭ－１、ＴＰＩＶ－１００、ＴＡＡ－０１３、ＳＨＲ－Ａ１８１１、ＢＡＴ－８００１、ＭＤＸ－２１０、アルファ－Ｈｅｒ２－ｐＡＦ１－ＡＳ－２６９、ＭＲＧ－００２、ＤＦ－１００１、ＡＣ－１０１、ＭＭ－１１１、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法は、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＦＡＣＥＰＴＯＲ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＨＥＲＴＩＣＡＤ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＴＵＺＮＵＥ（登録商標

）（トラスツズマブ）、ＺＥＲＣＥＰＡＣ（登録商標）（トラスツズマブ）、トラスツズマブ－ａｎｎｓ、トラスツズマブ－ｄｋｓｔ、トラスツズマブ－ｄｔｔｂ、トラスツズマブ－ｐｋｒｂ、トラスツズマブ－ｑｙｙｐ、ＥＧ－１２０１４、またはＴＸ－０５））である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、追加の療法は、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法は、トラスツズマブエムタンシンまたはそのバイオシミラーである。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２低乳癌であり、および追加の療法は、抗ＨＥＲ２抗体または抗ＨＥＲ２抗体－薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２低乳癌であり、および追加の療法は、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）である。

【０４６８】

いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、アデラチニブ（adelatinib）、バリシチニブ、ブレポシチニブ、デウルキソリチニブ（deuruxolitinib）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、フィルゴチニブ（例えば、フィルゴチニブマレイン酸塩）、ガンドチニブ（gandotinib）、グサシチニブ（gusacitinib）、イルギナチニブ（ilginatinib）、イゼンシチニブ（izencitinib）、ジャクチニブ（jaktinib）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、ネズルシチニブ（nezulcitinib）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ペフィシチニブ（例えば、ペフィシチニブ臭化水素酸塩）、ロプサシチニブ（ropsacitinib）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、タソシチニブ（tasocitinib）（例えば、トファシチニブクエン酸塩）、ＡＴ－９２８３、ＴＱ－０５１０５、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害薬は、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）である。

【０４６９】

いくつかの実施形態では、ＪＡＫ　Ｖ６１７Ｆ変異は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＪＡＫ２タンパク質中のＶ６１７Ｆ変異に対応する変異を有するＪＡＫ２遺伝子を検出すること、および／またはＶ６１７Ｆ変異を有するＪＡＫ２タンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。いくつかの実施形態では、対象は、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を欠く癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－

２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４７０】

いくつかの実施形態では、癌は、ＭＰＮ後ＡＭＬ、Ｍ６－ＡＭＬ、またはＭ７－ＡＭＬであり、および追加の療法または治療薬は、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、またはパクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ））である。いくつかの実施形態では、患者は、ＪＡＫ阻害剤を含む療法の以前のラインを受けている。いくつかの実施形態では、患者は、ＪＡＫ阻害剤を含む療法の以前のラインを受けていない。

【０４７１】

いくつかの実施形態では、癌は、中間（例えば、中間－１および／または中間－２）または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）であり、および追加の療法または治療薬は、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、またはパクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ））である。いくつかの実施形態では、癌は、中間（例えば、中間－１および／または中間－２）または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）であり、および追加の療法または治療薬は、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、またはパクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ））、およびＢＥＴ阻害剤（例えば、アロブレシブ（alobresib）、アパベタロン、ミベブレシブ（mivebresib）、ペラブレシブ、トロタブレシブ（trotabresib）、ＡＢＢＶ－７４４、ＢＩ－２５３６、ＢＭＳ－９８６１５８、ＩＮＣＢ－０５７６４３、ＪＡＢ－８２６３、ＯＤＭ－２０７、ＰＬＸ－２８５３、またはＺＥＮ－００３６９４）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異）を有する中間（例えば、中間－１および／または中間－２）または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）であり、および追加の療法または治療薬は、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、またはパクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ））である。いくつかの実施形態では、癌は、ＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異）を有する中間（例えば、中間－１および／または中間－２）または高リスクの骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）であり、および追加の療法または治療薬は、ＪＡＫ阻害剤（例えば、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、またはパクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ））、およびＢＥＴ阻害剤（例えば、アロブレシブ、アパベタロン、ミベブレシブ、ペラブレシブ、トロタブレシブ、ＡＢＢＶ－７４４、ＢＩ－２５３６、ＢＭＳ－９８６１５８、ＩＮＣＢ－０５７６４３、ＪＡＢ－８２６３、ＯＤＭ－２０７、ＰＬＸ－２８５３、またはＺＥＮ－００３６９４）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害薬は、

モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）である。いくつかの実施形態では、ＪＡＫ阻害剤は、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）である。いくつかの実施形態では、患者は、ＪＡＫ阻害剤を含む療法の以前のラインを受けている。いくつかの実施形態では、患者は、ＪＡＫ阻害剤を含む療法の以前のラインを受けていない。いくつかの実施形態では、処置効果は、例えば、処置の開始の２４週間後などにおける、脾臓体積低減（例えば、例えばＭＲＩまたはＣＴによって測定される、３５％以上の脾臓体積低減（Spleen Volume Reduction of greater than or equal to 35%、SVR_{35}））、総症状スコア（例えば、例えばＭｙｅｌｏｆｉｂｒｏｓｉｓ Ｓｙｍｐｔｏｍ Ａｓｓｅｓｓｍｅｎｔ Ｆｏｒｍ（ＭＦＳＡＦ）バージョン４．０によって測定される、５０％以上の総症状スコア低減（Total Symptom Score reduction of greater than or equal to 50%、TSS_{50}））、またはその両方によって測定することができる。例えば、Ｈａｒｒｉｓｏｎ，Ｃｌａｉｒｅ，ｅｔ ａｌ．，Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３６６．９（２０１２）：７８７－７９８；ａｎｄ Ｖｅｒｓｔｏｖｓｅｋ，Ｓｒｄａｎ，ｅｔ ａｌ．Ｎｅｗ Ｅｎｇｌａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ３６６．９（２０１２）：７９９－８０７を参照されたい。いくつかの実施形態では、処置効果は、（例えば、SVR_{35}および／またはTSS_{50}に加えて、またはその代わりに）貧血症応答（例えば、現在のＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ－Ｍｙｅｌｏｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ Ｎｅｏｐｌａｓｍｓ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｅｕｒｏｐｅａｎ ＬｅｕｋｅｍｉａＮｅｔ（ＩＷＧ－ＭＲＴ／ＥＬＮ）基準によって測定される）、骨髄線維症（例えば、処置の開始の２４または９６週間後などにおける骨髄生検によるＥｕｒｏｐｅａｎ Ｃｏｎｓｅｎｓｕｓ Ｇｒａｄｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍに従う）、バリアント対立遺伝子割合（例えば、ＪＡＫ２ Ｖ６１７Ｆバリアント対立遺伝子割合）、輸血非依存、全生存期間、無白血病生存、身体機能の変化（例えば、Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ａｎｄ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ（ＥＯＲＴＣ）Ｑｕａｌｉｔｙ ｏｆ Ｌｉｆｅ Ｑｕｅｓｔｉｏｎｎａｉｒｅ（ＱＬＱ）－Ｃ３０の身体機能ドメイン、または死亡によって測定される）、疲労の変化（例えば、Ｐａｔｉｅｎｔ－Ｒｅｐｏｒｔｅｄ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ Ｍｅａｓｕｒｅｍｅｎｔ Ｉｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ（ＰＲＯＭＩＳ）Ｆａｔｉｇｕｅ ＳＦ ７ａを使用して評価される）、またはそれらの組合せによって測定することができる。

【０４７２】

いくつかの実施形態では、ＫＲａｓ阻害剤は、アダグラシブ、ディバラシブ（divarasib）（ＧＤＣ－６０３６）、ソトラシブ、ＡＲＳ－１６２０、ＡＲＳ－３２４８、ＡＲＳ－８５３、ＡＳＰ－３０８２、ＡＴＧ－０１２、ＢＩ－１７０１９６３、ＢＩ－１８２３９１１、ＢＰＩ－４２１２８６、Ｄ－１５５３、ＥＲＡＳ－３４９０、ＧＦＨ－９２５、ＪＡＢ－２１８２２、ＪＤＱ－４４３、ＬＹ－３５３７９８２、ＭＲＴＸ－１１３３、ＭＲＴＸ－１２５７、ＲＭＣ－６２３６、ＲＭＣ－６２９１、ＲＳＣ－１２５５、またはそれらの組合せである。

【０４７３】

いくつかの実施形態では、ＫＲａｓ変異（例えば、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ変異またはＫＲａｓ Ｇ１２Ｄ変異）は、対象からの試料において検出することができる（例えば、ＫＲａｓタンパク質中のＧ１２Ｃ変異またはＧ１２Ｄ変異に対応する変異を有するＫＲＡＳ遺伝子を検出すること、および／またはＧ１２Ｃ変異またはＧ１２Ｄ変異を有するＫＲａｓタンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＫＲａｓ Ｇ１２Ｃ変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、

（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。いくつかの実施形態では、対象は、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４７４】

いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体肺癌（例えば、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ）、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ、またはＫＲａｓ変異体膵臓癌であり、および追加の療法または治療薬は、ＫＲａｓ阻害剤（例えば、アダグラシブ、ディバラシブ（ＧＤＣ－６０３６）、ソトラシブ、ＡＲＳ－１６２０、ＡＲＳ－３２４８、ＡＲＳ－８５３、ＡＳＰ－３０８２、ＡＴＧ－０１２、ＢＩ－１７０１９６３、ＢＩ－１８２３９１１、ＢＰＩ－４２１２８６、Ｄ－１５５３、ＥＲＡＳ－３４９０、ＧＦＨ－９２５、ＪＡＢ－２１８２２、ＪＤＱ－４４３、ＬＹ－３５３７９８２、ＭＲＴＸ－１１３３、ＭＲＴＸ－１２５７、ＲＭＣ－６２３６、ＲＭＣ－６２９１、またはＲＳＣ－１２５５）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体肺癌（例えば、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＮＳＣＬＣ））、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＣＲＣ）、またはＫＲａｓ変異体膵臓癌（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体膵臓癌）であり、および追加の療法または治療薬は、アダグラシブである。いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体肺癌（例えば、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＮＳＣＬＣ））、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＣＲＣ）、またはＫＲａｓ変異体膵臓癌（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体膵臓癌）であり、および追加の療法または治療薬は、ディバラシブである。いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体肺癌（例えば、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＮＳＣＬＣ））、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＣＲＣ）、またはＫＲａｓ変異体膵臓癌（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体膵臓癌）であり、および追加の療法または治療薬は、ソトラシブである。いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体肺癌（例えば、ＫＲａｓ変異体ＮＳＣＬＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異体ＮＳＣＬＣ））、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異体ＣＲＣ）、またはＫＲａｓ変異体膵臓癌（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｄ変異体膵臓癌）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＲＴＸ１１３３である。

【０４７５】

いくつかの実施形態では、ＭＥＫ阻害剤は、アブトメチニブ、ビニメチニブ、コビメチニブ（例えば、フマル酸コビメチニブ）、ミルダメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、セルメチニブ（例えば、セルメチニブ硫酸塩）、トラメチニブ（例えば、トラメチニブジメチルスルホキシド付加物）、ザプノメチニブ、ＦＣＮ－１５９、ＧＳＫ－１１２０２１２、ＮＦＸ－１７９、ＴＡＫ－７３３、またはそれらの組合せである。

【０４７６】

いくつかの実施形態では、ＢＲＣＡ１変異は、対象からの試料において検出することができる（例えば、変異を有するＢＲＣＡ１遺伝子を検出すること、および／または変異を有するＢＲＣＡ１タンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＢＲ

ＣＡ１変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４７７】

いくつかの実施形態では、ＢＲＣＡ２変異は、対象からの試料において検出することができる（例えば、変異を有するＢＲＣＡ２遺伝子を検出すること、および／または変異を有するＢＲＣＡ２タンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＢＲＣＡ２変異を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４７８】

いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌（例えば、ＢＲＣＡ１変異体卵巣癌またはＢＲＣＡ２変異体卵巣癌、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）、またはＬＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲＣＡ１変異体卵巣癌であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲＣＡ２変異体卵巣癌であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＬＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。

【０４７９】

いくつかの実施形態では、癌は、ＫＲａｓ変異体ＣＲＣ（例えば、ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体ＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＫ阻害剤（例えば、ビニメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、またはトラメチニブ）である。

【０４８０】

いくつかの実施形態では、ＭＥＴ阻害剤は、カボザンチニブ（例えば、カボザンチニブＳ－リンゴ酸塩）、カプマチニブ（例えば、カプマチニブ塩酸塩）、クリゾチニブ、フォリチニブ（foritinib）、グレサチニブ（glesatinib）、グマロンチニブ、メレスチニブ、パムフェチニブ（pamufetinib）、サボリチニブ、シトラバチニブ、テポチニブ（例えば、テポチニブ塩酸塩水和物）、ベブレルチニブ（vebreltinib）、ザンザリンチ

ニブ（zanzalintinib）（ＸＬ－０９２）、アミバンタマブ（例えば、アミバンタマブ－ｖｍｊｗ、またはそのバイオシミラー）、エミベツズマブ（emibetuzumab）（またはそのバイオシミラー）、ＲＣ－１０８、テリソツズマブベドチン（またはそのバイオシミラー）、ＡＢＢＶ－４００、ＡＢＮ－４０１、ＡＬ－２８４６、ＡＭＧ－３３７、ＳＡＲ－１２５８４４、ＴＱ－Ｂ－３１３９、またはそれらの組合せである。

【０４８１】

いくつかの実施形態では、ＭＥＴ変化は、対象からの試料において検出することができる（例えば、変化（例えば、遺伝子増幅またはエクソン１４スキッピング）を有するＭＥＴ遺伝子を検出すること、および／または変異（例えば、エクソン１４スキッピング）を有するＭＥＴタンパク質を検出すること）。いくつかの実施形態では、対象は、ＭＥＴ変化を有する癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。

【０４８２】

いくつかの実施形態では、癌は、ＭＥＴが変化したＮＣＬＣ（例えば、ＭＥＴ増幅ＮＳＣＬＣまたはＭＥＴエクソン１４スキッピングＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＭＥＴ阻害剤（例えば、カボザンチニブ（例えば、カボザンチニブＳ－リンゴ酸塩）、カプマチニブ（例えば、カプマチニブ塩酸塩）、クリゾチニブ、フォリチニブ、グレサチニブ、グマロンチニブ、メレスチニブ、パムフェチニブ、サボリチニブ、シトラバチニブ、テポチニブ（例えば、テポチニブ塩酸塩水和物）、ベブレルチニブ、ザンザリンチニブ（ＸＬ－０９２）、アミバンタマブ（例えば、アミバンタマブ－ｖｍｊｗ、またはそのバイオシミラー）、エミベツズマブ（またはそのバイオシミラー）、ＲＣ－１０８、テリソツズマブベドチン（またはそのバイオシミラー）、ＡＢＢＶ－４００、ＡＢＮ－４０１、ＡＬ－２８４６、ＡＭＧ－３３７、ＳＡＲ－１２５８４４、またはＴＱ－Ｂ－３１３９）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＭＥＴが変化したＮＣＬＣ（例えば、ＭＥＴ増幅ＮＳＣＬＣまたはＭＥＴエクソン１４スキッピングＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、カプマチニブ（例えば、カプマチニブ塩酸塩）またはテポチニブ（例えば、テポチニブ塩酸塩水和物）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＭＥＴが変化したＮＣＬＣ（例えば、ＭＥＴ増幅ＮＳＣＬＣまたはＭＥＴエクソン１４スキッピングＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、テリソツズマブベドチン（またはそのバイオシミラー）である。

【０４８３】

いくつかの実施形態では、Ｈｉｆ２α阻害剤は、ベルツチファン（belzutifan）、ＡＢ－５２１、ＤＦＦ－３３２、ＮＫＴ－２１５２、ＰＴ－２３９９、またはそれらの組合せである。

【０４８４】

いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、フズロパリブ（fuzuloparib）（フルゾパリブ（fluzoparib））、ニラパリブ（例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物）、オラパリブ、パミパリブ（pamiparib）、ルカパリブ（例えば、ルカパリブカンシル酸塩）、サルパリブ（saruparib）（ＡＺＤ５３０５）、セナパリブ（senaparib）、ステノパリブ（stenoparib）、タラゾパリブ（例えば、タラゾパリブトシル酸塩）、ベリパリブ、ＣＥＰ－９７２２、ＪＰＩ－２８９、ＮＭＳ－０３３０５２９３、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰ阻害剤は、ＰＡＲＰ１阻害剤である

。いくつかの実施形態では、ＰＡＲＰ１阻害剤は、サルパリブ（ＡＺＤ５３０５）、ＮＭＳ－０３３０５２９３、またはそれらの組合せである。

【０４８５】

いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲＣＡ１変異体乳癌またはＢＲＣＡ２変異体乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、フズロパリブ（フルゾパリブ）、ニラパリブ（例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物）、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（例えば、ルカパリブカンシル酸塩）、サルパリブ（ＡＺＤ５３０５）、セナパリブ、ステノパリブ、タラゾパリブ（例えば、タラゾパリブトシル酸塩）、ベリパリブ、ＣＥＰ－９７２２、ＪＰＩ－２８９、またはＮＭＳ－０３３０５２９３）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＢＲＣＡ１変異体乳癌またはＢＲＣＡ２変異体乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、サルパリブである。

【０４８６】

いくつかの実施形態では、癌は、トリプルネガティブ乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、フズロパリブ（フルゾパリブ）、ニラパリブ（例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物）、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（例えば、ルカパリブカンシル酸塩）、サルパリブ（ＡＺＤ５３０５）、セナパリブ、ステノパリブ、タラゾパリブ（例えば、タラゾパリブトシル酸塩）、ベリパリブ、ＣＥＰ－９７２２、ＪＰＩ－２８９、またはＮＭＳ－０３３０５２９３）である。いくつかの実施形態では、癌は、トリプルネガティブ乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、サルパリブである。

【０４８７】

いくつかの実施形態では、癌は、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、フズロパリブ（フルゾパリブ）、ニラパリブ（例えば、ニラパリブトシル酸塩一水和物）、オラパリブ、パミパリブ、ルカパリブ（例えば、ルカパリブカンシル酸塩）、サルパリブ（ＡＺＤ５３０５）、セナパリブ、ステノパリブ、タラゾパリブ（例えば、タラゾパリブトシル酸塩）、ベリパリブ、ＣＥＰ－９７２２、ＪＰＩ－２８９、またはＮＭＳ－０３３０５２９３）である。いくつかの実施形態では、癌は、ＨＧＳＯＣ（例えば、ＢＲＣＡ１変異体ＨＧＳＯＣまたはＢＲＣＡ２変異体ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、サルパリブである。

【０４８８】

いくつかの実施形態では、ＬＳＤ１阻害剤は、ボメデムスタット（bomedemstat）、イアダデムスタット（iadademstat）、プルロデムスタット（pulrodemstat）、セクリデムスタット（seclidemstat）（ＨＣＩ－２５７７）、バフィデムスタット（vafidemstat）、ＧＳＫ－２８７９５５２、ＩＮＣＢ－０５９８７２、ＪＢＩ－８０２、またはそれらの組合せである。

【０４８９】

いくつかの実施形態では、ＢＥＴ阻害剤は、アロブレシブ、アパベタロン、ミベブレシブ、ペラブレシブ、トロタブレシブ、ＡＢＢＶ－７４４、ＢＩ－２５３６、ＢＭＳ－９８６１５８、ＩＮＣＢ－０５７６４３、ＪＡＢ－８２６３、ＯＤＭ－２０７、ＰＬＸ－２８５３、ＺＥＮ－００３６９４、またはそれらの組合せである。

【０４９０】

いくつかの実施形態では、癌は、骨髄線維症（例えば、原発性骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、または真性赤血球増加症後骨髄線維症）であり、および追加の療法または治療薬は、ＢＥＴ阻害剤（例えば、アロブレシブ、アパベタロン、ミベブレシブ、ペラブレシブ、トロタブレシブ、ＡＢＢＶ－７４４、ＢＩ－２５３６、ＢＭＳ－９８６１５８、ＩＮＣＢ－０５７６４３、ＪＡＢ－８２６３、ＯＤＭ－２０７、ＰＬＸ－２８５３、またはＺＥＮ－００３６９４）である。

【０４９１】

いくつかの実施形態では、ＳＴＩＮＧアゴニストは、ウレボスチナグ（ulevostinag

）、ＡＤＵ－Ｓ１００、またはそれらの組合せである。
【０４９２】
いくつかの実施形態では、テロメラーゼ阻害剤は、イメテルスタット（例えば、イメテルスタットナトリウム）である。
【０４９３】
いくつかの実施形態では、ＴＯＲＣ１／２阻害剤は、アピトリシブ（apitolisib）、ビミラリシブ（bimiralisib）、ダクトリシブ（dactolisib）、デフォロリムス（deforolimus）、エベロリムス、フォシクロピロックス（fosciclopirox）（例えば、フォシクロピロックスナトリウム）、ゲダトリシブ、オナタセルチブ（onatasertib）、パクサリシブ（paxalisib）、サパニセルチブ、シロリムス、２－ヒドロキシリノール酸ナトリウム、テムシロリムス、ウミロリムス（umirolimus）、ビスツセルチブ（vistusertib）、ザンデリシブ、ゾタロリムス、ＢＩ－８６０５８５、ＣＣ－１１５、ＣＬＬ－４４２、ＰＦ－０４６９１５０２、またはそれらの組合せである。
【０４９４】
いくつかの実施形態では、ＶＥＧＦＲ阻害剤は、アパチニブ、アキシチニブ、カボザンチニブ（例えば、カボザンチニブＳ－リンゴ酸塩）、カテクエンチニブ（catequentinib）（アロンチニブ（alontinib））、セジラニブ、ドビチニブ、ファミチニブ（famitinib）、フルキンチニブ、グレサチニブ、イブカセルチブ（ibcasertib）、イロラセルチブ、レンバチニブ（例えば、レンバチニブメシル酸塩）、ルシタニブ、ニンテダニブ（例えば、ニンテダニブエシレート）、パムフェチニブ、パゾパニブ（例えば、パゾパニブ塩酸塩）、レゴラフェニブ（例えば、レゴラフェニブ一水和物）、シトラバチニブ、ソラフェニブ（例えば、ソラフェニブトシレート）、スニチニブ（例えば、スニチニブリンゴ酸塩）、スルファチニブ（surufatinib）（スルファチニブ（sulfatinib））、テラチニブ（telatinib）、チネンゴチニブ、チボザニブ（例えば、チボザニブ塩酸塩一水和物）、バンデタニブ、ボロラニブ（vorolanib）、ザンザリンチニブ、オリンバシマブ（olinvacimab）（またはそのバイオシミラー）、ラムシルマブ（またはそのバイオシミラー）、ＣＥＰ－１１９８１、ＥＮＭＤ－２０７６、ＯＤＭ－２０３、またはそれらの組合せである。
【０４９５】
いくつかの実施形態では、化学療法は、白金錯体、微小管阻害剤（例えば、微小管不安定化剤または微小管安定化剤）、トポイソメラーゼ阻害剤、低メチル化剤、またはそれらのいずれかを含む抗体－薬物コンジュゲートである。いくつかの実施形態では、白金錯体は、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、オキサリプラチン、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、カバジタキセル、コルヒチン、デスオキシエポチロンＢ、ドセタキセル、エリブリン、イクサベピロン、ｎａｂ－パクリタキセル、パクリタキセル、プリナブリン、サビザブリン（sabizabulin）、チルバニブリン（tirbanibulin）、ビンブラスチン、ビンフルニン、ビノレルビン、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤は、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、パクリタキセル、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤は、アクラルビシン、アムサクリン、ベロテカン（belotecan）、カンプトテシン、ダウノルビシン、デクスラゾキサン、エリプチニウム、エピルビシン、エトポシド、ゲポチダシン（gepotidacin）、イダルビシン、ミトキサントロン、ネモノキサシン、ピラルビシン、ピキサントロン、ラゾキサン、ルビテカン、ソブゾキサン、テモゾロミド、テニポシド、トポテカン、ＳＮ－３８、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、低メチル化剤は、アザシチジン、デシタビン、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、化学療法は、白金錯体ならびにトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、シスプラチンおよびエトポシド）である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、ベランタマブマホドチン、ブレンツキシマブベドチン、コフェツズマブペリドチン（cofetuzumab pelidotin）、ジシタマブベドチン、エンホルツマブベドチン（例えば

、エンホルツマブベドチン－ｅｊｆｖ、またはそのバイオシミラー）、ミルベツキシマブソラブタンシン（mirvetuximab soravtansine）（例えば、ミルベツキシマブソラブタンシン－ｇｙｎｘ、またはそのバイオシミラー）、ポラツズマブベドチン、テリソツズマブ（telisotuzumab）ベドチン、チソツマブベドチン、トラスツズマブエムタンシン（例えば、ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン、またはそのバイオシミラー）、ツサミタマブラブタンシン（tusamitamab ravtansine）、ウピフィタマブリルソドチン（upifitamab rilsodotin）、ジロベルタマブ（zilovertamab）ベドチン、アルファ－Ｈｅｒ２－ｐＡＦ１－ＡＳ－２６９、ＢＡＴ－８００１、ＴＡＡ－０１３、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、エンホルツマブベドチン（例えば、エンホルツマブベドチン－ｅｊｆｖ、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、ミルベツキシマブソラブタンシン（例えば、ミルベツキシマブソラブタンシン－ｇｙｎｘ、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、微小管阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブエムタンシン（例えば、ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、ダトポタマブ（datopotamab）デルクステカン、パトリツマブデルクステカン、サシツズマブゴビテカン（例えば、サシツズマブゴビテカン－ｈｚｉｙ、またはそのバイオシミラー）、トラスツズマブデルクステカン（ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）、またはそれらの組合せである。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、サシツズマブゴビテカン（例えば、サシツズマブゴビテカン－ｈｚｉｙ、またはそのバイオシミラー）である。いくつかの実施形態では、トポイソメラーゼ阻害剤を含む抗体－薬物コンジュゲートは、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）である。

【０４９６】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮癌））であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ（例えば、扁平上皮癌））であり、および追加の療法または治療薬は、ドセタキセルである。

【０４９７】

いくつかの実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣ（例えば、ＭＥＴ増幅を伴うＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、テリソツズマブベドチンである。

【０４９８】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、白金錯体（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、またはオキサリプラチン）および抗ＰＤ１療法である。

【０４９９】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、白金錯体（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、またはオキサリプラチン）および抗ＰＤ－Ｌ１療法である。

【０５００】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ペメトレキセドおよび抗ＰＤ１療法である。

【０５０１】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ペメトレキセドおよび抗ＰＤ－Ｌ１療法である。

【０５０２】

いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＳＣＬＣ）であり、および追加の療法

または治療薬は、白金錯体（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、またはオキサリプラチン）、およびトポイソメラーゼ阻害剤（例えば、アクラルビシン、アムサクリン、ベロテカン、カンプトテシン、ダウノルビシン、デクスラゾキサン、エリプチニウム、エピルビシン、エトポシド、ゲポチダシン、イダルビシン、ミトキサントロン、ネモノキサシン、ピラルビシン、ピキサントロン、ラゾキサン、ルビテカン、ソブゾキサン、テモゾロミド、テニポシド、トポテカン、またはＳＮ－３８）である。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、カルボプラチンおよびエトポシドである。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌（例えば、ＳＣＬＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、シスプラチンおよびエトポシドである。

【０５０３】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、トリプルネガティブ乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、トリプルネガティブ乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、ｎａｂ－パクリタキセルまたはパクリタキセルである。

【０５０４】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）および抗ＰＤ１療法である。

【０５０５】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、ならびに追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）および抗ＰＤ－Ｌ１療法である。

【０５０６】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、カペシタビンである。

【０５０７】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、サシツズマブゴビテカン（例えば、サシツズマブゴビテカン－ｈｚｉｙ、またはそのバイオシミラー）である。

【０５０８】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を

伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）である。

【０５０９】

いくつかの実施形態では、癌は、乳癌（例えば、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）、ＨＥＲ２ネガティブ乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２ネガティブ乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２ネガティブ乳癌）、トリプルネガティブ乳癌、またはＨＥＲ２低乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、トラスツズマブ（例えば、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）（トラスツズマブ）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＦＡＣＥＰＴＯＲ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＨＥＲＴＩＣＡＤ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＴＵＺＮＵＥ（登録商標）（トラスツズマブ）、ＺＥＲＣＥＰＡＣ（登録商標）（トラスツズマブ）、トラスツズマブ－ａｎｎｓ、トラスツズマブ－ｄｋｓｔ、トラスツズマブ－ｄｔｔｂ、トラスツズマブ－ｐｋｒｂ、トラスツズマブ－ｑｙｙｐ、ＥＧ－１２０１４、またはＴＸ－０５））である。

【０５１０】

いくつかの実施形態では、癌は、ホルモン受容体陽性乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、ホルモン療法（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、またはそれらの組合せ）である。

【０５１１】

いくつかの実施形態では、癌は、ホルモン受容体陽性乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、選択的エストロゲン受容体分解剤（selective estrogen receptor degrader、ＳＥＲＤ）（例えば、フルベストラント、エラストラント、またはそれらの組合せ）である。

【０５１２】

いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２＋乳癌（例えば、ＥＲ発現を伴うＨＥＲ２＋乳癌、ＥＲ発現を伴わないＨＥＲ２＋乳癌）であり、および追加の療法または治療薬は、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）、またはトラスツズマブエムタンシン（例えば、ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン）、またはそのバイオシミラー（例えば、ＵＪＶＩＲＡ（登録商標）（トラスツズマブエムタンシン））である。

【０５１３】

いくつかの実施形態では、癌は、ＨＥＲ２低乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、トラスツズマブデルクステカン（例えば、ｆａｍ－トラスツズマブデルクステカン－ｎｘｋｉ、またはそのバイオシミラー）である。

【０５１４】

いくつかの実施形態では、癌は、頭頸部癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、頭頸部癌であり、および追加の療法または治療薬は、ドセタキセルである。

【０５１５】

いくつかの実施形態では、癌は、子宮頸癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。

【０５１６】

いくつかの実施形態では、癌は、子宮内膜癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。

【０５１７】
いくつかの実施形態では、癌は、前立腺癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。
【０５１８】
いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌（例えば、ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌（例えば、ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）、および白金錯体（例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ロバプラチン、ミリプラチン、またはオキサリプラチン）である。いくつかの実施形態では、癌は、卵巣癌（例えば、ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ｎａｂ－パクリタキセルまたはパクリタキセルおよびカルボプラチンである。
【０５１９】
いくつかの実施形態では、癌は、膵臓癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）である。いくつかの実施形態では、癌は、膵臓癌であり、および追加の療法または治療薬は、微小管阻害剤（例えば、カバジタキセル、ドセタキセル、ｎａｂ－パクリタキセル、またはパクリタキセル）およびゲムシタビンである。
【０５２０】
いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）であり、および追加の療法または治療薬は、エンホルツマブベドチン（例えば、エンホルツマブベドチン－ｅｊｆｖ、またはそのバイオシミラー）である。
【０５２１】
いくつかの実施形態では、癌は、膀胱癌（例えば、膀胱尿路上皮癌）であり、および追加の療法または治療薬は、サシツズマブゴビテカン（例えば、サシツズマブゴビテカン－ｈｚｉｙ、またはそのバイオシミラー）である。
【０５２２】
いくつかの実施形態では、癌は、トリプルネガティブ乳癌であり、および追加の療法または治療薬は、サシツズマブゴビテカン（例えば、サシツズマブゴビテカン－ｈｚｉｙ、またはそのバイオシミラー）である。
【０５２３】
いくつかの実施形態では、葉酸受容体陽性状態は、対象からの試料において検出することができる（例えば、免疫組織化学（ＩＨＣ）および／または蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）を介して）。いくつかの実施形態では、対象は、葉酸受容体陽性である癌を有することが決定された（例えば、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の投与前に）。
【０５２４】
いくつかの実施形態では、癌は、葉酸受容体陽性卵巣癌（例えば、葉酸受容体陽性ＨＧＳＯＣ）であり、および追加の療法または治療薬は、ミルベツキシマブソラブタンシン（例えば、ミルベツキシマブソラブタンシン－ｇｙｎｘ、またはそのバイオシミラー）であ

る。
【０５２５】
いくつかの実施形態では、免疫調節イミド薬物は、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、イベルドミド、アバドミド（avadomide）、ＣＣ－９９２８２、またはそれらの組合せである。
【０５２６】
いくつかの実施形態では、抗ＰＤ１療法は、バルスチリマブ（balstilimab）、ブジガリマブ（budigalimab）、カドニリマブ（cadonilimab）、カムレリズマブ、セミプリマブ（例えば、セミプリマブ－ｒｗｌｃ、またはそのバイオシミラー）、セトレリマブ、ドスタルリマブ（例えば、ドスタルリマブ－ｇｘｌｙ、またはそのバイオシミラー）、エザベンリマブ（ezabenlimab）、ゲプタノリマブ（geptanolimab）、イボネスシマブ（ivonescimab）、ニボルマブ（例えば、ＯＰＤＩＶＯ（登録商標）（ニボルマブ）、またはそのバイオシミラー）、ノファジンリマブ（nofazinlimab）、ペムブロリズマブ（例えば、ＫＥＹＴＲＵＤＡ（登録商標）（ペムブロリズマブ）、またはそのバイオシミラー）、ペンプリマブ（penpulimab）、ピジリズマブ（pidilizumab）、ピミバリマブ（pimivalimab）、プロルゴリマブ（prolgolimab）、プコテンリマブ（pucotenlimab）、レチファンリマブ（retifanlimab）（例えば、レチファンリマブ－ｄｌｗｒ、またはそのバイオシミラー）、リルベゴストミグ（rilvegostomig）、ロスニリマブ（rosnilimab）、ルロニリマブ（rulonilimab）、ササンリマブ（sasanlimab）、セルプルリマブ（serplulimab）、シンチリマブ（例えば、ＴＹＶＹＴ（登録商標）（シンチリマブ）、またはそのバイオシミラー）、スパルタリズマブ、テボテリマブ（tebotelimab）、チスレリズマブ、トリパリマブ、ボルルストミグ（volrustomig）、ブダリマブ（vudalimab）、ジンベレリマブ（zimberelimab）、ＱＬ－１６０４、ＨＸ－００９、ＩＮＣＢ－０８６５５０、ＲＧ－６１３９、ＢＡＴ－１３０６、ＳＧ－００１、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。
【０５２７】
いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤は、ＩＮＣＢ－０８６５５０である。
【０５２８】
いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１療法は、アデブレリマブ（adebrelimab）、アテゾリズマブ（例えば、ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（登録商標）（アテゾリズマブ）、またはそのバイオシミラー）、アベルマブ（例えば、ＢＡＶＥＮＣＩＯ（登録商標）（アベルマブ）、またはそのバイオシミラー）、ｂｉｎｔｒａｆｕｓｐアルファ、コシベリマブ（cosibelimab）、ダンブルストツグ（danburstotug）、デュルバルマブ（例えば、ＩＭＦＩＮＺＩ（登録商標）（デュルバルマブ）、またはそのバイオシミラー）、エンバフォリマブ（envafolimab）（例えば、ＥＮＷＥＩＤＡ（登録商標）（エンバフォリマブ）、またはそのバイオシミラー）、エルフォンリリマブ（erfonrilimab）、パクミリマブ（pacmilimab）、ソカゾリマブ（socazolimab）、スゲマリマブ（sugemalimab）（例えば、ＣＥＪＥＭＬＹ（登録商標）（スゲマリマブ）、またはそのバイオシミラー）、Ａ－１６７、ＡＰＬ－５０２、ＡＵＰＭ－１７０、ＢＮＴ－３１１、ＳＨＲ－１７０１、そのバイオシミラー、またはそれらの組合せである。
【０５２９】
いくつかの実施形態では、追加の療法は、放射線療法である。
【０５３０】
いくつかの実施形態では、癌は、頭頸部癌（例えば、頭頸部扁平上皮癌）であり、および追加の療法は、放射線療法である。
【０５３１】
いくつかの実施形態では、追加の療法は、ＢＲａｆ阻害剤およびＭＥＫ阻害剤を含む。例えば、追加の療法は、ダブラフェニブおよびトラメチニブ、ベムラフェニブおよびコビメチニブ、またはエンコラフェニブおよびビニメチニブを含むことができる。
【０５３２】

ＢＣＬ－２ファミリー阻害剤と組み合わせた薬剤の例示的な説明は、Ｈｉｋｉｔａ，Ｈａｙａｔｏ，ｅｔ ａｌ．Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ５２．４（２０１０）：１３１０－１３２１；Ｃｈｅｎ，Ｊｕｎ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ １０．１２（２０１１）：２３４０－２３４９；Ｉｎｕｚｕｋａ，Ｈｉｒｏｙｕｋｉ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４７１．７３３６（２０１１）：１０４－１０９；Ｗｅｒｔｚ，Ｉｎｇｒｉｄ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ４７１．７３３６（２０１１）：１１０－１１４；Ｔａｎ，Ｎｇｕｙｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ １７．６（２０１１）：１３９４－１４０４；Ｗｏｎｇ，Ｍａｕｒｅｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ １１．４（２０１２）：１０２６－１０３５；Ｃｏｒｃｏｒａｎ，Ｒｙａｎ Ｂ．，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ ２３．１（２０１３）：１２１－１２８；Ｗａｉｂｅｌ，Ｍｉｃｈａｅｌａ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｒｅｐｏｒｔｓ ５．４（２０１３）：１０４７－１０５９；Ｆｒｅｄｅｒｉｃｋ，Ｄｅｎｎｉｅ Ｔ．，ｅｔ ａｌ．ＰｌｏＳ Ｏｎｅ ９．７（２０１４）：ｅ１０１２８６；Ｖｌａｈｏｖｉｃ，Ｇｏｒｄａｎａ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ ３２．５（２０１４）：９７６－９８４；Ｆａｂｅｒ，Ａｎｔｈｏｎｙ Ｃ．，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ４．１（２０１４）：４２－５２；Ｌｅｖｅｒｓｏｎ，Ｊｏｅｌ Ｄ．，ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ７．２７９（２０１５）：２７９ｒａ４０－２７９ｒａ４０；Ｇｕｏ，Ｊｕｎ，ｅｔ ａｌ．ＰＬｏＳ Ｏｎｅ １０．３（２０１５）：ｅ０１１４３６３；Ｌｈｅｕｒｅｕｘ，Ｓｔｅｐｈａｎｉｅ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ １３６．５（２０１５）：Ｅ３４０－Ｅ３５０；Ｚｏｅｌｌｅｒ，Ｊａｓｏｎ Ｊ．，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ７６．１４＿Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（２０１６）：４３５８－４３５８；Ｗｅｅｄｅｎ，Ｃｌａｒｅ Ｅ．，ｅｔ ａｌ．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ３７．３２（２０１８）：４４７５－４４８８；Ｌｕｃａｎｔｏｎｉ，Ｆｅｄｅｒｉｃｏ，ｅｔ ａｌ．Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ＆ Ｄｉｓｅａｓｅ ９．２（２０１８）：１－１３；Ｉａｖａｒｏｎｅ，Ｃｌａｕｄｉａ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ １８．３（２０１９）：６４２－６５５；Ｆｌｅｕｒｙ，Ｈｕｂｅｒｔ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ １０．１（２０１９）：１－１５；Ｌｏｈａｒｄ，Ｓｔｅｖｅｎ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ １１．１（２０２０）：１－１６；Ｂｅｒｔｉｎｏ，Ｅｒｉｎ Ｍ．，ｅｔ ａｌ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ２７．６（２０２１）：１６０４－１６１１；Ｇｕｏ，Ｔｉｎｇ，ｅｔ ａｌ．Ａｇｉｎｇ １３．１５（２０２１）：１９７５０；Ｐｕｇｌｉｓｉ，Ｍａｒｔｉｎａ，ｅｔ ａｌ．Ｆｕｔｕｒｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １７．２１（２０２１）：２７４７－２７５８；Ｈａｒｒｉｓｏｎ，Ｃｌａｉｒｅ Ｎ．，ｅｔ ａｌ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ ４０．１５（２０２２）：１６７１；Ｋｏｈｌｅｒ，Ｊｅｎｓ，ｅｔ ａｌ．Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ ２０．４（２０２１）：６４１－６５４；Ｊａａｋｓ，Ｐａｔｒｉｃｉａ，ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ ６０３．７８９９（２０２２）：１６６－１７３；Ｓｏｂｏｌ，Ｂｅｎｊａｍｉｎ，ｅｔ ａｌ．Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ ２３．１４（２０２２）：７８５０；Ｐａｓｓａｍｏｎｔｉ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ４０，（２０２２）（ｓｕｐｐｌ １６；ａｂｓｔｒ ７０１５）；Ｑｉｎ，Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ４０，（２０２２）（ｓｕｐｐｌ １６；ａｂｓｔｒ ｅ２０６１２）；Ｐｏｔｔｅｒ，Ｄａｎｉｅｌｌｅ Ｓ．，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ８２．１２＿Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（２０２２）：３６９１－３６９１；およびＳｈｅｂｌ，Ｂａｓｓｅｍ，ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ８２．１２＿Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ（２０２２）：３８８８－３８８８に見出すことができる。

【０５３３】

本明細書に提供されるのはまた、癌を処置する方法であって、癌の処置を必要とする対象に、癌の処置のために同時に、別々にまたは連続して使用するための、（ａ）式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および（ｂ）追加の治療薬を投与することを含み、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療薬の量が、一緒になって、癌を処置するのに有効である方法である。いくつかの実施形態では、本方法は、（ｃ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体を投与することを含む。

【０５３４】

これらの追加の治療薬は、同じもしくは別々の剤形の一部として、同じもしくは異なる投与経路を介して、および／または当業者に公知の標準的な薬務に従って同じもしくは異なる投与スケジュールで、１回以上の用量の式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物と共に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療薬は、別々の投薬量として同時に投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または

（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療薬は、別個の投薬量として、任意の順序で連続して、共同で治療有効量で、例えば、毎日または断続的な投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療薬は、組合せ投薬量として同時に投与される。

【０５３５】

本明細書において提供されるのはまた、（ｉ）癌の処置を必要とする対象において癌を処置するための医薬組合せであって、癌の処置のために同時に、別々にまたは連続して使用するための、（ａ）式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および（ｂ）少なくとも１種の追加の治療薬（例えば、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の例示的な追加の治療薬のいずれか）を含み、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および追加の治療薬の量が、一緒になって、癌を処置するのに有効である、医薬組合せ、（ｉｉ）そのような組合せを含む医薬組成物、（ｉｉｉ）癌の処置のための医薬品の調製のためのそのような組合せの使用、ならびに（ｉｖ）同時、別々、または連続使用のための組み合わされた調製物としての、および癌の処置を必要とする対象において癌を処置する方法に対する、そのような組合せを含む市販パッケージまたは製品である。いくつかの実施形態では、医薬組合せは、（ｃ）少なくとも１つの薬学的に許容される担体を含む。

【０５３６】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、治療的または緩和的手段を指す。有益なまたは所望の臨床結果としては、検出可能であるか、または検出不可能であるかにかかわらず、疾患または障害または状態と関連付けられる症状の全体的または部分的な軽減、疾患の程度の縮小、疾患状態の安定化（すなわち、悪化しない）

、疾患進行の遅延または減速、疾患状態（例えば、疾患の１つ以上の症状）の寛解または緩和、および軽快（部分的または全体的であるかにかかわらず）が挙げられるが、これらに限定されない。「処置」はまた、処置を受けない場合に予想される生存と比較して、生存を延長することも意味することができる。

【０５３７】

本明細書で使用される場合、「対象」、「個体」、または「患者」という用語は、互換的に使用され、哺乳動物、例えば、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、霊長類、およびヒトを含む、任意の動物を指す。いくつかの実施形態では、対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、対象は、処置および／または予防されるべき疾患、障害、または状態の少なくとも１つの症状を経験および／または示している。

【０５３８】

いくつかの実施形態では、対象は、小児対象である。

【０５３９】

本明細書で使用される「小児対象」という用語は、診断または処置時に２１歳未満の対象を指す。「小児」という用語は、以下を含む様々な亜集団に更に分けることができる：新生児（出生から生後１ヶ月まで）、乳児（１ヶ月から２歳まで）、小児（２歳から１２歳まで）、および青年（１２歳から２１歳（２２歳の誕生日までであるは、２２歳の誕生日を含まない））。Ｂｅｒｈｍａｎ ＲＥ，Ｋｌｉｅｇｍａｎ Ｒ，Ａｒｖｉｎ ＡＭ，Ｎｅｌｓｏｎ ＷＥ．Ｎｅｌｓｏｎ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，１５ｔｈ Ｅｄ．Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ：Ｗ．Ｂ．Ｓａｕｎｄｅｒｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９６；Ｒｕｄｏｌｐｈ ＡＭ，ｅｔ ａｌ．Ｒｕｄｏｌｐｈ’ｓ Ｐｅｄｉａｔｒｉｃｓ，２１ｓｔ Ｅｄ．Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２；ａｎｄ Ａｖｅｒｙ ＭＤ，Ｆｉｒｓｔ ＬＲ．Ｐｅｄｉａｔｒｉｃ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，２ｎｄ Ｅｄ．Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ：Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ；１９９４．いくつかの実施形態では、小児対象は、出生から生後２８日まで、２９日齢から２歳未満まで、２歳から１２歳未満まで、または１２歳から２１歳まで（２２歳の誕生日までであるは、２２歳の誕生日を含まない）である。いくつかの実施形態では、小児対象は、出生から生後２８日まで、２９日齢から１歳未満まで、１ヶ月齢から４ヶ月齢未満まで、３ヶ月齢から７ヶ月齢未満まで、６ヶ月齢から１歳未満まで、１歳から２歳未満まで、２歳から３歳未満まで、２歳から７歳未満まで、３歳から５歳未満まで、５歳から１０歳未満まで、６歳から１３歳未満まで、１０歳から１５歳未満まで、または１５歳から２２歳未満までである。

【０５４０】

本明細書で使用される「予防する」という用語は、本明細書に記載の疾患または状態、またはその症状の発症、再発、または拡大を全体的または部分的に遅延させることを意味する。

【０５４１】

「規制機関」という用語は、医薬薬剤の医学的使用を国で承認するための国の機関を指す。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ、ＦＤＡ）である。

【０５４２】

「治療的に有効な量」という語句は、それを必要とする対象に投与された場合、（ｉ）疾患、障害、または状態を処置するか、（ｉｉ）特定の疾患、障害、または状態の１つ以上の症状を減弱、寛解、または排除するか、または（ｉｉｉ）本明細書に記載される特定の疾患、障害、または状態の１つ以上の症状の発症を遅延させるのに十分である化合物の量を意味する。式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１

）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の量、またはそのような量に対応するその薬学的に許容される塩は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、処置を必要とする対象の同一性（例えば、体重）などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

【０５４３】

式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の「有効量」という句は、本明細書で使用される場合、インビトロまたはインビボで細胞に投与された場合に細胞の増殖を低減させるか、または細胞を死滅させるのに十分な化合物の量を意味する。式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物の量、またはそのような量に対応するその薬学的に許容される塩は、特定の化合物および処置される細胞の遺伝学などの要因に応じて変化するが、それにもかかわらず、当業者によって日常的に決定され得る。

【０５４４】

医薬組成物および投与

一般

いくつかの実施形態では、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化合物、またはその薬学的に許容される塩、および１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、および任意選択で本明細書に記載される１つ以上の追加の治療薬を含む医薬組成物として投与される。

【０５４５】

いくつかの実施形態では、化合物は、１つ以上の従来の医薬賦形剤と組合せて投与することができる。薬学的に許容される賦形剤としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００

スクシネートなどの自己乳化薬物送達系（self-emulsifying drug delivery system、ＳＥＤＤＳ）、Ｔｗｅｅｎ、ポロキサマー、または他の同様のポリマー送達マトリックスなどの医薬剤形において使用される界面活性剤、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸塩、トリスなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩などの塩または電解質、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレンブロックポリマー、および羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。α－、β－、およびγ－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または２－および３－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンを含むヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学的に修飾された誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載される化合物の送達を増強するために使用することができる。本明細書に記載の化合物を０．００５％～１００％の範囲で含有し、残りが非毒性賦形剤から構成される剤形または組成物を調製することができる。企図される組成物は、０．００１％～１００％、一実施形態では０．１～９５％、別の実施形態では７５～８５％、更なる実施形態では２０～８０％の本明細書において提供される化合物を含有し得る。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者に既知であるか、または明らかである。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ．２０１２）を参照されたい。

【０５４６】

投与経路および組成物構成成分

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、任意の許容される投与経路によって、それを必要とする対象に投与することができる。許容される投与経路としては、頬側、皮膚、子宮頸管、洞内（endosinusial）、気管内、腸内、硬膜外、間質、腹腔内、動脈内、気管支内、滑液嚢内（intrabursal）、脳内、大槽内、冠状動脈内、皮内、管内、十二指腸内、硬膜内、表皮内、食道内、胃内、歯肉内、回腸内、リンパ管内、髄内、髄膜内、筋内、卵巣内、腹膜内、前立腺内、肺内、腔内（intrasinal）、髄腔内、滑液嚢内、精巣内、くも膜下腔内、小管内、腫瘍内、子宮内、脈管内、静脈内、硝子体内、経鼻、経鼻胃、経口、非経口、経皮（percutaneous）、硬膜外、直腸、呼吸器（吸入）、皮下、舌下、粘膜下、局所、経皮（transdermal）、経粘膜、経気管、尿管、尿道、および膣が挙げられるが、これらに限定されない。ある特定の実施形態では、好ましい投与経路は、非経口（例えば、腫瘍内）である。

【０５４７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される、式（Ｉ）（例えば、（Ｉ－Ａ）（例えば、（Ｉ－Ａ－１）、（Ｉ－Ａ－２）、または（Ｉ－Ａ－３））、（Ｉ－Ｂ）（例えば、（Ｉ－Ｂ－１）、（Ｉ－Ｂ－２）、または（Ｉ－Ｂ－３））、（Ｉ－Ｃ）、（Ｉ－Ｄ）、（Ｉ－Ｅ）（例えば、（Ｉ－Ｅ－１）、（Ｉ－Ｅ－２）、または（Ｉ－Ｅ－３））、（Ｉ－Ｅａ）（例えば、（Ｉ－Ｅａ－１）、（Ｉ－Ｅａ－２）、または（Ｉ－Ｅａ－３））、（Ｉ－Ｅｂ）（例えば、（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）、または（Ｉ－Ｅｂ－３

））、（Ｉ－Ｆ）（例えば、（Ｉ－Ｆ－１）、（Ｉ－Ｆ－２）、または（Ｉ－Ｆ－３））、（Ｉ－Ｇ）、（Ｉ－Ｇａ）、（Ｉ－Ｈ）（例えば、（Ｉ－Ｈ－１）、（Ｉ－Ｈ－２）、または（Ｉ－Ｈ－３））または式（ＩＩ）（例えば、（ＩＩ－ａ））の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物は、それを必要とする対象に経口投与することができる。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、経口投薬（例えば、ＩＶ投薬に対して）は、利便性、有効性の認知、および／または過去の経験のために患者によって好まれる可能性があると考えられている。

【０５４８】

組成物は、非経口投与用に製剤化することができ、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、または更に腹膜内経路を介する注射用に製剤化することができる。典型的には、そのような組成物は、液体溶液または懸濁液のいずれかとして注射剤として調製することができる。注射前に、液体を添加する際に溶液または懸濁液を調製するための使用に好適な固体形態を調製することもでき、調製物を乳化することもできる。そのような製剤の調製は、本開示に照らして当業者に既知である。

【０５４９】

注射剤の使用に好適な医薬形態としては、滅菌水溶液または分散液、ゴマ油、落花生油、または水性プロピレングリコールを含む製剤、および滅菌注射剤溶液または分散液の即時調製のための滅菌粉末が挙げられる。すべての場合において、形態は、滅菌されていなければならず、容易に注射し得る程度に流体でなければならない。それはまた、製造および貯蔵の条件下で安定であるべきであり、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保護されなければならない。

【０５５０】

担体はまた、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど）、それらの好適な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散液の場合には必要とされる粒径の維持によって、および界面活性剤の使用によって維持することができる。微生物の作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらすことができる。多くの場合、等張剤、例えば、糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射剤組成物の持続的吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを組成物中で使用することによってもたらすことができる。

【０５５１】

滅菌注射剤溶液は、必要とされる量の活性化合物を、上記に列挙した様々な他の成分とともに適切な溶媒中に組み込み、必要に応じて、続いて濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌された活性成分を、基本分散媒および上記に列挙したものからの必要とされる他の成分を含有する滅菌ビヒクル中に組み込むことによって調製される。滅菌注射剤溶液の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、予め滅菌濾過されたそれらの溶液から、活性成分に加えて任意の追加の所望の成分の粉末を生じる、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

【０５５２】

腫瘍内注射は、例えば、Ｌａｍｍｅｒｓ，ｅｔ ａｌ．，「Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ Ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ Ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｏｎ ｔｈｅ Ｂｉｏｄｉｓｔｒｉｂｕｔｉｏｎ ａｎｄ ｔｈｅ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐｏｔｅｎｔｉａｌ ｏｆ ＨＰＭＡ Ｃｏｐｏｌｙｍｅｒ－Ｂａｓｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ」Ｎｅｏｐｌａｓｉａ．２００６，１０，７８８－７９５において論じられている。

【０５５３】

ゲル、クリーム、浣腸剤、または直腸坐剤として直腸組成物において使用可能な薬理学的に許容される賦形剤としては、限定されないが、ココアバターグリセリド、合成ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン、ＰＥＧ（ＰＥＧ軟膏剤など）、グリセリン、グリセ

リン化ゼラチン、硬化植物油、ポロキサマー、様々な分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステル、ワセリン、無水ラノリン、サメ肝臓油、サッカリンナトリウム、メントール、スイートアーモンド油、ソルビトール、安息香酸ナトリウム、アノキシドＳＢＮ、バニラ精油、エアロゾル、フェノキシエタノール中のパラベン、ナトリウムメチルｐ－オキシベンゾエート、ナトリウムプロピルｐ－オキシベンゾエート、ジエチルアミン、カルボマー、カルボポール、メチルオキシベンゾエート、マクロゴールセトステアリルエーテル、ココイルカプリロカプレート、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、液体パラフィン、キサンタンガム、カルボキシ－メタビスルファイト、エデト酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、メタ重亜硫酸カリウム、グレープフルーツシード抽出物、メチルスルホニルメタン（メチル sulfonyl methane、ＭＳＭ）、乳酸、グリシン、ビタミン、例えば、ビタミンＡおよびＥ、ならびに酢酸カリウムのうちのいずれか１つ以上が挙げられる。

【０５５４】

ある特定の実施形態では、坐剤は、本明細書に記載される化合物を、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸内で融解して活性化合物を放出する、ココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスなどの好適な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができる。他の実施形態では、直腸投与のための組成物は、浣腸剤の形態にある。

【０５５５】

他の実施形態では、本明細書に記載される化合物またはそれらの医薬組成物は、経口投与による消化管またはＧＩ管への局所送達に好適である（例えば、固体または液体剤形）。

【０５５６】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、および顆粒が挙げられる。そのような固体製剤において、化合物は、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム、ならびに／または：ａ）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸、ｂ）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなど、ｃ）保湿剤、例えば、グリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸、および炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなど、ｈ）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ、ならびにｉ）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびその混合物と混合される。カプセル、錠剤、および丸剤の場合、剤形は緩衝剤を含んでもよい。同様のタイプの固体組成物はまた、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

【０５５７】

一実施形態では、組成物は、丸剤または錠剤などの単位剤形の形態をとり、したがって、組成物は、本明細書において提供される化合物またはその薬学的に許容される塩とともに、例えば、ラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムなどの希釈剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、例えば、デンプン、アカシアゴム、ポリビニルピロリジン、ゼラチン、セルロース、セルロース誘導体などの結合剤を含有してもよい。別の固体剤形において、粉末、マルメ（ｍａｒｕｍｅ）、溶液、または懸濁液（例えば、炭酸プロピレン、植物油、ＰＥＧ、ポロキサマー１２４、またはトリグリセリド中）は、カプセル（ゼラチンまたはセルロースベースのカプセル）中にカプセル化される。本明細書において提供される１つ以上の化合物または追加の活性剤が物理的に分離されている単位剤形には、例えば、各薬物の顆粒を有するカプセル（またはカプセル中の錠剤）、二層錠剤、

２区画ゲルカプセルなども企図される。腸溶性コーティングまたは遅延放出経口剤形も企図される。

【０５５８】

他の生理学的に許容される化合物としては、微生物の成長または作用を予防するのに特に有用である湿潤剤、乳化剤、分散剤、または防腐剤が挙げられる。様々な防腐剤が周知であり、例えば、フェノールおよびアスコルビン酸が挙げられる。

【０５５９】

ある特定の実施形態では、賦形剤は、滅菌であり、一般に望ましくない物質を含まない。これらの組成物は、従来の周知の滅菌技術によって滅菌することができる。錠剤およびカプセルなどの様々な経口剤形賦形剤に関して、無菌性は必要とされない。通常、ＵＳＰ／ＮＦ標準で十分である。

【０５６０】

ある特定の実施形態では、固体経口剤形は、胃または下部ＧＩ、例えば、上行結腸および／または横行結腸および／または遠位結腸および／または小腸へ化合物を送達するために、組成物を化学的および／または構造的に取り込みやすくさせる、１つ以上の構成成分を更に含むことができる。例示的な製剤技術は、例えば、Ｆｉｌｉｐｓｋｉ，Ｋ．Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｔｏｐｉｃｓ ｉｎ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１３，１３，７７６－８０２に記載されている。

【０５６１】

例としては、上部ＧＩ標的化技術、例えば、Ａｃｃｏｒｄｉｏｎ Ｐｉｌｌ（Intec Pharma）、フローティングカプセル、および粘膜壁に付着することができる材料が挙げられる。

【０５６２】

他の例としては、下部ＧＩ標的化技術が挙げられる。腸管内の様々な領域を標的化するために、いくつかの腸溶性／ｐＨ応答性コーティングおよび賦形剤が利用可能である。これらの材料は、典型的には、所望の薬物放出のＧＩ領域に基づいて選択される、特定のｐＨ範囲で溶解または浸食するように設計されているポリマーである。これらの材料はまた、酸に不安定な薬物を胃液から保護するように、または活性成分が上部ＧＩに刺激を与え得る場合に曝露を制限するように機能する（例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート系、Ｃｏａｔｅｒｉｃ（ポリビニルアセテートフタレート）、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートスクシネート、Ｅｕｄｒａｇｉｔ系（メタクリル酸－メチルメタクリレートコポリマー）、およびＭａｒｃｏａｔ）。他の技術としては、ＧＩ管内の局所フローラに応答する剤形、圧力制御結腸送達カプセル、およびＰｕｌｓｉｎｃａｐが挙げられる。

【０５６３】

眼用組成物は、限定されないが、以下、ビスコーゲン（viscogen）（例えば、カルボキシメチルセルロース、グリセリン、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール）、安定化剤（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（トリブロックコポリマー）、シクロデキストリン）、防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、ＥＴＤＡ、ＳｏｆＺｉａ（ホウ酸、プロピレングリコール、ソルビトール、および塩化亜鉛；Ａｌｃｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）、Ｐｕｒｉｔｅ（安定化オキシクロロ複合体；Ａｌｌｅｒｇａｎ，Ｉｎｃ．））のいずれかのうちの１つ以上を含むことができる。

【０５６４】

局所組成物は、軟膏剤およびクリームを含むことができる。軟膏剤は、典型的にはワセリンまたは他の石油誘導体に基づく半固体調製物である。選択された活性薬剤を含有するクリームは、典型的には粘性液体または半固体エマルジョンであり、しばしば水中油型または油中水型のいずれかである。クリーム基剤は、典型的には水洗可能であり、油相、乳化剤、および水相を含有する。「内部」相と呼ばれることもある油相は、一般に、ワセリンおよびセチルアルコールまたはステアリルアルコールなどの脂肪アルコールで構成される。水相は通常、必ずしもそうではないは、体積が油相を上回り、一般に保湿剤を含有す

る。クリーム製剤中の乳化剤は、一般に、非イオン性、アニオン性、カチオン性、または両性界面活性剤である。他の担体またはビヒクルと同様に、軟膏基剤は、不活性、安定、非刺激性、および非感作性であるべきである。

【０５６５】

前述の実施態様のいずれかにおいて、本明細書に記載される医薬組成物は、脂質、内部二層型架橋性多重膜ベシクル、生分解性ポリ（Ｄ，Ｌ－乳酸－ｃｏ－グリコール酸）［ＰＬＧＡ］ベースまたはポリ無水物ベースのナノ粒子またはマイクロ粒子、およびナノ多孔質粒子支持型脂質二重層のうちの１つ以上１つ以上を含むことができる。

【０５６６】

投薬量

投薬量は、患者の要求、処置される状態の重症度、および用いられる特定の化合物に応じて変化し得る。特定の状況に対する適切な投薬量の決定は、医学分野の当業者によって決定されることができる。総１日投薬量は、分割され、１日を通して少しずつ、または連続送達を提供する手段によって投与され得る。

【０５６７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約５００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ、約０．０１ｍｇ／ｋｇ～約０．１ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１５０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１００ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１０ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約５ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約１ｍｇ／ｋｇ、約０．１ｍｇ／ｋｇ～約０．５ｍｇ／ｋｇ）の投薬量で投与される。

【０５６８】

レジメン

前述の投薬量は、１日単位で（例えば、単回用量として、または２回以上の分割用量として）、または非１日単位で（例えば、隔日、２日毎、３日毎、週１回、週２回、２週毎に１回、月１回）投与することができる。

【０５６９】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の投与期間は、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、３週、４週、５週、６週、７週、８週、９週、１０週、１１週、１２週、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、またはそれ以上である。更なる実施形態では、投与が停止される期間は、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、３週、４週、５週、６週、７週、８週、９週、１０週、１１週、１２週、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、またはそれ以上である。ある実施形態では、治療的化合物は、個体に一定期間投与され、続いて別の期間に投与される。別の実施形態では、治療的化合物は、第１の期間および第１の期間後の第２の期間に投与され、第２の期間中に投与が停止され、続いて第３の期間に治療的化合物の投与が開始され、次いで第３の期間後の第４の期間に投与が停止される。この実施形態のある態様では、治療的化合物の投与期間とそれに続く投与が停止される期間は、決定された期間または未決定の期間にわたって繰り返される。更なる実施形態では、投与期間は、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、３週、４週、５週、６週、７週、８週、９週、１０週、１１週、１２週、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、またはそれ以上である。更なる実施形態では、投与が停止される期間は、１日、２日、３日、４日、５日、６

日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１４日、３週、４週、５週、６週、７週、８週、９週、１０週、１１週、１２週、４ヶ月、５ヶ月、６ヶ月、７ヶ月、８ヶ月、９ヶ月、１０ヶ月、１１ヶ月、１２ヶ月、またはそれ以上である。

【０５７０】

製剤、組成物、または成分に関する、本明細書で使用される「許容される」という用語は、処置される対象の一般的な健康に対して持続的な有害な影響を有さないことを意味する。

【０５７１】

「ＡＰＩ（active pharmaceutical ingredient）」は、活性医薬成分を指す。

【０５７２】

「賦形剤」または「薬学的に許容される賦形剤」という用語は、液体または固体の充填剤、希釈剤、担体、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、またはビヒクルを意味する。一実施形態では、各構成成分は、医薬製剤の他の成分と適合性であり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、免疫原性、または他の問題または合併症を伴わずにヒトおよび動物の組織または臓器と接触させて使用するのに好適であり、妥当な利益／リスク比に見合っているという意味で「薬学的に許容される」。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２１ｓｔ ｅｄ．；Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ：Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，ＰＡ，２００５；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，６ｔｈ ｅｄ．；Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，Ｅｄｓ．；Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ ａｎｄ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ：２００９；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ａｄｄｉｔｉｖｅｓ，３ｒｄ ｅｄ．；Ａｓｈ ａｎｄ Ａｓｈ Ｅｄｓ．；Ｇｏｗｅｒ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ：２００７；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ ａｎｄ Ｆｏｒｍｕｌａｔｉｏｎ，２ｎｄ ｅｄ．；Ｇｉｂｓｏｎ Ｅｄ．；ＣＲＣ Ｐｒｅｓｓ ＬＬＣ：Ｂｏｃａ Ｒａｔｏｎ，ＦＬ，２００９を参照されたい。

【０５７３】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に顕著な刺激を引き起こさず、化合物の生物学的活性および特性を無効にしない化合物の製剤を指す。ある特定の例では、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される化合物を、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などの酸と反応させることによって得られる。場合によっては、薬学的に許容される塩は、本明細書に記載される酸性基を有する化合物を塩基と反応させて、アンモニウム塩などの塩、ナトリウム塩またはカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミンなどの有機塩基の塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩などを形成することによって、または以前に決定された他の方法によって得られる。「薬理学的に許容される塩」という用語は、医薬品に使用できるものであれば特に制限されない。本明細書に記載される化合物が塩基と形成する塩の例としては、以下が挙げられる。ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびアルミニウムなどの無機塩基とのその塩、メチルアミン、エチルアミン、およびエタノールアミンなどの有機塩基とのその塩、リシンおよびオルニチンなどの塩基性アミノ酸とのその塩、ならびにアンモニウム塩。塩は酸付加塩であってもよく、具体的には、以下との酸付加塩によって例示される。塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの鉱酸、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、メタンスルホン酸、およびエタンスルホン酸などの有機酸、アスパラギン酸およびグルタミン酸などの酸性アミノ酸。

【０５７４】

「医薬組成物」という用語は、本明細書に記載される化合物と、担体、安定化剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、および／または増粘剤などの他の化学構成成分（本明細書では、まとめて「賦形剤」と称される）との混合物を指す。医薬組成物は、対象への化合物の投与を容易にする。直腸、経口、静脈内、エアロゾル、非経口、眼、肺、および局所投与が挙げられるが、これらに限定されない、化合物を投与する複数の技術が当技術分野に存在している。

【０５７５】

化合物の調製

本明細書に開示される化合物は、市販の出発材料、文献において既知の化合物を使用して、または容易に調製される中間体から、当業者に既知であるか、または本明細書の教示に照らしてのいずれかの標準的な合成方法および手順を用いることによって、種々の方法で調製することができる。

【０５７６】

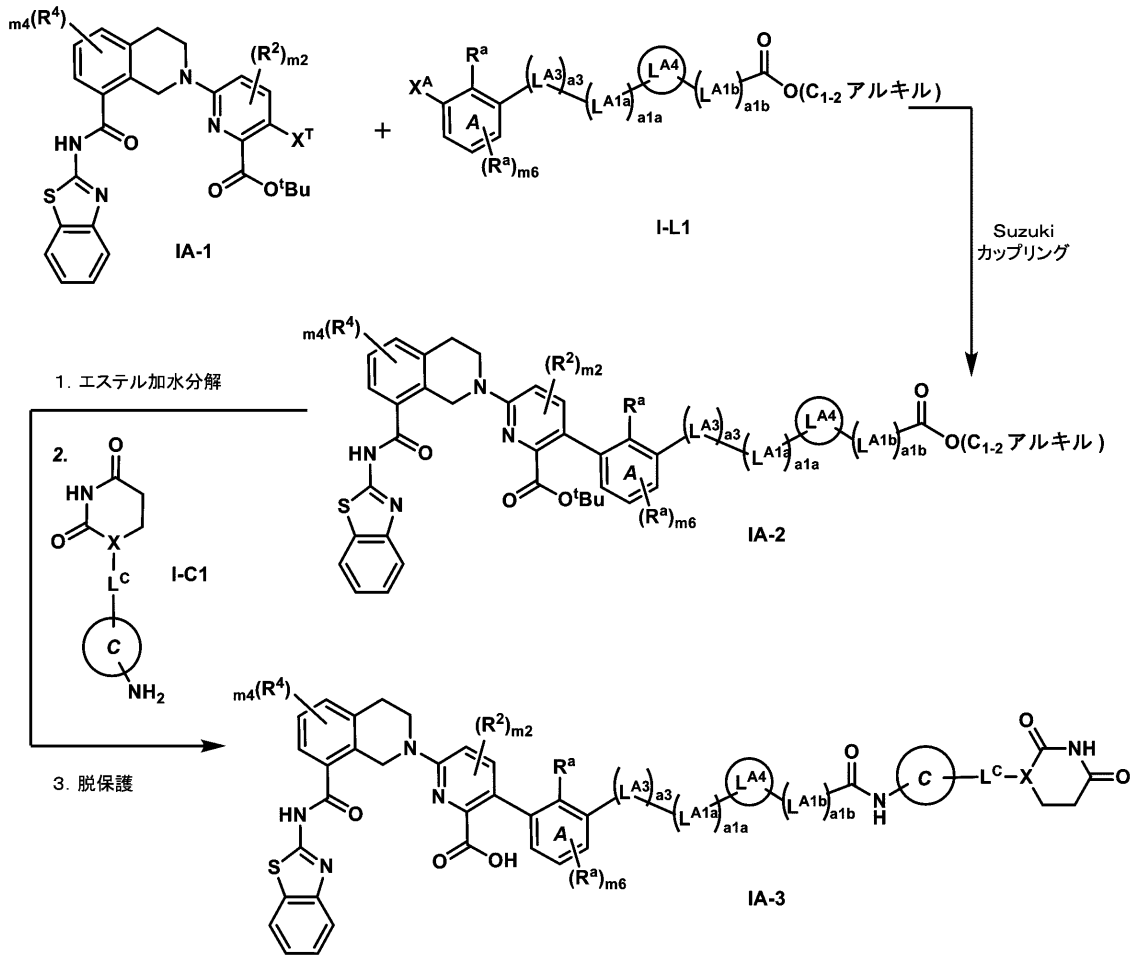
有機分子の調製、ならびに官能基変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献から、または当該分野における標準的な教科書から得ることができる。任意の１つまたはいくつかのソースに限定されないが、古典的テキスト、例えば、Ｒ．Ｌａｒｏｃｋ，Ｃｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｔｒａｎｓｆｏｒｍａｔｉｏｎｓ，ＶＣＨ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ（１９８９）；Ｌ．Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｍ．Ｆｉｅｓｅｒ，Ｆｉｅｓｅｒ ａｎｄ Ｆｉｅｓｅｒ’ｓ Ｒｅａｇｅｎｔｓ ｆｏｒ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ（１９９４）；Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．，Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，５ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１；およびＧｒｅｅｎｅ，Ｔ．Ｗ．，Ｗｕｔｓ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ：Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９９９は、当業者に既知の有機合成の有用かつ認識された参考教科書である。合成方法の以下の説明は、限定されないが、本開示の化合物の調製のための一般的手順を例示するように設計されている。

【０５７７】

本明細書に開示される合成プロセスは、多種多様な官能基を許容することができ、したがって、様々な置換された出発材料を使用することができる。プロセスは、一般に、プロセス全体の終了時または終了付近で所望の最終化合物を提供するは、ある特定の例では、化合物をその薬学的に許容される塩に更に変換することが望ましい場合がある。

【０５７８】

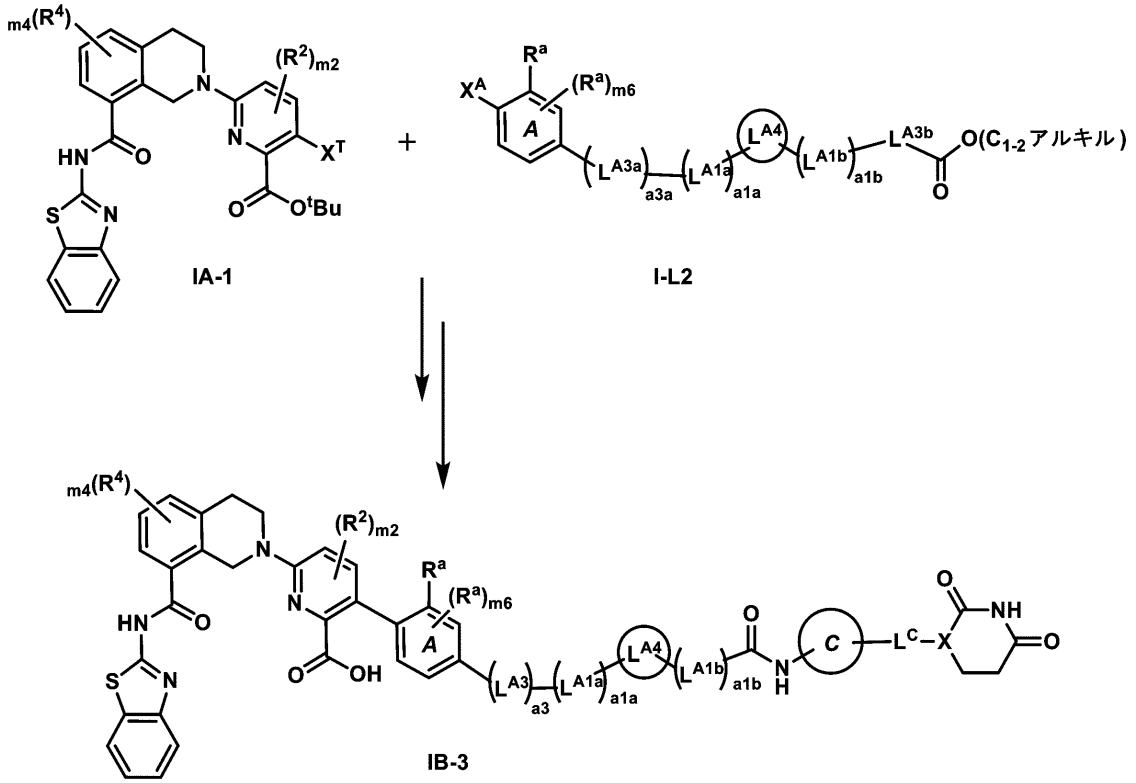
スキーム１



スキーム１は、式（Ｉ－Ａ）の化合物である化合物ＩＡ－３の合成を示し、式中、R^1はＣ（Ｏ）ＯＨであり、各残りの変数は、式（Ｉ－Ａ）に従って定義される。化合物ＩＡ－１を、Ｓｕｚｕｋｉカップリングのための標準的な条件下で化合物Ｉ－Ｌ１と反応させて、化合物ＩＡ－２を得、式中、X^AおよびX^Tの一方は、Ｂ（ＯＨ）$_2$またはＢｐｉｎであり、X^AおよびX^Tの他方は－Ｂｒであり、ＩＡ－１およびＩ－Ｌ１における各残りの変数は、式（Ｉ－Ａ）に従って定義される。ＩＡ－２におけるＣ$_{1～2}$アルキルエステルの加水分解により、対応するカルボン酸を得、次いで、これを、アミド結合形成のための標準的な条件下でＩ－Ｃ１と反応させ、式中、Ｉ－Ｃ１における各変数は、式（Ｉ－Ａ）に従って定義される。次いで、脱保護のための標準的な条件下でのｔｅｒｔ－ブチル基の除去により、化合物ＩＡ－３を得る。

【０５７９】

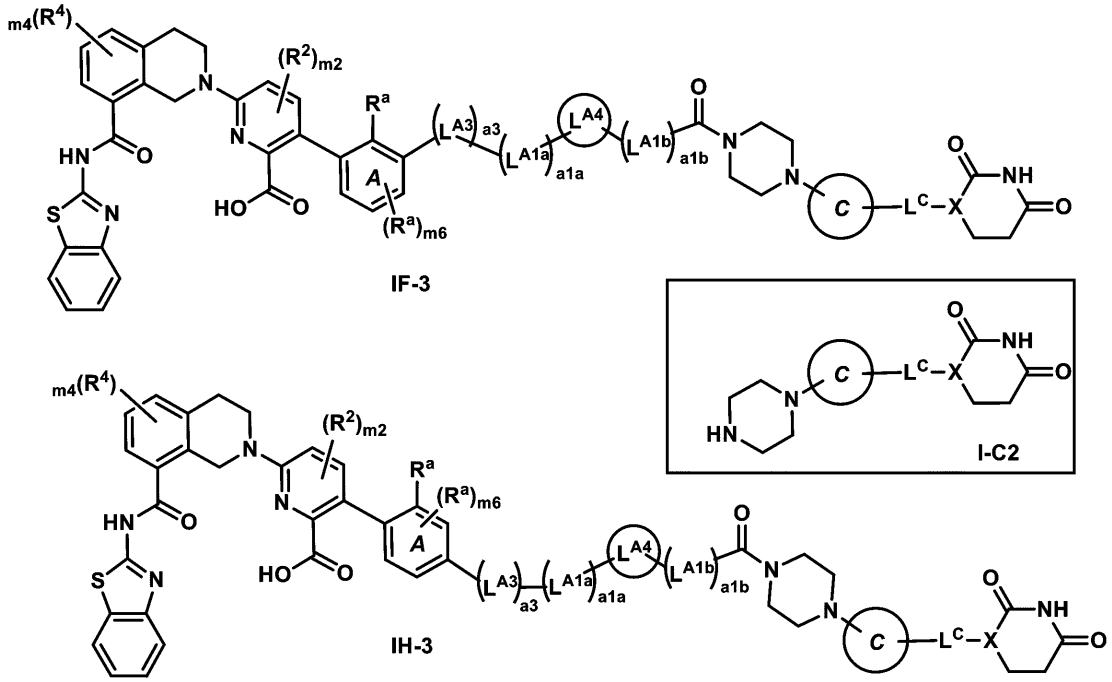
スキーム２



式（Ｉ－Ｂ）の化合物である化合物ＩＢ－３（式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨであり、および各残りの変数は、式（Ｉ－Ｂ）に従って定義される）は、ＩＡ－１およびＩ－Ｌ２から、上記スキーム１において化合物ＩＡ－３について示された方法を使用して調製される。Ｘ^{A}およびＸ^{T}の一方は、Ｂ（ＯＨ）$_{2}$またはＢｐｉｎであり、Ｘ^{A}およびＸ^{T}の他方は、－Ｂｒであり、ならびにＩＡ－１およびＩ－Ｌ２における各残りの変数は、式（Ｉ－Ｂ）に従って定義される。

【０５８０】

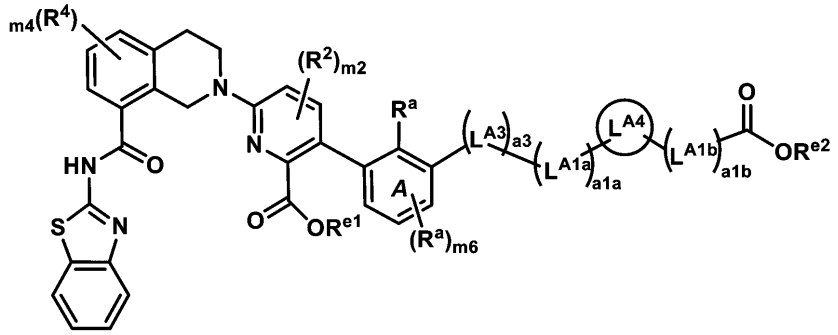
スキーム３



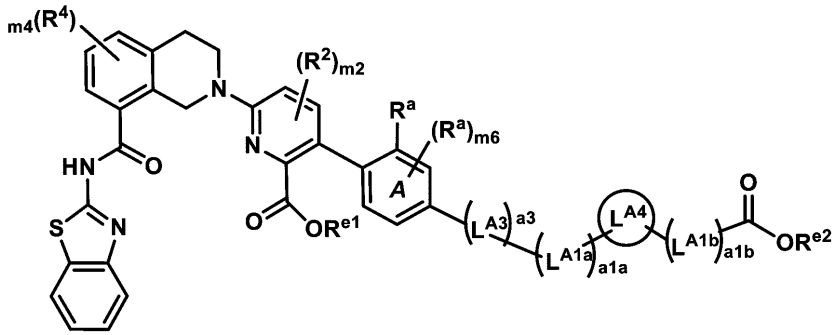
同様に、スキーム３に示されているように、化合物ＩＦ－３（式（Ｉ－Ｆ）の化合物であり、式中Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨであり、および残りの各変数は、式（Ｉ－Ｆ）に従って定義される）および化合物ＩＨ－３（式（Ｉ－Ｈ）の化合物であり、式中Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨであり、および残りの各変数は、式（Ｉ－Ｈ）に従って定義される）は、Ｉ－Ｃ１の代わりにＩ－Ｃ２（式中、各変数は式（Ｉ－Ｆ）または（Ｉ－Ｈ）に従って定義される）を使用することによって、スキーム１および２に示したものと同様の方法で調製される。

【０５８１】

本明細書において提供されるのはまた、式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）の化合物：



式（ＳＩ－Ａ）



式（ＳＩ－Ｂ）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ４は、０、１、２、または３であり、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることを条件とし、
各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、－Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{a}は、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、ならびに
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される。

【０５８２】

式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は、０であり、およびｍ６は、０である。

【０５８３】

式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、各R^aは、独立して、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）である。

【０５８４】

式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、ｍ６は０であり、およびR^aは、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）である。

【０５８５】

式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、L^{A3}は－Ｏ－である。式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、およびL^{A3}は－Ｏ－である。

【０５８６】

式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３または４である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、３であり得る。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、４であり得る。

【０５８７】

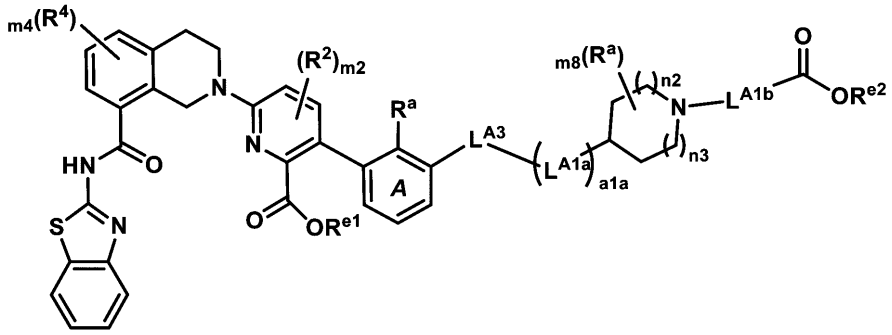
式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは、２または５である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５であり得る。

【０５８８】

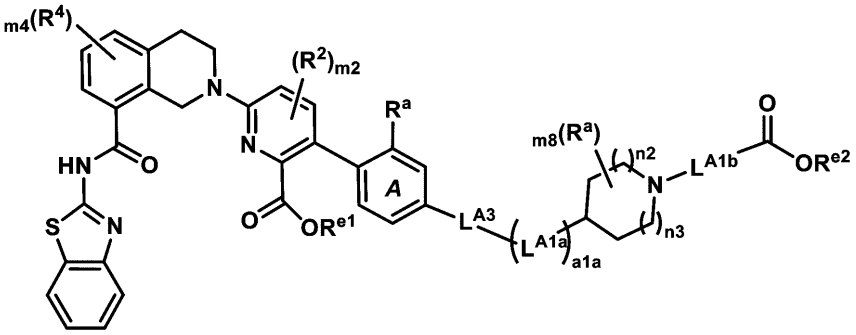
式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現は、－CH_2－である。式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、L^{A1a}の１個の出現は、－CHR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1a}の各残りの出現は、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現は、－CH_2－である。式（ＳＩ－Ａ）および（ＳＩ－Ｂ）式のいくつかの実施形態では、L^{A1b}の１個の出現は、－CHR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現は、－CH_2－である。式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）のいくつかの実施形態では、各R^Lは、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択される。

【０５８９】

いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）の化合物は、それぞれ、式（ＳＩ－Ａ－１）および（ＳＩ－Ｂ－１）の化合物：



式（ＳＩ－Ａ－１）



式（ＳＩ－Ｂ－１）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシから選択され、

ｍ２は、０または１であり、

ｍ４は、０または１であり、

ａ１ａは、０、１、２、または３であり、

ｎ２は、０または１であり、

ｎ３は、０または１であり、

ｍ８は、０、１、または２であり、

各Ｒ^{a}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択され、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－および－Ｎ（Ｈ）－からなる群から選択され、

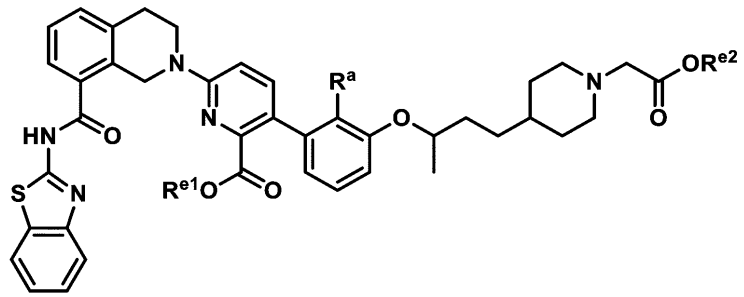
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～３の整数であり、

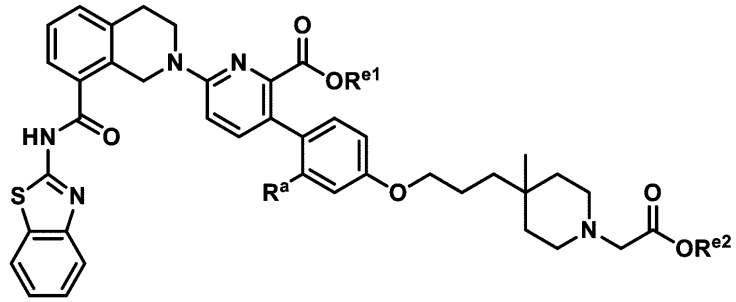
各Ｒ^{L}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択される。

【０５９０】

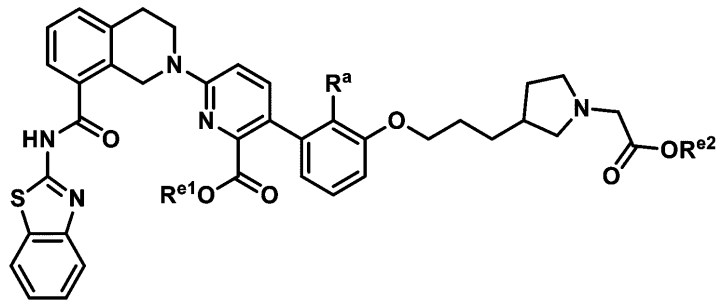
式（ＳＩ－Ａ－１）および（ＳＩ－Ｂ－１）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、Ｌ^{A1a}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－であり、Ｌ^{A1a}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、およびＬ^{A1b}は－ＣＨ$_{2}$－である。例えば、式（ＳＩ－Ａ－１）および（ＳＩ－Ｂ－１）の化合物は、



、



、もしくは

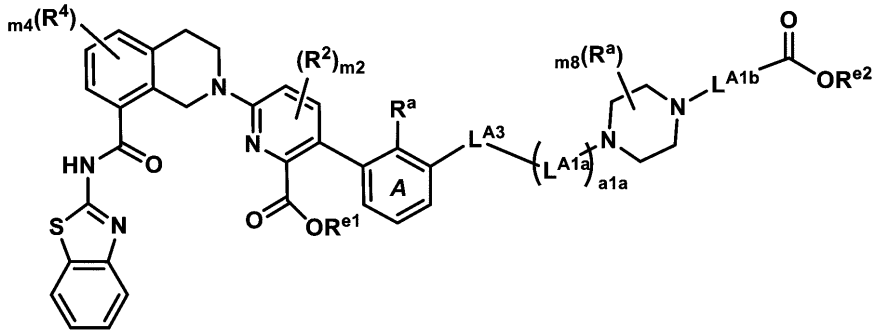


、

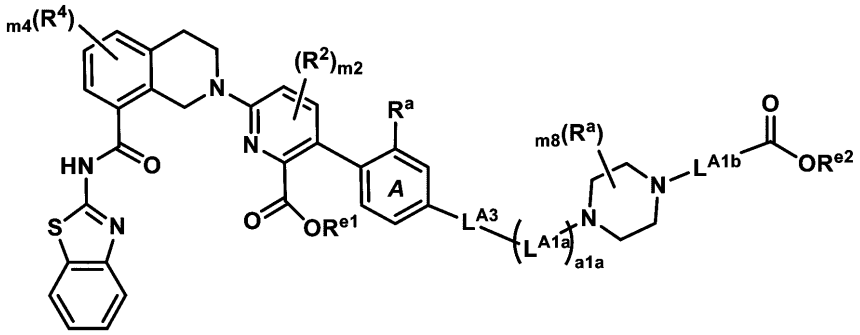
または
その塩であり得る。

【０５９１】

いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ａ）および式（ＳＩ－Ｂ）の化合物は、それぞれ、式（ＳＩ－Ａ－２）または式（ＳＩ－Ｂ－２）の化合物、



式（ＳＩ－Ａ－２）



式（ＳＩ－Ｂ－２）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシから選択され、

ｍ２は、０または１であり、

ｍ４は、０または１であり、

ａ１ａは、０、１、２、または３であり、

ｍ８は、０、１、または２であり、

各Ｒ^{a}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択され、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－および－Ｎ（Ｈ）－からなる群から選択され、

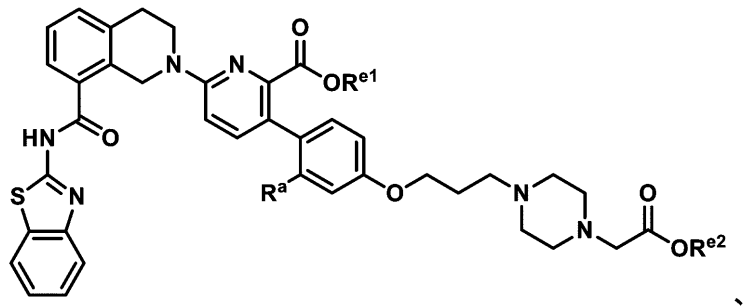
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～３の整数であり、

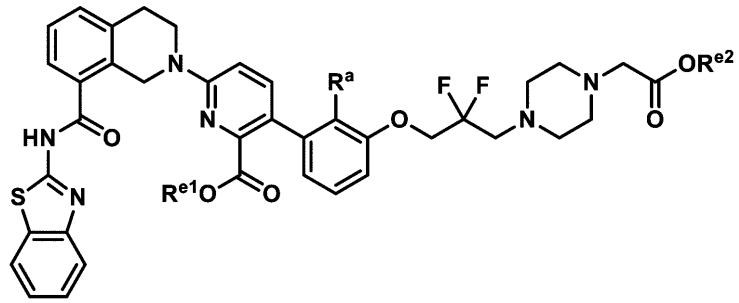
各Ｒ^{L}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択される。

【０５９２】

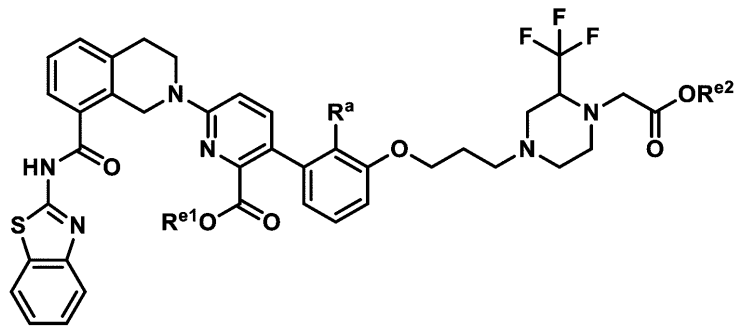
式（ＳＩ－Ａ－２）および式（ＳＩ－Ｂ－２）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、Ｌ^{A1a}の０～１個の出現は、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－であり、Ｌ^{A1a}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、およびＬ^{A1b}は－ＣＨ$_{2}$－である。例えば、式（ＳＩ－Ａ－２）および式（ＳＩ－Ｂ－２）の化合物は、



、



、もしくは

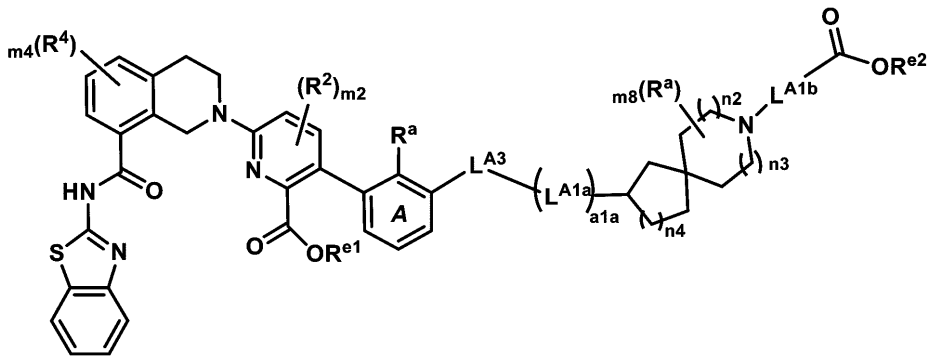


、

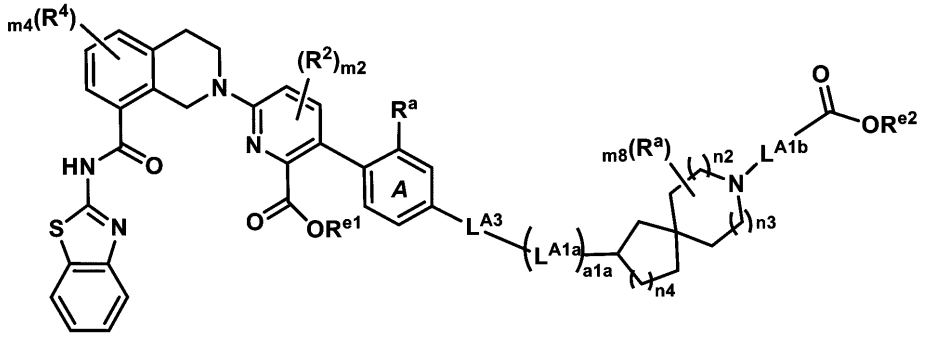
または
その塩であり得る。

【０５９３】

いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ａ）または式（ＳＩ－Ｂ）の化合物は、それぞれ、式（ＳＩ－Ａ－３）または式（ＳＩ－Ｂ－３）の化合物：



式（ＳＩ－Ａ－３）



式（ＳＩ－Ｂ－３）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシから選択され、

ｍ２は、０または１であり、

ｍ４は、０または１であり、

ａ１ａは、０、１、２、または３であり、

ｎ２は、０または１であり、

ｎ３は、０または１であり、

ｎ４は、０、１、または２であり、

ｍ８は、０、１、または２であり、

Ｒ^{a}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択され、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｒ^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－および－Ｎ（Ｈ）－からなる群から選択され、

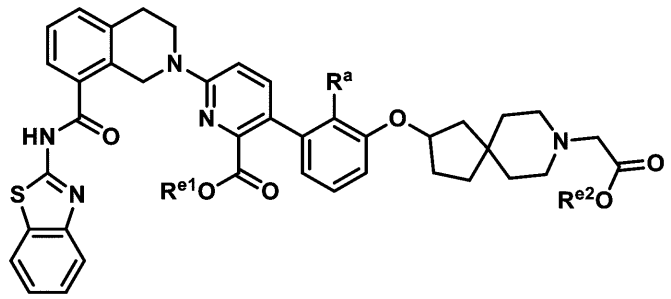
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～３の整数であり、

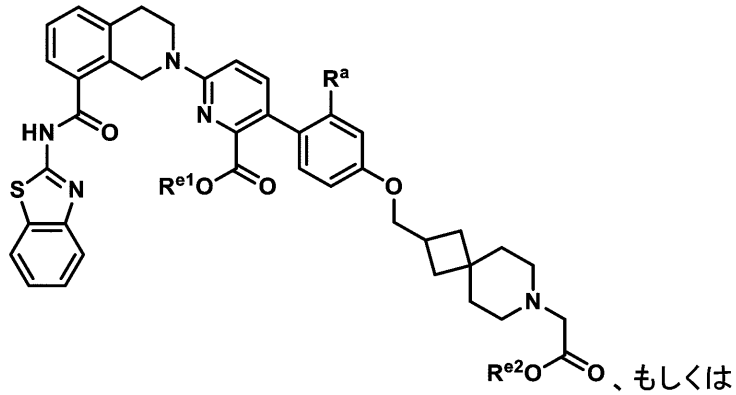
各Ｒ^{L}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択される。

【０５９４】

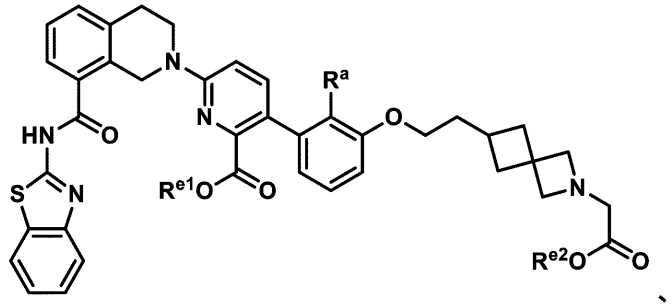
式（ＳＩ－Ａ－３）および式（ＳＩ－Ｂ－３）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、ｍ８は０であり、Ｌ^{A1a}の０～２個の出現は、－ＣＨ$_{2}$－であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、およびＬ^{A1b}は－ＣＨ$_{2}$－である。例えば、式（ＳＩ－Ａ－３）および式（ＳＩ－Ｂ－３）の化合物は、



、



、もしくは



、

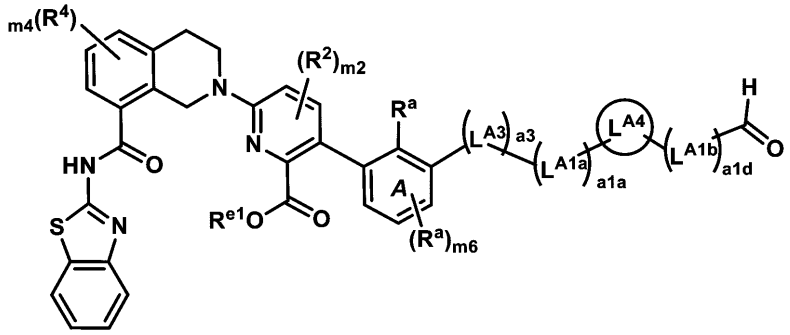
または
その塩であり得る。

【０５９５】

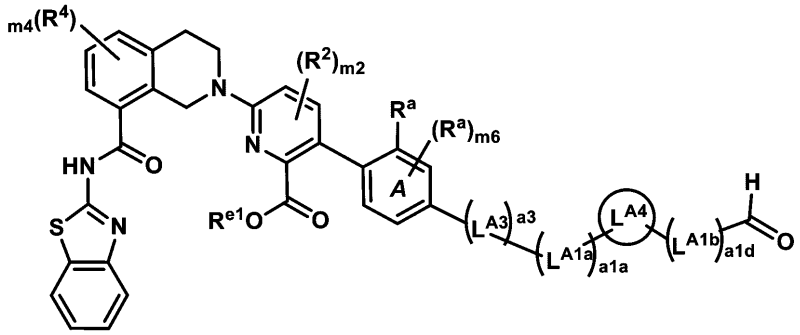
式（ＳＩ－Ａ）、（ＳＩ－Ｂ）、（ＳＩ－Ａ－１）、（ＳＩ－Ｂ－１）、（ＳＩ－Ａ－２）、（ＳＩ－Ｂ－２）、（ＳＩ－Ａ－３）、および（ＳＩ－Ｂ－３）の１つ以上の化合物の例示的な実施形態は、実施例１、３、４、６、７、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１７、１８、１９、２０、２１、２２、２５、２６、２７、３１、３２、３３、３５、３６、３８、３９、４０、４１、４２、４３、４５、４６、４７、４８、５０、５２、５４、５５、５６、５７、６０、６２、６３、６４、６７、６８、６９、７０、７１、７２、７７、７８、８０、８１、８４、８５、８６、８８、８９、９１、９２、９３、９４、９６、９７、９９、１００、１０２、１０３、１０６、１０７、１０９、１１０、１１６、１１７、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１３１、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３８、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４７、１４８、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１６０、１６１、１６３、１６８、１７４、１７５、１７７、１８１、１８３、１８７、１８９、１９０、１９２、１９３、１９４、１９９、２００、２０１、２０２、２０３、２０４、２０５、２０６、２１５、２１６、２２３、２２４、および２２９に記載のある特定の化合物を含む。

【０５９６】

本明細書において提供されるのはまた、式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）の化合物：



式（ＳＩ－Ｅ）



式（ＳＩ－Ｇ）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびハロから選択され、

ａ３は、０または１であり、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ４は、０、１、２、または３であり、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{e1}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～５の整数であり、

ａ１ｄは、０～４の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｄは１～４であることを条件とし、

各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、－Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各Ｒ^{a}は、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

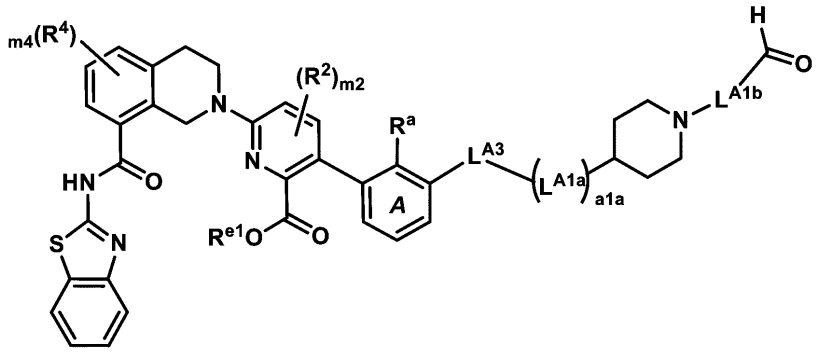
【０５９７】

式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は、０であり、ｍ６は、０である。

【０５９８】

式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{a}は、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）である。

【０５９９】
式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、ｍ６は０であり、およびＲ^{a}は、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）である。
【０６００】
式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－である。式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、Ｌ^{Ａ３}は－Ｏ－である。
【０６０１】
式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｄは２または５である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５であり得る。いくつかの実施形態では、Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。
【０６０２】
式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは０であり、およびａ１ｄは１、２または３である。
【０６０３】
式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは０であり、Ｌ^{Ａ１ｂ}の各出現は－ＣＨ$_{2}$－である。式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは０であり、Ｌ^{Ａ１ｂ}の１個の出現は、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－であり、Ｌ^{Ａ１ｂ}の各残りの出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）いくつかの実施形態では、各Ｒ^{Ｌ}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択される。
【０６０４】
いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ｅ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ－１）の化合物：



式（ＳＩ－Ｅ－１）

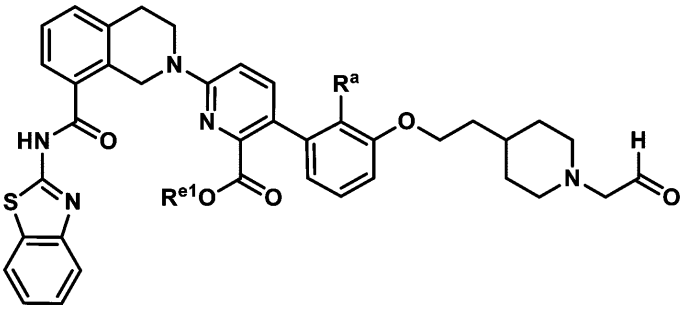
またはその塩であり、式中
各Ｒ^{２}およびＲ^{４}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシから選択され、
ｍ２は、０または１であり、
ｍ４は、０または１であり、
ａ１ａは、１、２、または３であり、
Ｒ^{ａ}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択され、
Ｒ^{ｅ１}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－および－Ｎ（Ｈ）－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～３の整数であり、および

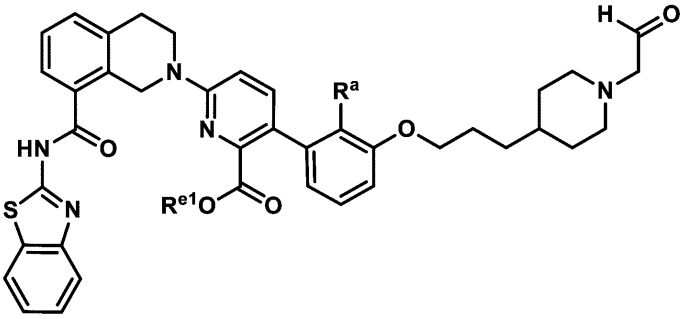
各Ｒ^{L}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_3$またはＣＦ$_3$）とからなる群から選択される。

【０６０５】

式（ＳＩ－Ｅ－１）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、Ｌ^{A1a}の１～３個の出現は、－ＣＨ$_2$－であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、およびＬ^{A1b}は、－ＣＨ$_2$－である。例えば、式（ＳＩ－Ｅ－１）の化合物は、



もしくは

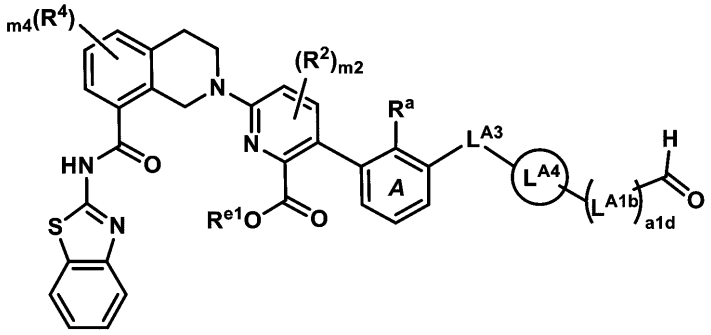


、

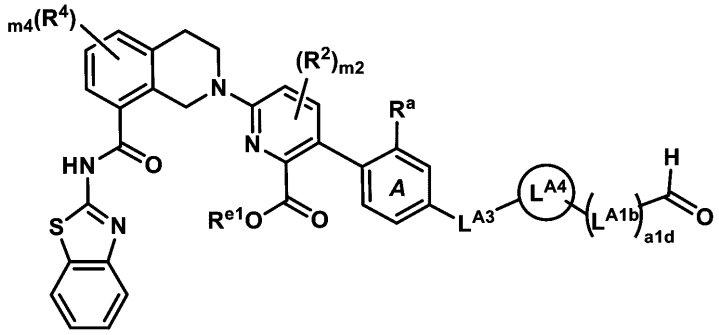
またはその塩であり得る。

【０６０６】

いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ｅ）および式（ＳＩ－Ｇ）の化合物は、それぞれ、式（ＳＩ－Ｅ－２）および式（ＳＩ－Ｇ－２）の化合物：



式（ＳＩ－Ｅ－２）



式（ＳＩ－Ｇ－２）

またはその塩であり、式中

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、およびＣ$_{1～3}$ハロアルコキシから選択され、

ｍ２は、０または１であり、

ｍ４は、０または１であり、

ａ１ｄは、１、２、または３であり、

Ｌ^{Ａ４}は、シクロヘキシレンまたはフェニレン（例えば、１，４－シクロヘキシレンまたは１，４－フェニレン）であり、

Ｒ^{ａ}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択され、

Ｒ^{ｅ１}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

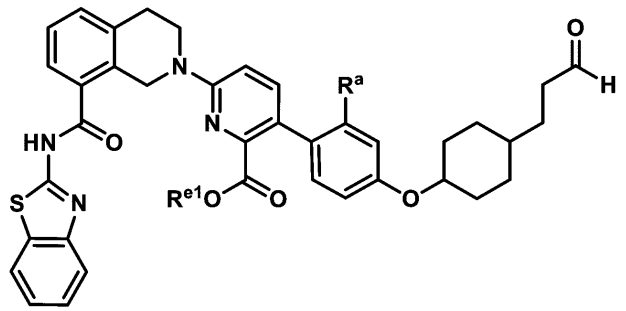
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－および－Ｎ（Ｈ）－からなる群から選択され、

Ｌ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに

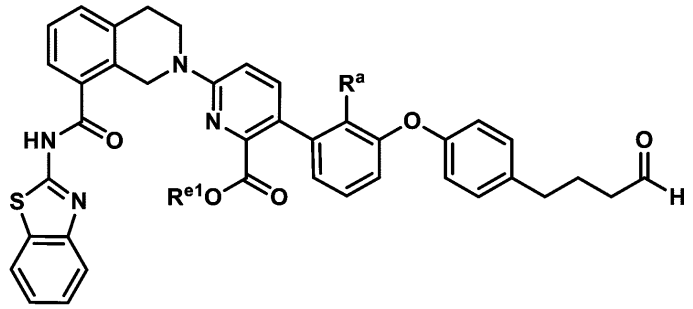
各Ｒ^{Ｌ}は、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキル（例えば、ＣＨ$_{3}$またはＣＦ$_{3}$）とからなる群から選択される。

【０６０７】

式（ＳＩ－Ｅ－２）および（ＳＩ－Ｇ－２）のいくつかの実施形態では、ｍ２は０であり、ｍ４は０であり、Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－であり、およびＬ^{Ａ１ｂ}の各出現は、－ＣＨ$_{2}$－である。例えば、式（ＳＩ－Ｅ－２）および式（ＳＩ－Ｇ－２）の化合物は、



、もしくは



、

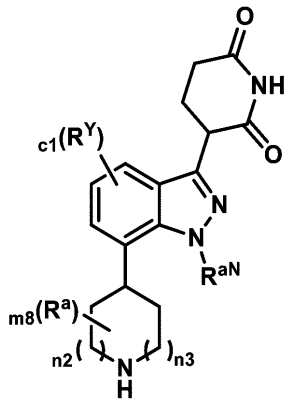
またはその塩であり得る。

【０６０８】

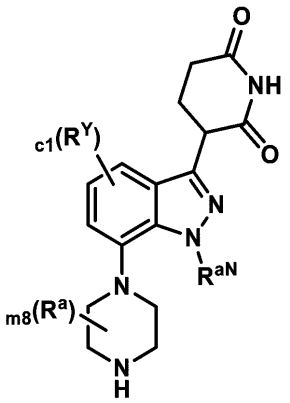
式（ＳＩ－Ｅ）、（ＳＩ－Ｇ）、（ＳＩ－Ｅ－１）、（ＳＩ－Ｅ－２）、および（ＳＩ－Ｇ－２）のうちの１つ以上の化合物の例示的な実施形態は、実施例８、１６、２８、２９、３４、４４、５３、６５、６６、７３、７４、７５、７６、８７、９５、９８、１１１、１３７、１５４、１５６、１５８、１６２、１６４、１６７、１６９、１７０、１７１、１７８、１８２、１９１、１９５、１９６、１９７、１９８、２１２、２１３、および２１４に記載されるある特定の化合物を含む。

【０６０９】

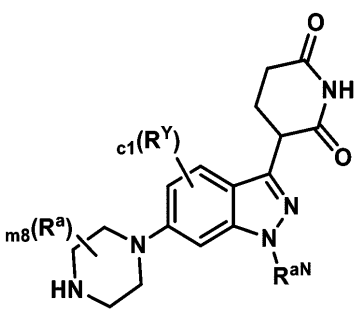
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、および（Ｉ－Ｉｎｄ－３）の化合物：



（Ｉ－Ｉｎｄ－１）



（Ｉ－Ｉｎｄ－２）



（Ｉ－Ｉｎｄ－３）

またはその塩であり、式中、

各Ｒ^{Y}は、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択され、

ｃ１は、０、１、２、または３であり、

ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、

Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ｍ８は、０～４であり、
各Ｒ^{a}は、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々が１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

【０６１０】

式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、および（Ｉ－Ｉｎｄ－３）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０である。

【０６１１】

式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）のいくつかの実施形態では、ｎ２およびｎ３、は独立して、１である。

【０６１２】

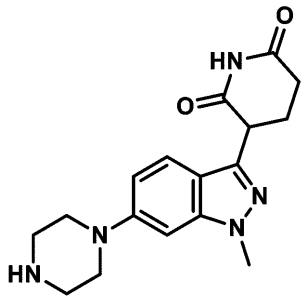
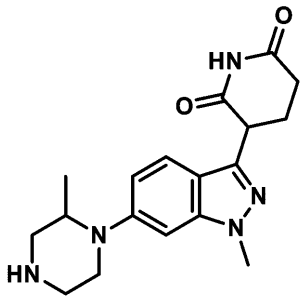
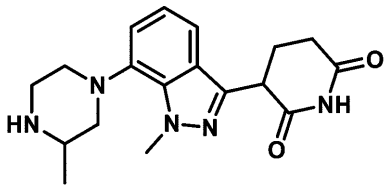
式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、および（Ｉ－Ｉｎｄ－３）のいくつかの実施形態では、R^{aN}は、１～３個のR^{c}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

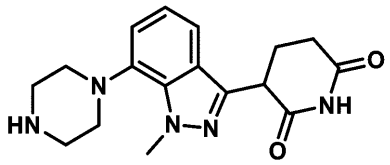
【０６１３】

式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、および（Ｉ－Ｉｎｄ－３）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０であり、およびR^{aN}は、１～３個のR^{c}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルである。

【０６１４】

式（Ｉ－Ｉｎｄ－２）および式（Ｉ－Ｉｎｄ－３）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０であり、R^{aN}は－CH_3であり、およびR^{a}は、－Ｆ、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1\sim3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）からなる群から選択される。例えば、式（Ｉ－Ｉｎｄ－２）および式（Ｉ－Ｉｎｄ－３）の化合物は、


、

、

、もしくは


、

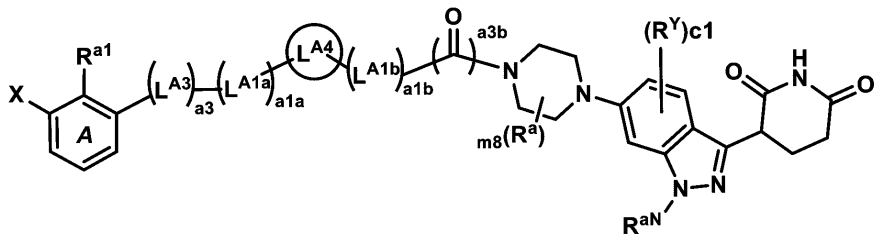
またはその塩であり得る。

【０６１５】

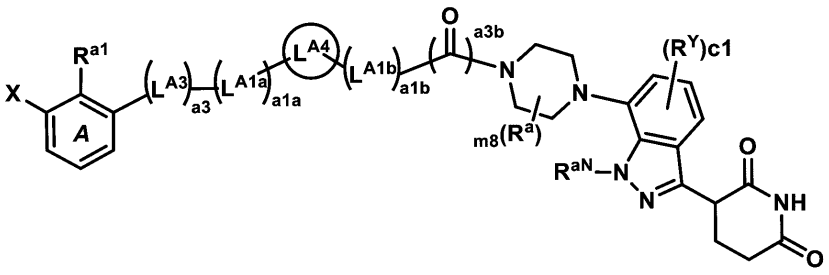
式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）、（Ｉ－Ｉｎｄ－２）、および（Ｉ－Ｉｎｄ－３）の１つ以上の化合物の例示的な実施形態は、実施例６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、２５、２６、２７、２８、２９、３４、３８、４４、４９、５３、５８、５９、６１、６６、６７、７３、７４、７５、７６、８５、８６、８７、９０、９５、９６、９８、１０１、１１３、１３７、１４５、１４７、１４９、１５０、１５１、１５２、１５４、１５６、１５７、１５８、１６２、１６３、１６４、１６７、１６８、１６９、１７０、１７１、１７２、１７５、１７７、１７８、１８２、１８４、１８５、１９１、１９５、１９６、１９７、２０７、２０８、２０９、２１０、２１１、２１２、２１３、および２１４に記載されるある特定の化合物を含む。

【０６１６】

本明細書において提供されるのはまた、式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）の化合物：



式（ＳＩ－Ｊ）



式（ＳＩ－Ｋ）

またはその塩であり、式中

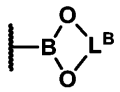
Ｘは、

ハロ、

－Ｂ（ＯＨ）$_2$、

－ＢＦ$_3^-$、

－Ｂ（ＯＲ^T）$_2$（式中、各Ｒ^{T}は独立して、１～３個のＲ^{C}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである）、および



（式中、Ｌ^{B}は、１～４個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルキレンである）

からなる群から選択され、

Ｒ^{a1}は、Ｈであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３は、０または１であり、

ａ３ｂは、０または１であり、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

ａ１ａは、０～５の整数であり、

ａ１ｂは、０～４の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～４であることを条件とし、

各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロ

アルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、－Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各Ｒ^{Y}は、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択され、

ｃ１は、０、１、２、または３であり、

Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

ｍ８は、０、１、または２であり、

各Ｒ^{a}は、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）－ＯＨ、

（ｄ）オキソ、

（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、

（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、

（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、

（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、

（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、

（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、

（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、

（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、

（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および

（ｑ）各々が１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル

からなる群から選択され、

各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、

式中、

各ｂは、独立して、１、２、または３であり、

各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、

各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、

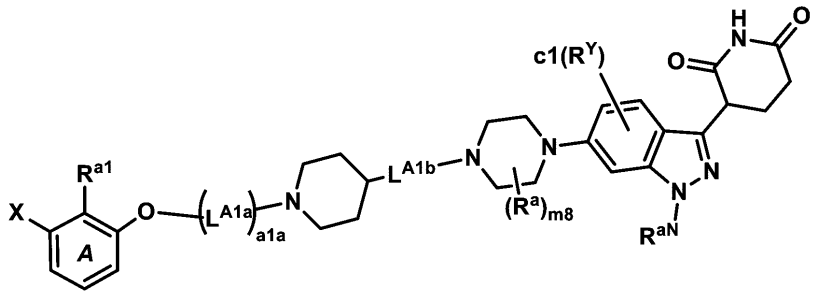
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

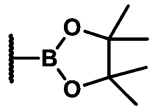
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群

から選択され、
各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される。
【０６１７】
式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１である。式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、L^{A3}は－Ｏ－である。式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、およびL^{A3}は－Ｏ－である。
【０６１８】
式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａ＋ａ１ｂは２または５である。例えば、ａ１ａ＋ａ１ｂは、５であり得る。
【０６１９】
式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは０であり、ａ３ｂは、０または１であり、およびL^{A1b}の各出現は、－CH_2－である。式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、ａ１ａは０であり、ａ３ｂは、０または１であり、L^{A1b}の１個の出現は、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－CH_2－である。式（ＳＩ－Ｊ）および式（ＳＩ－Ｋ）のいくつかの実施形態では、各R^Lは、独立して、－Ｆと１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択される。
【０６２０】
いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ｊ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｊ－１）の化合物：



式（ＳＩ－Ｊ－１）

またはその塩であり、式中
Ｘは、Ｂｒ、Ｃｌ、または

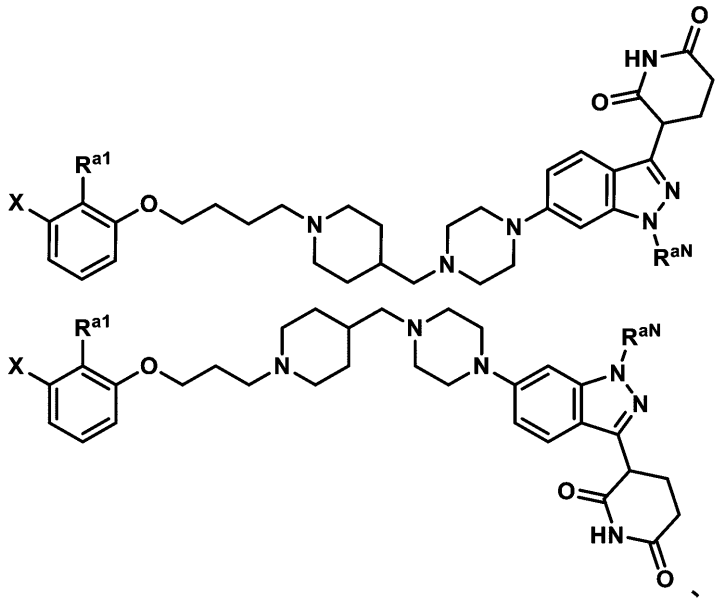


であり、
ｍ８は、０または１であり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルであり、
R^aは、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択され、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
ａ１ａは、１～４の整数であり、
各R^Lは、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択され、

各R^Yは、Ｈであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルであり、
ｃ１は、０または１であり、および
R^{aN}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルである。

【０６２１】

式（ＳＩ－Ｊ－１）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０であり、ｍ８は０であり、L^{A1a}の各出現は、－CH_2－であり、L^{A1b}は－CH_2－である。例えば、式（ＳＩ－Ｊ－１）の化合物は、



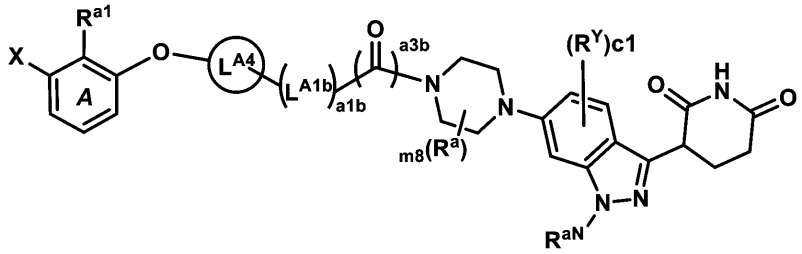
もしくは

、

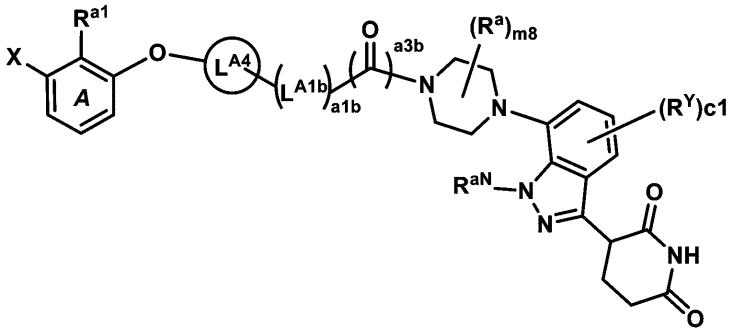
またはその塩であり得る。

【０６２２】

いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－Ｊ）または式（ＳＩ－Ｋ）の化合物は、それぞれ、式（ＳＩ－Ｊ－２）または式（ＳＩ－Ｋ－２）の化合物：

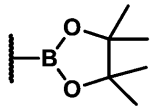


式（SI－Ｊ－２）

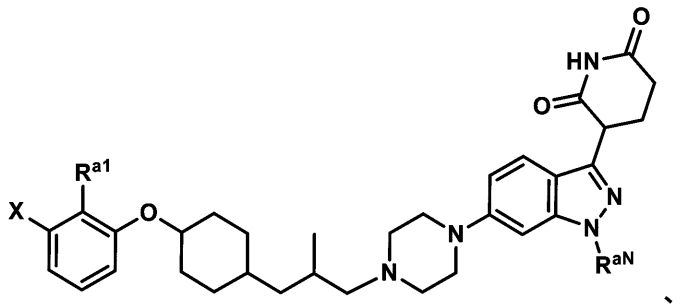


式（SI－Ｋ－２）

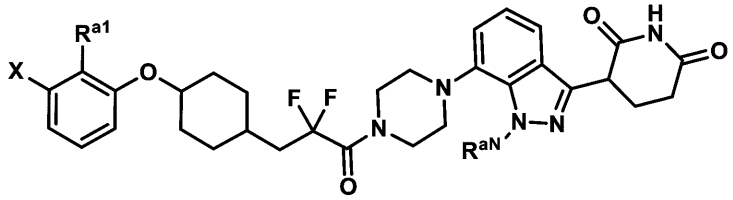
またはその塩であり、式中
Ｘは、Ｂｒ、Ｃｌ、または



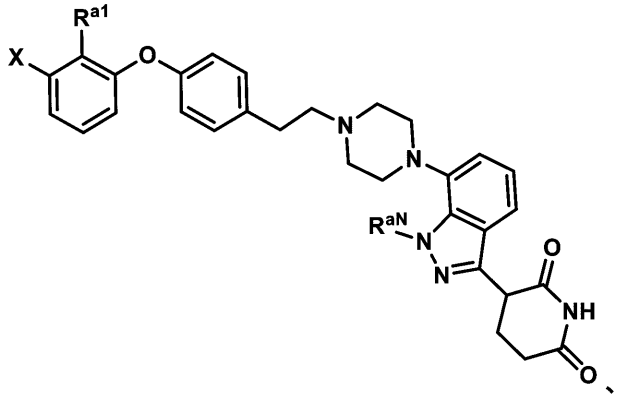
であり、
ｍ８は、０または１であり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルであり、
L^{A4}は、シクロヘキシレンまたはフェニレン（例えば、１，４－シクロヘキシレンまたは１，４－フェニレン）であり、
L^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
ａ１ｂは、１～４の整数であり、
ａ３ｂは、０または１であり、
各R^Lは、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキル（例えば、CH_3またはCF_3）とからなる群から選択され、
各R^Yは、Ｈであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルであり、
ｃ１は、０または１であり、
R^{aN}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルである。
【０６２３】
式（ＳＩ－Ｊ－２）および式（ＳＩ－Ｋ－２）のいくつかの実施形態では、ｃ１は０であり、ｍ８は０であり、L^{A1b}の０～１個の出現は、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－CH_2－である。例えば、式（ＳＩ－Ｊ－２）および式（ＳＩ－Ｋ－２）の化合物は、



、



、もしくは

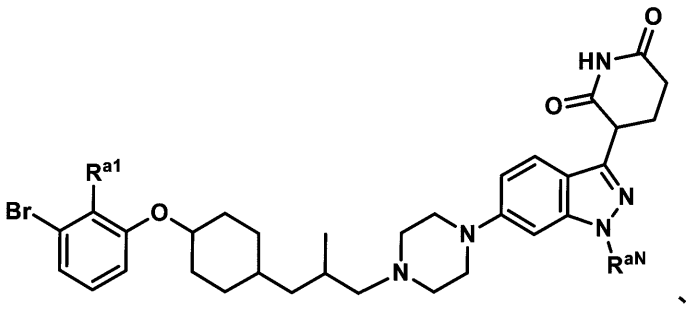


、

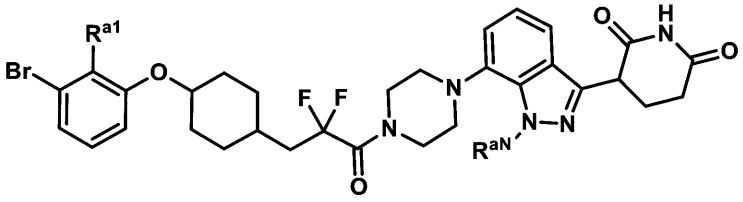
または
その塩であり得る。

【０６２４】

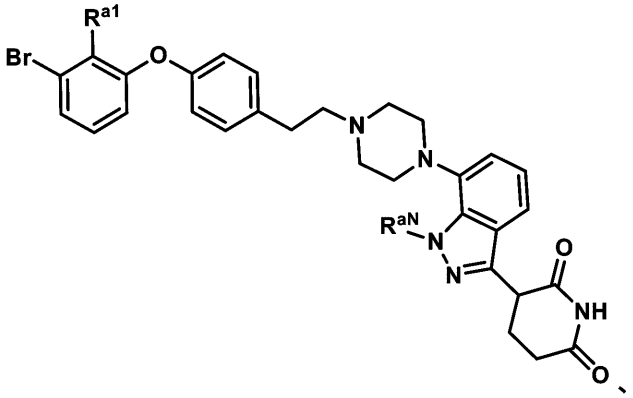
例えば、式（ＳＩ－Ｊ－２）および式（ＳＩ－Ｋ－２）の化合物は、



、



、もしくは

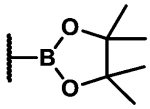


、

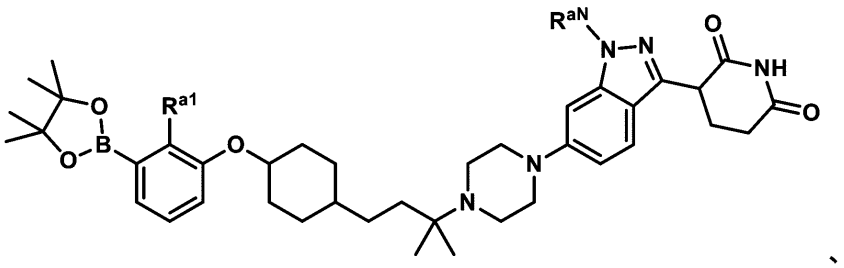
またはその塩であり得る。

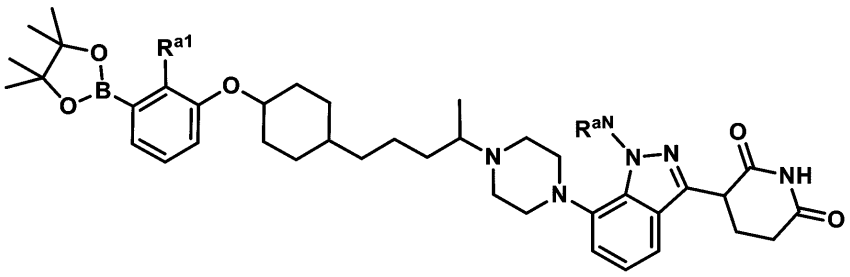
【０６２５】

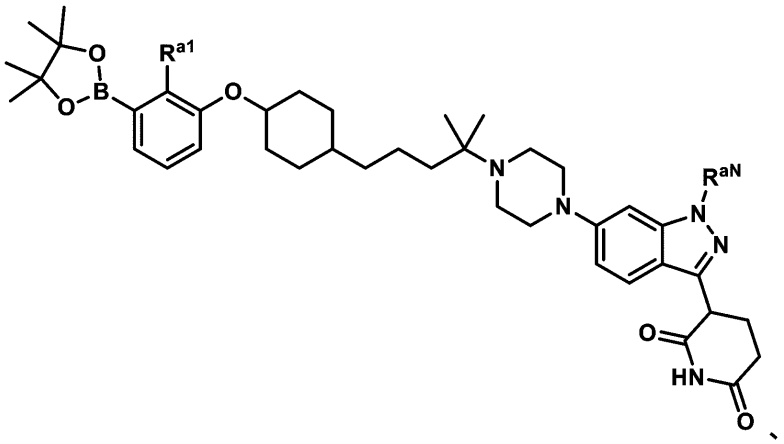
式（ＳＩ－Ｊ－２）および式（ＳＩ－Ｋ－２）のいくつかの実施形態では、Ｘは



であり、ｃ１は０であり、ｍ８は０であり、L^{A1b}の０～１個の出現は、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1b}の各残りの出現は、－ＣH_2－である。例えば、式（ＳＩ－Ｊ－２）および式（ＳＩ－Ｋ－２）の化合物は、


、


、もしくは


、

または
その塩であり得る。

【０６２６】

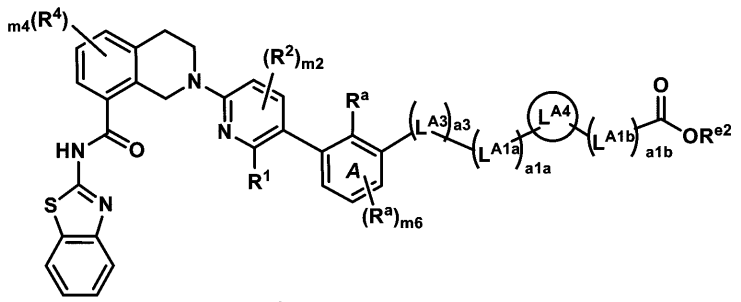
式（ＳＩ－Ｊ）、（ＳＩ－Ｋ）、（ＳＩ－Ｊ－１）、および（ＳＩ－Ｊ－２）、ならびに（ＳＩ－Ｋ－２）のうちの１つ以上の化合物の例示的実施形態は、実施例４９、５８、５９、６１、９０、１０１、１１３、１４５、１５７、１７２、１８４、１８５、２０７、２０８、２０９、２１０、および２１１に記載されるある特定の化合物を含む。

【０６２７】

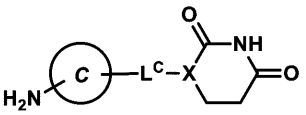
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法であって、スキームＡに示されているように、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ａ）の化合物を提供することを含む方法である。

【０６２８】

スキームＡ

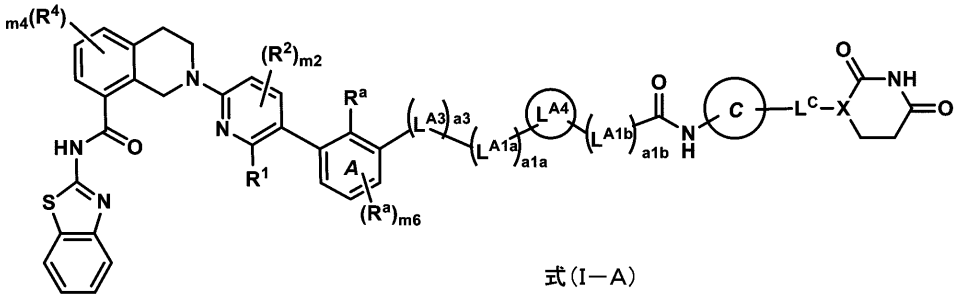


式（SI－AA）



式（SII）

+



式（I－A）

式中、

ｍ４は、０、１、２、または３（例えば０）であり、

ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル

からなる群から選択され、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることを条件とし、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

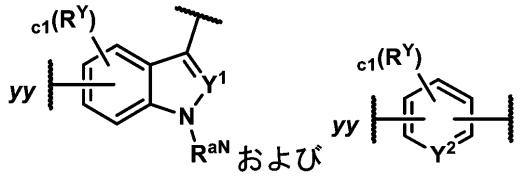
ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、－R^b、および１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$個のアルキルからなる群から選択され、

R^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、

環Ｃは、



からなる群から選択され、

ｃ１は、０、１、２、または３であり、

各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、

R^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、

Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、

ｙｙは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ部分への結合点を表し、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり、

L^Cは、結合、－CH_2－、－ＣＨR^a－、－Ｃ（R^a）$_2$－、－Ｎ（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、

各R^aは、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）－ＯＨ、

（ｄ）オキソ、

（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、

（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、

（ｇ）－NR^dR^e、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、

（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、

（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、

（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、

（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、

（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、

（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、

（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、および

（ｑ）各々が、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル

からなる群から選択され、

各R^bは、独立して、－（L^b）$_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、

式中、

各ｂは、独立して、１、２、または３であり、

各－L^bは、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、

各R^{b1}は、独立して、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～}$

１０アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、

各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに

各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

【０６２９】

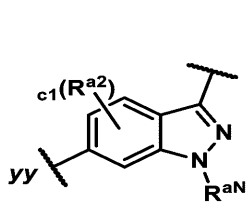
スキームＡにおいて示されている式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、Ｒ^{4}、ｍ２、Ｒ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{a}、ｍ６、Ｌ^{A3}、ａ３、Ｌ^{A1a}、ａ１ａ、Ｌ^{A4}、Ｌ^{A1b}、ａ１ｂ、環Ｃ、Ｌ^{C}、およびＸは、式（Ｉ－Ａ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ａ）の化合物は、式（Ｉ－Ａ－３）の化合物である。

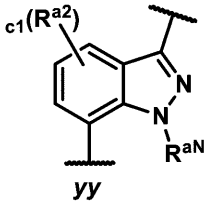
【０６３０】

式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物は、式（ＳＩ－Ａ）の化合物である。式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物は、式（ＳＩ－Ａ－１）の化合物である。式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物は、式（ＳＩ－Ａ－２）の化合物である。式（Ｉ－Ａ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物は、式（ＳＩ－Ａ－３）の化合物である。

【０６３１】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、



または


であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０６３２】

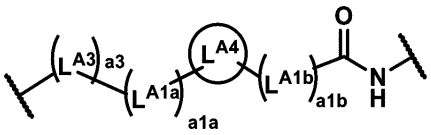
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、

ａ１ｂは、１であり、
ＬＡ１ｂは、－ＣＨ２－であり、
各ＬＡ１ａは、独立して、－ＣＨ２－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のＬＡ１ａは－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
ＬＡ４は、－Ｆおよび１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルからなる群から独立して選択される１～２個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０６３３】

方法のいくつかの実施形態では



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ａ）に示される基から選択される。

【０６３４】

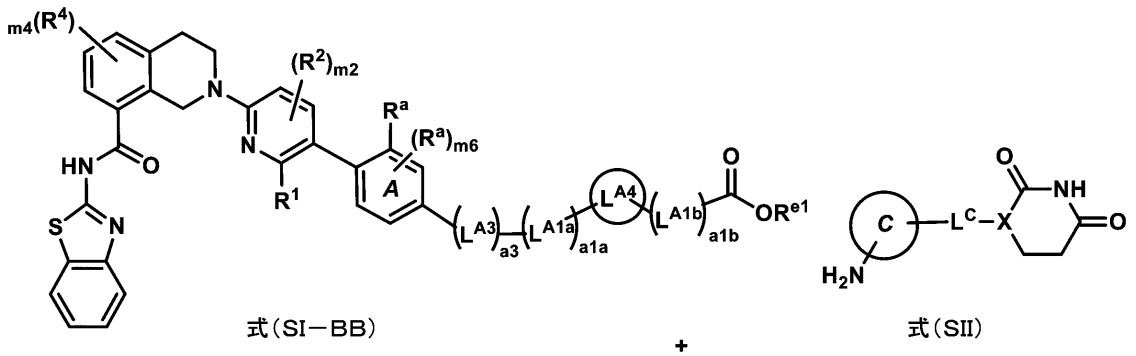
本方法のいくつかの実施形態では、Ｒｅ２はＨであり、本方法は、アミド結合形成のための標準条件下で、式（ＳＩ－ＡＡ）の化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ａ）の化合物を提供することを含む。アミド結合形成のための標準的な条件の例としては、Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．，２００９，３８，６０６－６３１に記載されているものが挙げられ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本方法は、カルボキシル活性化剤（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢＴ、ＥＤＣＩ、ＤＣＣ、ＤＩＣなど）および任意選択で塩基（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、式（ＳＩ－ＡＡの化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ａ）の化合物を得ることを含む。

【０６３５】

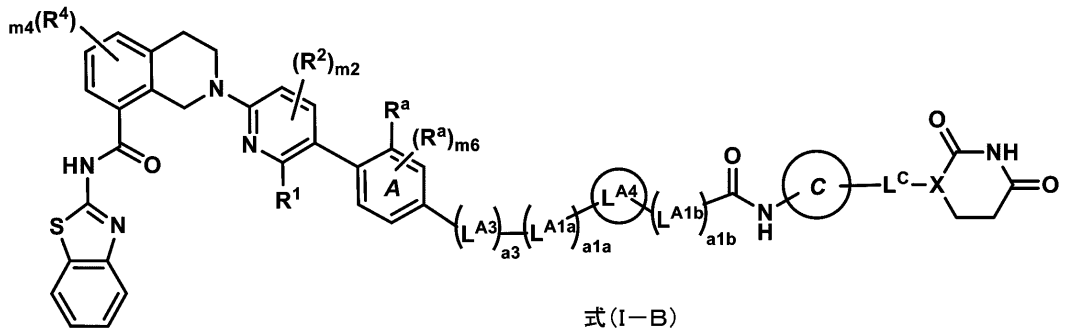
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法であって、スキームＢに示されているように、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ｂ）の化合物を提供することを含む方法である。

【０６３６】

スキームＢ



式（SI－BB） 式（SII）



式（I－B）

式中、

ｍ４は、０、１、２、または３（例えば、０）であり、

ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル

からなる群から選択され、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることを条件とし、

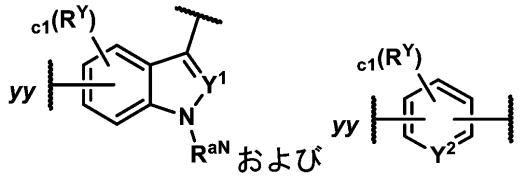
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレ

ンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、－R^b、および１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
R^{e2}は、Ｈであるか、または１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、
R^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、
ｙｙは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ部分への結合点を表し、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－ＣＨR^a－、－Ｃ（R^a）$_2$－、－Ｎ（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、および
（ｑ）各々が、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各R^bは、独立して、－（L^b）$_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－L^bは、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（

Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、

各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、

各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、

各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに

各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

【０６３７】

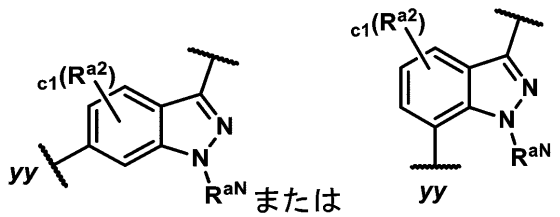
スキームＢにおいて示されている式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、Ｒ^{4}、ｍ２、Ｒ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{a}、ｍ６、Ｌ^{A3}、ａ３、Ｌ^{A1a}、ａ１ａ、Ｌ^{A4}、Ｌ^{A1b}、ａ１ｂ、環Ｃ、Ｌ^{C}、およびＸは、式（Ｉ－Ｂ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｂ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式Ｉ－Ｂの化合物は、式Ｉ－Ｂ－３の化合物である。

【０６３８】

式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｂ）の化合物である。式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｂ－１）の化合物である。式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｂ－２）の化合物である。式（Ｉ－Ｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｂ－３）の化合物である。

【０６３９】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、



または

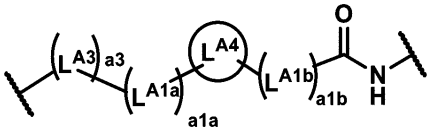
であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０６４０】

本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ｂは、１であり、
L^{A1b}は、－CH_2－であり、
各L^{A1a}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、０～１個のL^{A1a}は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、－Ｆおよび１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から独立して選択される１～２個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである。

【０６４１】

方法のいくつかの実施形態では



部分は、表（Ｌ－Ｉ－Ｂ）に示される基から選択される。

【０６４２】

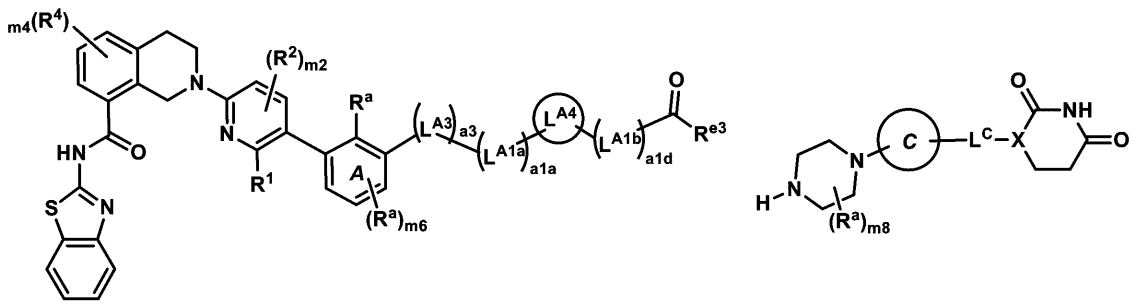
本方法のいくつかの実施形態では、R^{e2}はＨであり、本方法は、アミド結合形成のための標準条件下で、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ａ）の化合物を提供することを含む。アミド結合形成のための標準的な条件の例としては、Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．，２００９，３８，６０６－６３１に記載されているものが挙げられ、その全体は参照により本明細書に組み込まれる。いくつかの実施形態では、本方法は、カルボキシル活性化剤（例えば、ＨＡＴＵ、ＨＯＢＴ、ＥＤＣＩ、ＤＣＣ、ＤＩＣなど）および任意選択で塩基（例えば、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、式（ＳＩ－ＢＢ）の化合物を式（ＳＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ａ）の化合物を得ることを含む。

【０６４３】

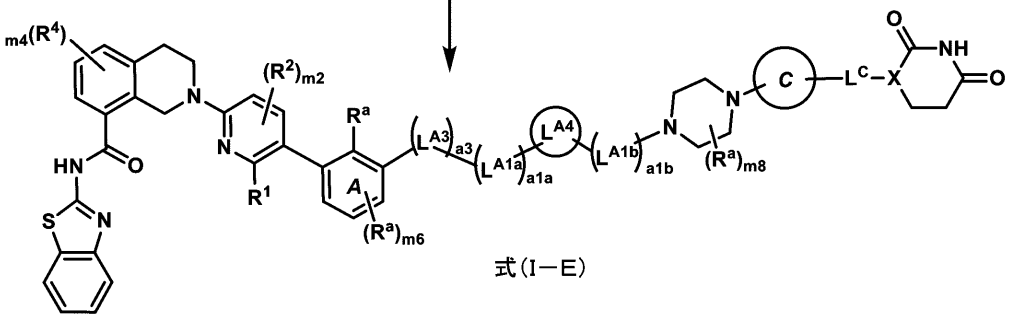
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法であって、スキームＥに示されているように、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＩＩ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ｅ）の化合物を低張することを含む方法である。

【０６４４】

スキームＥ



式（SI－EE） ＋ 式（SIII）



式（I－E）

式中、

ｍ４は、０、１、２、または３（例えば、０）であり、

ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル

からなる群から選択され、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

ａ１ｄは、０～４の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｄは１～４であることを条件とし、

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

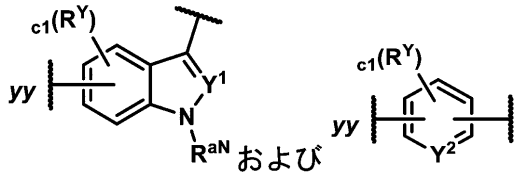
からなる群から選択され、

各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、－R^b、および１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

R^{e3}は、ＨまたはR^Lであり、

ｍ８は、０、１、または２であり、

環Ｃは、



からなる群から選択され、

ｃ１は、０、１、２、または３であり、

各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、

R^aNは、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、

Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、

ｙｙは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ部分への結合点を表し、

Ｘは、ＣＨまたはＮであり、

L^Cは、結合、－CH_2－、－ＣＨR^a－、－Ｃ（R^a）$_2$－、－Ｎ（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、

各R^aは、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）－ＯＨ、

（ｄ）オキソ、

（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、

（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、

（ｇ）－NR^dR^e、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、

（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、

（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、

（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、

（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、

（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、

（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、

（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、および

（ｑ）各々が、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル

からなる群から選択され、

各R^bは、独立して、－（L^b）$_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、

式中、

各ｂは、独立して、１、２、または３であり、

各－L^bは、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、

各R^{b1}は、独立して、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～}$

$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のR^gで任意選択的に置換されてていてもよく、

各R^cは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、および$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$からなる群から選択され、

各R^dおよびR^eは、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、$S(O)_{1～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{1～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$、および１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

各R^fは、独立して、Ｈと、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群とから選択され、

各R^gは、独立して、R^h、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに

各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される。

【０６４５】

スキームＥにおいて示されている式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、R^4、ｍ２、R^2、R^1、R^a、ｍ６、L^{A3}、ａ３、L^{A1a}、ａ１ａ、L^{A4}、L^{A1b}、ａ１ｂ、ｍ８、環Ｃ、L^C、およびＸは、式（Ｉ－Ｅ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－３）の化合物である。

【０６４６】

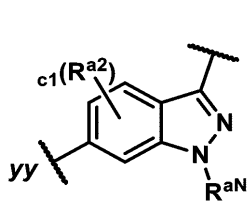
式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ）の化合物である。いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ－１）の化合物である。いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ－２）の化合物である。

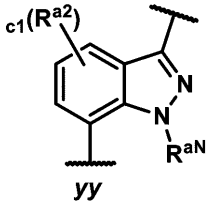
【０６４７】

式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩＩＩ）の化合物は、式（Ｉ－Ｉｎｄ－２）または式（Ｉ－Ｉｎｄ－３）の化合物である。

【０６４８】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、



または


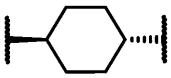
であり、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1～3}$アルキルである。

【０６４９】

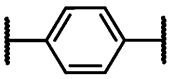
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、およびL^{A4}は、

１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3}$～$_{10}$シクロアルキレン、および
１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレン
からなる群から選択される。
【０６５０】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、ａ１ｂは、３または４であり、
各Ｌ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
Ｌ^{A4}は、

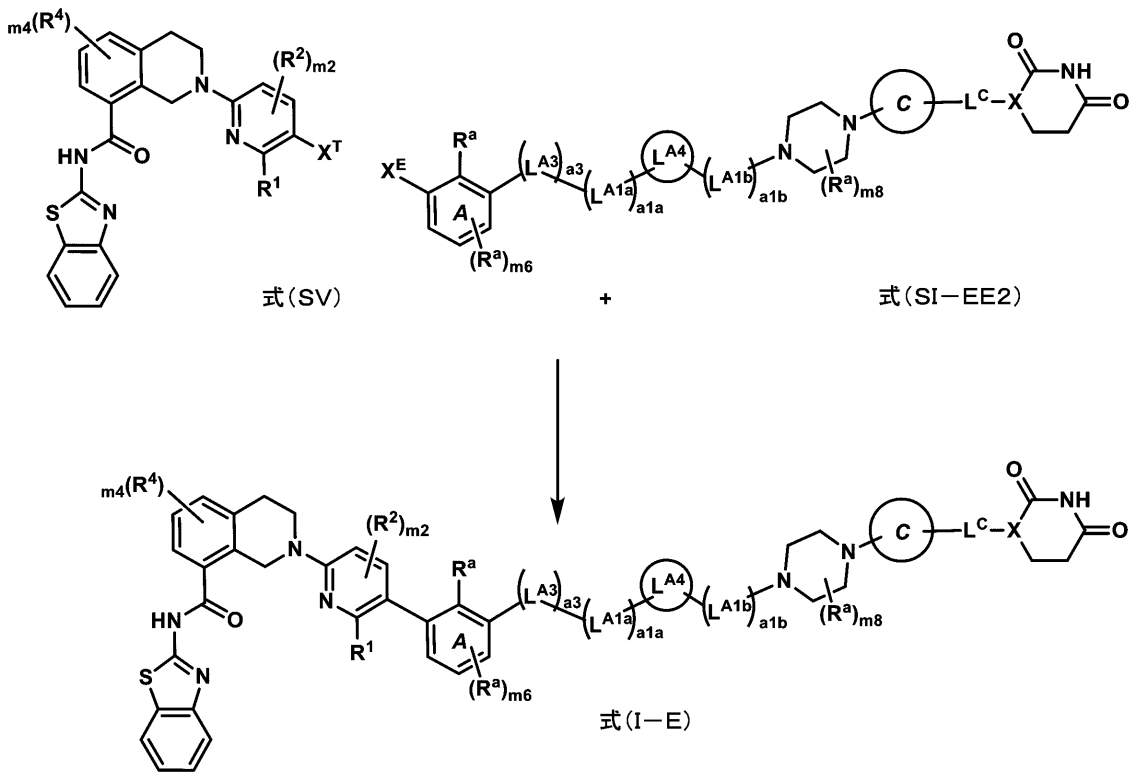
（例えば、



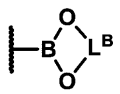
）および



からなる群から選択される。
【０６５１】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは、２、３、または４であり、およびＬ^{A4}は、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。
【０６５２】
本方法のいくつかの実施形態では、Ｒ^{e3}はＨであり、本方法は、還元的アミノ化のための標準条件下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＩＩ）の化合物と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム）の存在下、任意選択で酸（例えば、酢酸）の存在下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＩＩ）の化合物と反応させることを含む。
【０６５３】
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法であって、スキームＥ２に示されているように、式（ＳＶ）の化合物を式（ＳＩ－ＥＥ２）の化合物と反応させて式（Ｉ－Ｅ）の化合物を提供することを含む方法である。
【０６５４】
スキームＥ２

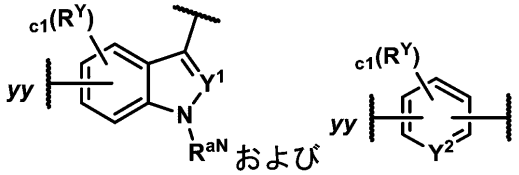


式中、
ｍ４は、０、１、２、または３（例えば、０）であり、
ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、
各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、
Ｒ^{1}は、
（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、
（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および
（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル
からなる群から選択され、
Ｘ^{T}およびＸ^{E}の一方はハロであり、および
Ｘ^{T}およびＸ^{E}の他方は、
－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、
－ＢＦ$_{3}^{-}$、
－Ｂ（ＯＲ^{T}）$_{2}$（式中、各Ｒ^{T}は独立して、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである）、および



（式中、Ｌ^{B}は、１～４個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{2～6}$アルキレンである）
からなる群から選択され、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から

選択され、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
a1aおよびa1bは、独立して、0～5の整数であり、ただし、a1a＋a1bは2～5であることを条件とし、
L^{A4}は、
a）それらの各々が、1～3個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは4～10員ヘテロシクリレン、および
b）それらの各々が、1～3個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは5～6員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－OH、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$ハロアルキル）、$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$、－R^b、および1～6個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
m8は、0、1、または2であり、
環Cは、



からなる群から選択され、
c1は、0、1、2、または3であり、
各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、
R^{aN}は、Hであるか、または1～3個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、N、CH、またはCR^Yであり、
yyは、－C(O)NH部分への結合点を表し、
Xは、CHまたはNであり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－CHR^a－、－$C(R^a)_2$－、－$N(R^d)$－およびOからなる群から選択され、ただし、XがNである場合、L^CはO以外であり、
各R^aは、独立して、
（a）ハロ、
（b）シアノ、
（c）－OH、
（d）オキソ、
（e）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（f）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（g）－NR^dR^e、
（h）$C(=O)C_{1～6}$アルキル、
（i）$C(=O)C_{1～6}$ハロアルキル、
（j）C（＝O）OH、
（k）$C(=O)OC_{1～6}$アルキル、
（l）$C(=O)OC_{1～6}$ハロアルキル、
（m）$C(=O)N(R^f)_2$、
（n）$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$アルキル）、
（o）$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$ハロアルキル）、

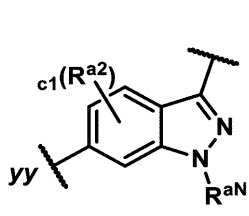
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々が、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群とから選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

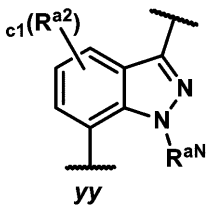
【０６５５】

スキームＥ２において示されている式（Ｉ－Ｅ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、Ｒ^{4}、ｍ２、Ｒ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{a}、ｍ６、Ｌ^{A3}、ａ３、Ｌ^{A1a}、ａ１ａ、Ｌ^{A4}、Ｌ^{A1b}、ａ１ｂ、ｍ８、環Ｃ、Ｌ^{C}、およびＸは、式（Ｉ－Ｅ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅ－３）の化合物である。

【０６５６】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、



または


であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

【０６５７】

本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、およびL^{A4}は、

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および

１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレン

からなる群から選択される。

【０６５８】

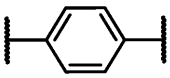
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、ａ１ｂは、３または４であり、

各L^{A1b}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに

L^{A4}は、

（例えば、

）および



からなる群から選択される。

【０６５９】

本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは、２、３、または４であり、およびL^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。

【０６６０】

本方法のいくつかの実施形態では、X^{T}は、－Ｂ（ＯＨ）$_2$または－Ｂｐｉｎであり、およびX^{E}は、ハロである。

【０６６１】

本方法のいくつかの実施形態では、X^{T}はハロであり、およびX^{E}は－Ｂ（ＯＨ）$_2$または－Ｂｐｉｎである。

【０６６２】

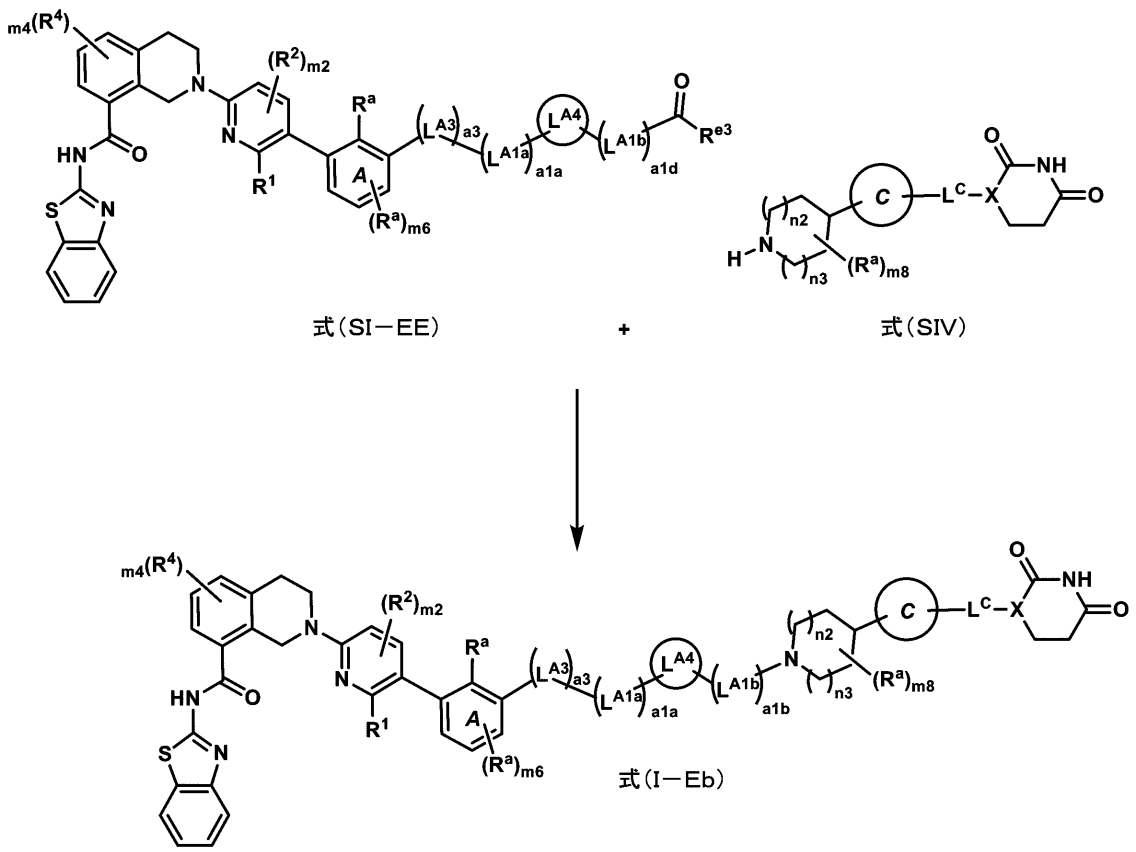
本方法のいくつかの実施形態では、R^{e3}はＨであり、本方法は、鈴木カップリングのための標準的な条件下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ２）の化合物を式（ＳＶ）の化合物と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、パラジウム触媒（例えば、ＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３）の存在下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ２）の化合物を式（ＳＶ）の化合物と反応させることを含む。

【０６６３】

本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法であって、スキームＥｂに示されている式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＶ）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を得ることを含む方法である。

【０６６４】

スキームＥｂ



式（SI－EE） ＋ 式（SIV）

式（I－Eb）

式中、

ｍ４は、０、１、２、または３（例えば、０）であり、

ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、

各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、

ｍ６は、０または１であり、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および

（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル

からなる群から選択され、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることを条件とし、

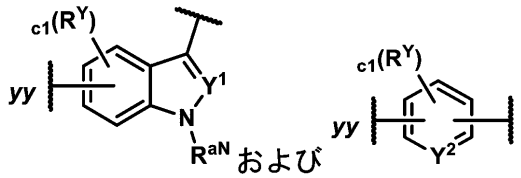
ａ１ｄは、０～４の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｄは１～４であることを条件とし、

Ｌ^{A4}は、

ａ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレン、および

ｂ）それらの各々が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレ

ンまたは５～６員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、－R^b、および１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
R^{e3}は、ＨまたはR^Lであり、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、
R^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、
ｙｙは、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ部分への結合点を表し、
Ｘは、ＣＨまたはＮであり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－ＣＨR^a－、－Ｃ（R^a）$_2$－、－Ｎ（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（R^f）$_2$、および
（ｑ）各々が、１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各R^bは、独立して、－（L^b）$_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、

各－L^b－は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1\sim3}$アルキレンからなる群から選択され、

各R^{b1}は、独立して、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のR^gで任意選択的に置換されていてもよく、

各R^cは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、－ＮR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（R^f）$_2$からなる群から選択され、

各R^dおよびR^eは、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（R^f）$_2$、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（R^f）$_2$、および１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、

各R^fは、独立して、Ｈと、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルとからなる群から選択され、

各R^gは、独立して、R^h、$C_{1\sim3}$アルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに

各R^hは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1\sim6}$アルコキシ、－$C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される。

【０６６５】

スキームＥｂにおいて示されている式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、R^4、ｍ２、R^2、R^1、R^a、ｍ６、L^{A3}、ａ３、L^{A1a}、ａ１ａ、L^{A4}、L^{A1b}、ａ１ｂ、ｎ２、ｎ３、ｍ８、環Ｃ、L^C、およびＸは、式（Ｉ－Ｅｂ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－３）の化合物である。

【０６６６】

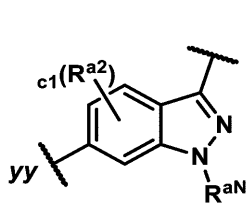
式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ）の化合物である。いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ－１）の化合物である。いくつかの実施形態では、式（ＳＩ－ＥＥ）の化合物は、式（ＳＩ－Ｅ－２）の化合物である。

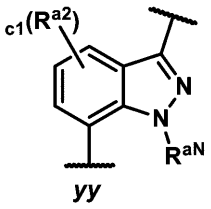
【０６６７】

式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法のいくつかの実施形態では、式（ＳＩＶ）の化合物は、式（Ｉ－Ｉｎｄ－１）の化合物である。

【０６６８】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、



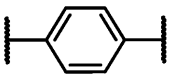
または


であり、式中、ｃ１は０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにR^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである。

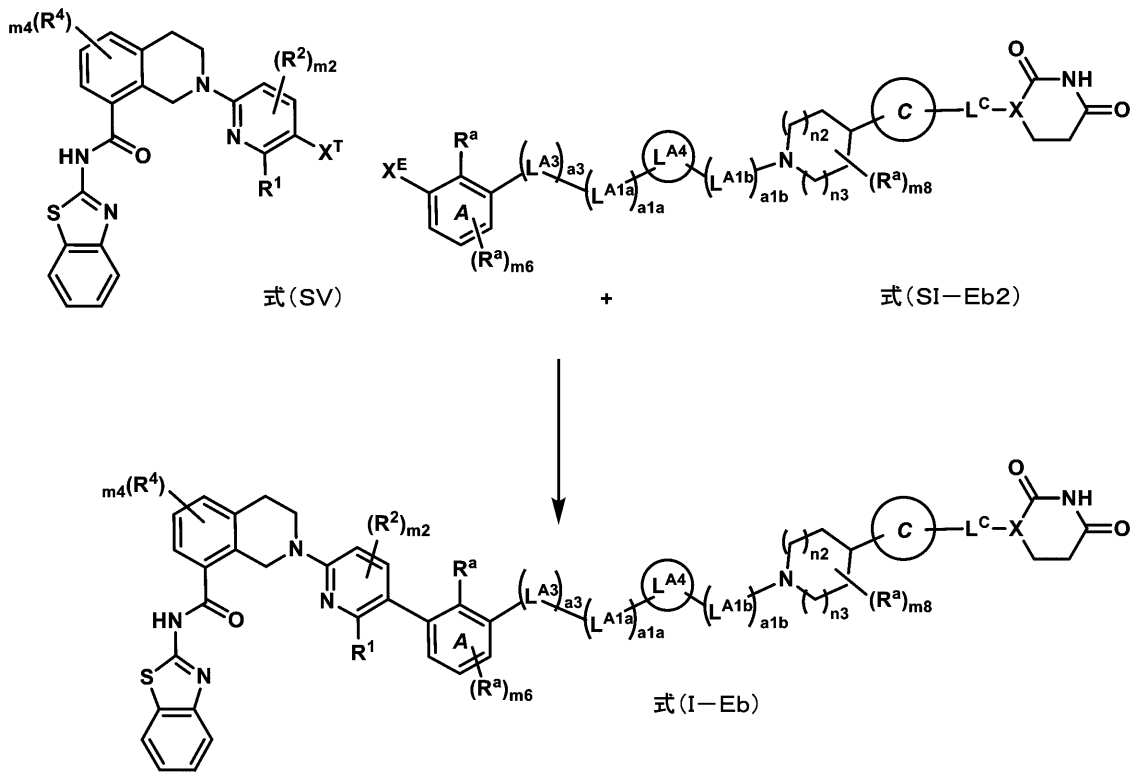
【０６６９】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、およびL^{A4}は、
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレン
からなる群から選択される。
【０６７０】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、ａ１ｂは、３または４であり、
各L^{A1b}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、

（例えば、

）および



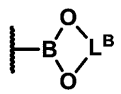
からなる群から選択される。
【０６７１】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは、２、３、または４であり、およびL^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。
【０６７２】
本方法のいくつかの実施形態では、R^{e3}はＨであり、本方法は、還元的アミノ化のための標準条件下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＶ）の化合物と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム）の存在下、任意選択で酸（例えば、酢酸）の存在下で、式（ＳＩＩ－ＥＥ）の化合物を式（ＳＩＶ）の化合物と反応させることを含む。
【０６７３】
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法であって、スキームＥｂ２に示されているように、式（ＳＶ）の化合物を式（ＳＩ－Ｅｂ２）の化合物と反応させて、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を提供することを含む方法であり：
スキームＥｂ２



式（SV） + 式（SI－Eb2）

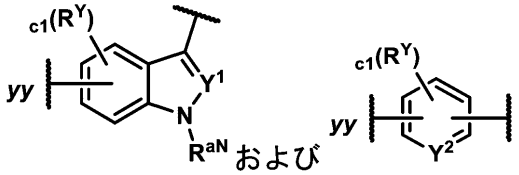
式（I－Eb）

式中、
ｍ４は、０、１、２、または３（例えば、０）であり、
ｍ２は、０、１、または２（例えば０）であり、
各Ｒ^{2}およびＲ^{4}は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から選択され、
Ｒ^{1}は、
（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨ、
（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、および
（ｃ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル
からなる群から選択され、
Ｘ^{T}およびＸ^{E}の一方はハロであり、および
Ｘ^{T}およびＸ^{E}の他方は、
－Ｂ（ＯＨ）$_{2}$、
－ＢＦ$_{3}^{-}$、
－Ｂ（ＯＲ^{T}）$_{2}$（式中、各Ｒ^{T}は独立して、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1\sim3}$アルキルである）、および



（式中、Ｌ^{B}は、１～４個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{2\sim6}$アルキレンである）
からなる群から選択され、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から

選択され、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
a1aおよびa1bは、独立して、0～5の整数であり、ただし、a1a＋a1bは2～5であることを条件とし、
L^{A4}は、
a）それらの各々が、1～3個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは4～10員ヘテロシクリレン、および
b）それらの各々が、1～3個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは5～6員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－OH、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、$C(=O)N(R^f)_2$、$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$アルキル）、$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$ハロアルキル）、$S(O)_{1～2}N(R^f)_2$、－R^b、および1～6個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
m8は、0、1、または2であり、
環Cは、



からなる群から選択され、
c1は、0、1、2、または3であり、
各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、
R^aNは、Hであるか、または1～3個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、N、CH、またはCR^Yであり、
yyは、－C(O)NH部分への結合点を表し、
Xは、CHまたはNであり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－CHR^a－、－$C(R^a)_2$－、－$N(R^d)$－およびOからなる群から選択され、ただし、XがNである場合、L^CはO以外であり、
各R^aは、独立して、
（a）ハロ、
（b）シアノ、
（c）－OH、
（d）オキソ、
（e）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（f）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（g）－NR^dR^e、
（h）$C(=O)C_{1～6}$アルキル、
（i）$C(=O)C_{1～6}$ハロアルキル、
（j）C（＝O）OH、
（k）$C(=O)OC_{1～6}$アルキル、
（l）$C(=O)OC_{1～6}$ハロアルキル、
（m）$C(=O)N(R^f)_2$、
（n）$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$アルキル）、
（o）$S(O)_{0～2}(C_{1～6}$ハロアルキル）、

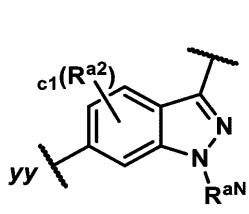
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々が、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

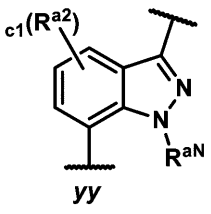
【０６７４】

スキームＥｂ２において示されている式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を調製する方法では、変数ｍ４、Ｒ^{4}、ｍ２、Ｒ^{2}、Ｒ^{1}、Ｒ^{a}、ｍ６、Ｌ^{A3}、ａ３、Ｌ^{A1a}、ａ１ａ、Ｌ^{A4}、Ｌ^{A1b}、ａ１ｂ、ｎ２、ｎ３、ｍ８、環Ｃ、Ｌ^{C}、およびＸは、式（Ｉ－Ｅｂ）について本明細書で定義されている通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－１）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－２）の化合物である。本方法のいくつかの実施形態では、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物は、式（Ｉ－Ｅｂ－３）の化合物である。

【０６７５】

本方法のいくつかの実施形態では、環Ｃは、

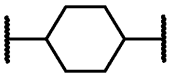


または


であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、－Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである。

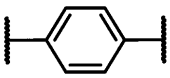
【０６７６】

本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、およびL^{A4}は、
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレン、および
１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレン
からなる群から選択される。
【０６７７】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは０であり、ａ１ｂは、３または４であり、
各L^{A1b}は、独立して、－CH_2－および－ＣＨ（Ｍｅ）－からなる群から選択され、ただし、L^{A1b}の０～１個は－ＣＨ（Ｍｅ）－であり、ならびに
L^{A4}は、



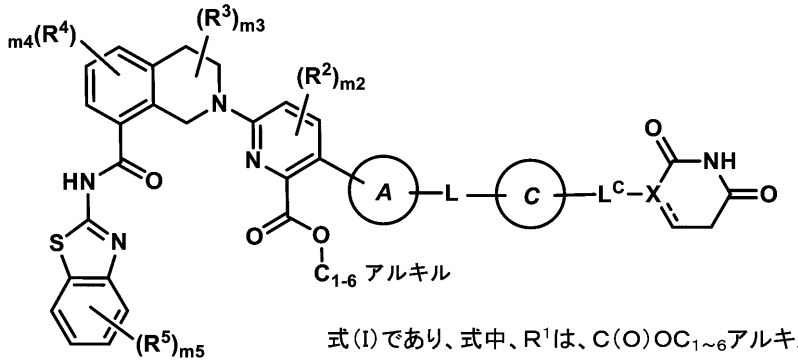
（例えば、

）および

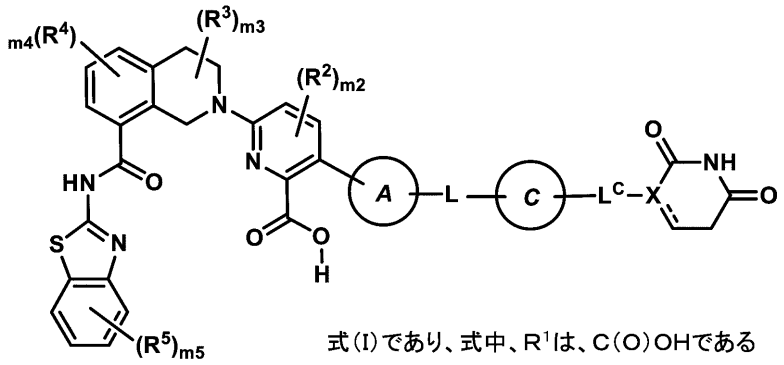


からなる群から選択される。
【０６７８】
本方法のいくつかの実施形態では、ａ３は１であり、L^{A3}は、－Ｏ－であり、ａ１ａは、２、３、または４であり、およびL^{A4}は、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである。
【０６７９】
本方法のいくつかの実施形態では、X^{T}は、－Ｂ（ＯＨ）$_2$または－Ｂｐｉｎであり、およびX^{E}は、ハロである。
【０６８０】
本方法のいくつかの実施形態では、X^{T}はハロであり、およびX^{E}は－Ｂ（ＯＨ）$_2$または－Ｂｐｉｎである。
【０６８１】
本方法のいくつかの実施形態では、R^{e3}はＨであり、本方法は、鈴木カップリングのための標準的な条件下で、式（ＳＩＩ－Ｅｂ２）の化合物を式（ＳＶ）の化合物と反応させることを含む。いくつかの実施形態では、本方法は、式（ＳＩＩ－Ｅｂ２）の化合物を、パラジウム触媒（例えば、ＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３）の存在下で式（ＳＶ）の化合物と反応させることを含む。
【０６８２】
本明細書において提供されるのはまた、式（Ｉ）の化合物を調製する方法であり、式中、R^{1}が、スキームＩに示されているＣ（Ｏ）ＯＨであり、
前記方法は、
R^{1}がＣ（Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキルである式（Ｉ）の化合物を酸または塩基と反応させて、R^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである式（Ｉ）の化合物を得ること
を含む。

スキームＩ



式（Ｉ）であり、式中、Ｒ[1]は、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキルである



式（Ｉ）であり、式中、Ｒ[1]は、Ｃ（Ｏ）ＯＨである

式中、

環Ａは、

（ａ）それらの各々が、Ｒ[a]およびＲ[b]からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3\sim15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、

（ｂ）それらの各々が、Ｒ[a]およびＲ[b]からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレン

からなる群から選択され、

Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびＲ[5]の各々は、独立して、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1\sim3}$アルコキシ、Ｃ$_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ[d]Ｒ[e]からなる群から選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、

ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、

Ｌは、－（Ｌ[A]）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ[A]およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定義され、

（ＡＡ）

ｎ１は、３～１５の整数であり、および

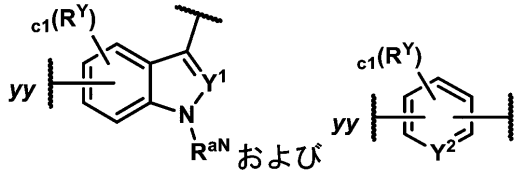
各Ｌ[A]は、独立して、Ｌ[A1]、Ｌ[A3]、およびＬ[A4]からなる群から選択され、ただし、Ｌ[A]の１～３個の出現はＬ[A4]であることを条件とし、

（ＢＢ）

ｎ１は、０～２０の整数であり、

各Ｌ[A]は、独立して、Ｌ[A1]およびＬ[A3]からなる群から選択され、

各L^{A1}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－C（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
各L^{A3}は、独立して、－N（R^d）－、－N（R^b）－、－O－、－S（O）$_{0～2}$－、およびC（＝O）からなる群から選択され、
L^{A4}の各々は、独立して、
（ａ）それらの各々が、R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）それらの各々が、R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい、$C_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレン
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_0$、またはＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$結合のいずれも含有しないことを条件とし、
式中、各R^Lは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^{d}R^e、C（＝O）N（R^f）$_2$、S（O）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、S（O）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、S（O）$_{1～2}$N（R^f）$_2$、－R^b、および１～６個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各R^Yは、独立して、R^aおよびR^bからなる群から選択され、
R^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルであり、
Y^1およびY^2は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣR^Yであり、
ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は単結合または二重結合であり、
L^Cは、結合、－CH_2－、－CHR^a－、－C（R^a）$_2$－、－N（R^d）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、L^CはＯ以外であり、
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^{d}R^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）各々が、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ$_{2\sim6}$アルケニル、またはＣ$_{2\sim6}$アルキニル
からなる群から選択され、
各Ｒ^{b}は、独立して、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から選択され、
式中、
各ｂは、独立して、１、２、または３であり、
各－Ｌ^{b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1\sim3}$アルキレンからなる群から選択され、
各Ｒ^{b1}は、独立して、Ｃ$_{3\sim10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6\sim10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
各Ｒ^{c}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$（Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1\sim2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$アルキルからなる群から選択され、
各Ｒ^{f}は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1\sim6}$アルキルとからなる群から選択され、
各Ｒ^{g}は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1\sim3}$アルキル、およびＣ$_{1\sim3}$ハロアルキルからなる群から選択され、ならびに
各Ｒ^{h}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1\sim6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1\sim6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される。

【０６８３】

スキームＩにおいて示されているように、Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである式（Ｉ）の化合物を調製する方法では、ｍ５、Ｒ^{5}、ｍ４、Ｒ^{4}、ｍ３、Ｒ^{3}、ｍ２、Ｒ^{2}、環Ａ、Ｌ、環Ｃ、Ｌ^{C}、およびＸは、本明細書の式（Ｉ）について定義された通りであり得る。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－１）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－２）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－３）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－３ａ）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－３ｂ）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－３ｃ）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－３ｄ）である。本方法のいくつかの実施形態では、Ｌは（Ｌ－４）である。

【０６８４】

いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ａ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｂ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｃ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法

は、式（Ｉ－Ｄ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｅ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｅａ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｅｂ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｆ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。いくつかの実施形態では、本方法は、式（Ｉ－Ｇ）の化合物を提供し、式中、Ｒ^{1}はＣ（Ｏ）ＯＨである。

【０６８５】

いくつかの実施形態では、本方法は、Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）Ｏ^{t}Ｂｕである式（Ｉ）の化合物を酸（例えば、ＴＦＡまたはＨＣｌ）と反応させて、Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである式（Ｉ）の化合物を提供することを含む。

【実施例】

【０６８６】

本明細書に開示される実施例のいくつかでは、記載される化学反応順序の最終生成物は、１つの立体中心での強化された立体化学的ｏｒ１注釈を用いて構造的に示される。いくつかのそのような実施例では、同じ化合物の化学名において、この立体中心は、構造式のくさび／ダッシュ表示に基づいて、仮の配置（例えば、（Ｒ）－又は（Ｓ）－）を割り当てられる。しかしながら、この立体中心は、ｏｒ１注釈と一致する配置を有すると理解されるべきである。特に、この立体中心は分割されているが、その具体的な配置は決定されていない。したがって、別途明記されない限り、この化合物を導く出発材料および中間体は、それらの化学名において提供される仮の割り当てにもかかわらず、この立体中心においてｏｒ１注釈を組み込む。

【０６８７】

例えば、実施例１１６における化合物２８９ａは、以下から選択される単一の立体異性体である。

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸；および

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸。

【０６８８】

同じ実施例の工程Ａにおいて提供される中間生成物は、ｏｒ１注釈を組み込む。したがって、それは、以下から選択される単一の立体異性体である。

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート；および

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート。

【０６８９】

更なる明確化のために、ｏｒ１注釈を考慮に入れた化学名が、１つの立体中心での強化された立体化学的ｏｒ１注釈を有する最終生成物に対して提供される。この化学名は、括弧（すなわち、「［］」）で囲まれている。これらの化学名において、接頭辞「ｒｅｌ」

は、化学名に示される立体化学的配置が相対的であることを意味する。例示すると、化合物が１つの立体中心を含有し、その化学名が接頭辞「ｒｅｌ」で始まる場合、この立体中心は分割されるが、その絶対配置は（Ｒ）－又は（Ｓ）－のいずれかである。そのようなものであるから、それは、その対応する構造においてｏｒ１の強化された立体化学的注釈で標識されるべきである。

【０６９０】

例えば、化合物２８９ａのｏｒ１注釈を考慮に入れた化学名は、

実施例１１６に含まれる、［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］である。

【０６９１】

２つ以上の立体中心を有する化合物の化学名において、立体中心がアスタリスク（「＊」）で標識される場合、アスタリスクで標識された立体中心は分割されるが、その絶対配置は（Ｒ）－又は（Ｓ）－のいずれかである。そのようなものであるから、１つの立体中心がアスタリスクで標識される化学名において、その立体中心は、その対応する構造においてｏｒ１の強化された立体化学的注釈で標識されるべきである。

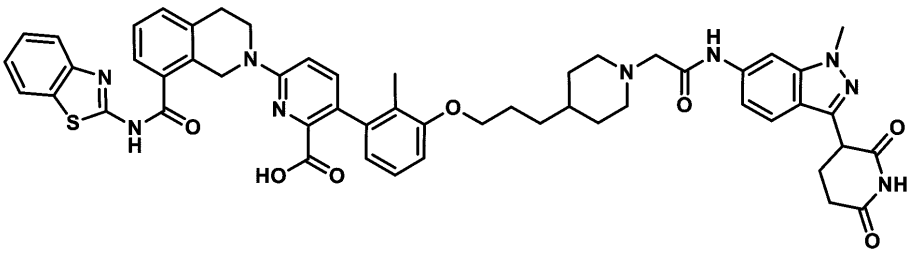
【０６９２】

例えば、化合物２８２ｂについてのアスタリスクを含む化学名は、

実施例１８５に含まれる、［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］である。

【０６９３】

実施例１．化合物１２１の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０６９４】

方法１

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸

３－ブロモ－２－メチルフェノール（１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１当量）、および炭酸カリウム（３当量）をＤＭＦ中で合わせ、５０℃で１６時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、油状物へと濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）によって精製

した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸を油状物として得て、これを理論収率を仮定して更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９５】

工程Ｂ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン，ＨＣｌ

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１当量）およびジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（１０当量）をＤＣＭ中で合わせ、周囲温度下で４０時間混合させた。混合物を濃縮乾固し、残渣をジエチルエーテルおよびヘキサンで摩砕し、再蒸発させ、得られた固体を真空下で一晩乾燥させて、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン，ＨＣｌを得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９６】

工程Ｃ．メチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート

４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン、ＨＣｌ（１当量）、メチル２－ブロアセテート（１当量）および炭酸カリウム（４当量）をＤＭＦ中で合わせ、５０℃で一晩１６時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、油状物へと濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル（メタノール中１０％の７Ｎ　NH_3溶液を含む））によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、メチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートを得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９７】

工程Ｄ．メチル２－（４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセタート

メチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１当量）、ビス（ピナコラト）二ホウ素（１．７当量）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．１当量）を１，４－ジオキサン中で合わせた。次いで、酢酸カリウム３当量を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル、水およびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を追加のブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル（ヘプタン／酢酸エチル勾配）で精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、真空下で乾燥させて、メチル２－（４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートを得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９８】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリネートおよびメチル２－（４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートを１，４－ジオキサン中で合わせた。リン酸カリウム（４当量）およびＣａｔａＣｘｉｕｍ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０５当量）を添加した。混合物をマイクロ波加熱下で１００℃で

１時間撹拌させる。反応混合物を酢酸エチル、水およびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を追加のブラインで洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートを得、理論収率を仮定して、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０６９９】

工程Ｆ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１当量）を、ＴＨＦ、メタノール、および水の混合物に溶解した。水酸化リチウム（１０当量）を加え、混合物を周囲温度下で１６時間撹拌した。ｐＨをギ酸で約５～６に調整し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を水中で摩砕して固体を得、これを濾過し、水ですすぎ、真空下で乾燥させて、２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸を得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７００】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１当量）を、ＤＭＦおよびＤＩＥＡの混合物（５当量）に溶解した。ＨＡＴＵ（１．２当量）を溶液に加え、周囲温度で５分間混合させた。３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１当量）を溶液に加え、混合物を周囲温度で１６時間撹拌した。追加量のＤＩＥＡおよびＨＡＴＵ（最初に使用した量の１／３）を反応混合物に加え、５分間撹拌した。追加の３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１５０ｍｇ（１当量）を溶液に加え、周囲温度で１時間混合を続けた。反応混合物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、油状物に濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートを得、これを理論収率を仮定して、更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０１】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）

アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１当量）を、ＤＣＭおよびトリフルオロ酢酸の混合物（５０当量）に溶解した。反応物を周囲温度で１６時間撹拌させる。反応混合物を減圧下で濃縮乾固乾燥し、分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（水／アセトニトリル、各々０．１％ギ酸を含む）によって精製した。純粋な生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．８７（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９７－９．６３（ｍ，１Ｈ），８．０５－８．００（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，１Ｈ），６．６５－６．６０（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．１４－３．１１（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．４８－１．０２（ｍ，８Ｈ）。

【０７０２】

方法２：

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．２７ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、収率４０．８２％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．０９－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【０７０３】

工程Ｂ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１．５ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．９［Ｍ＋３］$^{+}$。

【０７０４】

工程Ｃ．エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の４－［３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル］ピペリジン（１ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（５３４．８４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、３５４．２０μＬ、１当量）、およびK_2CO_3（８８５．２４ｍｇ、６．４１ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（０．５ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、収率３９．１９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．９［Ｍ＋３］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０７０５】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（５００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（７６８．８９ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（９１．４１ｍｇ、１２５．５２ｕｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2PO_4（１．５Ｍ、２．５１ｍＬ、３当量）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８００ｍｇ、６９６．５１ｕｍｏｌ、収率５５．４９％、純度７０％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０６】

工程Ｅ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イ

ルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（－２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３４２．８６ｍｇ、２９８．５１ｕｍｏｌ、純度７０％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１Ｍ、８９５．５２ｕＬ、３当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をｐＨ５に調整し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１９３．３１ｕｍｏｌ、収率６４．７６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０７】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（７０ｍｇ、９０．２１ｕｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３．３０ｍｇ、９０．２１ｕｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（３７．７３ｍｇ、９９．２３ｕｍｏｌ、１．１当量）およびＴＥＡ（２７．３９ｍｇ、２７０．６４ｕｍｏｌ、３７．６７ｕＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１２時間撹拌した。溶液を水（２ｍＬ）に注ぎ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５９．０４ｕｍｏｌ、収率６５．４５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【０７０８】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５９．０４ｕｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（ギ酸）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、１５分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－

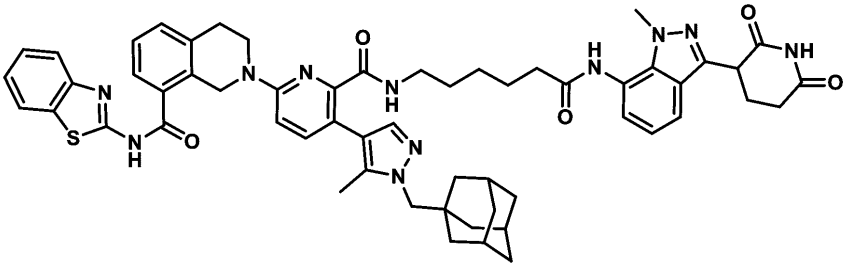
３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３５．４ｍｇ、３５．９３ｕｍｏｌ、収率６０．８６％、純度９７．４５％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９９－１２．６９（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．１１－９．７２（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０３－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，５Ｈ），１．４６－１．２５（ｍ，６Ｈ）

【０７０９】

実施例２．化合物１０８の調製



２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

【０７１０】

工程Ａ．メチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）エキサノエート

３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸（１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量．）およびメチル６－アミノヘキサノエート（５５１．４８ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、２当量．、ＨＣｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中で合わせた。この混合物に、ＨＡＴＵ（６９２．５８ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（５８８．５３ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、７９３．１７ｍＬ、３当量）を加えた。反応混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで水（３０ｍＬ）に滴加し、短時間撹拌し、濾過して固体を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、メチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサノエート（６９０ｍｇ、８１６．４２ｍｍｏｌ、収率５３．７９％）を得た。

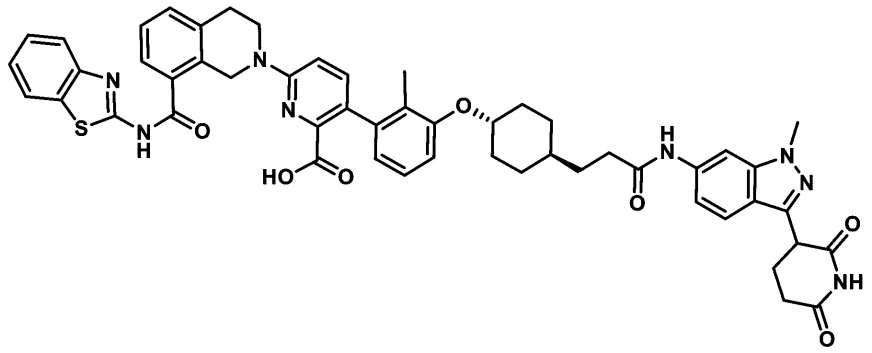
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１１】
工程Ｂ．６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸
ＴＨＦ（７ｍＬ）中のメチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサノエート（６７０ｍｇ、８５２．４２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（１Ｍ、２．５６ｍＬ、３当量）の水溶液を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物のｐＨを、ＨＣｌ水溶液（１Ｍ）を用いて６に調整した。得られた固体を短時間撹拌し、濾過して粗生成物を得、これをＭｅＣＮ（５ｍＬ）で２５℃にて０．５時間摩砕し、次いで濾過して、６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸（５５２．０７ｍｇ、６４２．２０ｍｍｏｌ、収率７５．３４％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．１０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，１０Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０８（ｍ，２Ｈ）。
【０７１２】
工程Ｃ．２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸（８０ｍｇ、１０３．６３ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＡＴＵ（４７．２８ｍｇ、１２４．３６ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（４０．１８ｍｇ、３１０．８９ｍｍｏｌ、５４．１５ｍＬ、３当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２９．４４ｍｇ、１１３．９９ｍｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌し、ＤＭＦ（１．５ｍＬ）で希釈し、次いで分取ＲＰ ＨＰＬＣ（水／ＡＣＮ、両方とも０．１％ＦＡ調節剤を含む）によって精製して、２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（２４．９４ｍｇ、２３．７３ｍｍｏｌ、収率２２．９０％、純度９６．３％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９４－１２．７６（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１

Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．４４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，４Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，１２Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０７１３】

実施例３．化合物１２５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７１４】

工程Ａ．エチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル４－ヒドロキシクロヘキサンカルボキシレート（１０ｇ、５８．０６ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１１．９５ｇ、６３．８７ｍｍｏｌ、１．１当量）、PPh_3（２４．３７ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１．６当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（１８．７９ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１８．０６ｍＬ、１．６当量）を０℃下で添加した。次いで、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、収率１８．１７％）を得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７１５】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のエチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（４８０．４９ｍｇ、１２．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃下で添加した。次い

で、得られた混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応物を、硫酸ナトリウムの飽和水溶液（１０ｍＬ）を添加することによりクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（２．９６ｇ、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，２Ｈ）。

【０７１６】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（３．０９ｇ、３９．５７ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ、４当量）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．５１ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ、１．７３ｍＬ、２当量）の溶液を窒素雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（２．９６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ、１当量）を、－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（６．０１ｇ、５９．３６ｍｍｏｌ、８．２６ｍＬ、６当量）を添加し、混合物を窒素雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３ｇ、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．６２－９．５９（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０１（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，４Ｈ）。

【０７１７】

工程Ｄ．エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレート

０℃でのＴＨＦ（３ｍＬ）中のＮａＨ（５６．５２ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の溶液に、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（３０１．７５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２６７．０４ｍＬ、２当量）を添加した。次いで、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（２００ｍｇ、６７２．９８ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液（５ｍＬ）を０℃で添加することによりクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製して、表題化合物（１４０ｍｇ、３６２．１２ｍｍｏｌ、収率５３．８１％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，５Ｈ）。

【０７１８】

工程Ｅ．エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート
ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１．６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）、ＰｔＯ２（９８．９２ｍｇ、４３５．６４ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、水素で３回パージした。混合物を水素雰囲気下（バルーン、約１５ｐｓｉ）で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（各々、０．１％のギ酸を有する水／アセトニトリル）によって精製した。純粋な生成物含有画分を合わせ、凍結乾燥して、エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（１．４ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、収率８７．０２％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－０．９７（ｍ，２Ｈ）。
【０７１９】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート
ジオキサン（２．５ｍＬ）中のエチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（２００ｍｇ、５４１．５８ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５４６．４０ｍｇ、７５８．２１ｍｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７８．８８ｍｇ、１０８．３２ｍｍｏｌ、０．２当量）、炭酸カリウムの水溶液（１．５Ｍ、５４１．５８ｍＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージした。混合物をマイクロ波加熱下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４４０ｍｇ、粗製物）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｓ，２Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。
【０７２０】
工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（

ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸
ＴＨＦ（１．２ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４４０ｍｇ、５６７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ一水和物（７１．４７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）に再溶解し、１Ｍ　ＨＣｌの水溶液を添加してｐＨを２に調整した。得られた固体を濾過し、減圧下で乾燥させて、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（３８０ｍｇ、５０８．７６ｍｍｏｌ、収率８９．６１％）を得た。

【０７２１】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（１２０ｍｇ、１６０．６６μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４５．６４ｍｇ、１７６．７３μｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（７３．３１ｍｇ、１９２．７９μｍｏｌ、１．２当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６２．２９ｍｇ、４８１．９８μｍｏｌ、８３．９５ｕＬ、３当量）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１ｍ×３）で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ）を白色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。

【０７２２】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１２１．５６μｍｏｌ、１当量）を４０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸

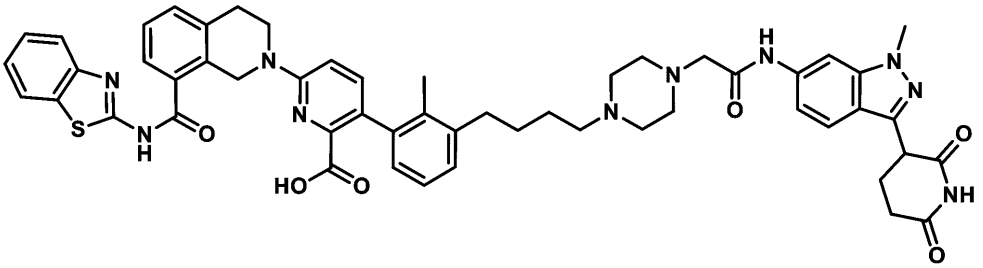
）－アセトニトリル］；Ｂ％：５６％～８６％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３５．７６ｍｇ、３７．６８μｍｏｌ、収率３１％、純度９８．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９４－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１０．８９－１０．８０（ｍ，１Ｈ），１０．０５（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．００（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５３－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，５Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．０７（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，２Ｈ）。

【０７２３】

実施例４．化合物１３０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチルーインダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソーエチル］ペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０７２４】

工程Ａ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イン－１－オール

１－ブロモ－３－ヨード－２－メチルベンゼン（５ｇ、１６．８４ｍｍｏｌ、１当量）、ブタ－３－イン－１－オール（１．７７ｇ、２５．２６ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ、１．５当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_{3}$）$_{4}$（７７８．３４ｍｇ、６７３．５６μｍｏｌ、０．０４当量）、ＣｕＩ（１２８．２８ｍｇ、６７３．５６μｍｏｌ、０．０４当量）およびＴＥＡ（４０ｍＬ）の混合物を脱気し、窒素で３回パージし、次いで混合物を窒素雰囲気下、９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～４／１）によって精製して、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イン－１－オール（３．６ｇ、１５．０６ｍｍｏｌ、収率８９．４％）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｓ，１Ｈ）。

【０７２５】

工程Ｂ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタン－１－オール

ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イン－１－オール（３．５ｇ、１４．６４ｍｍｏｌ、１当量）、PtO_2（３３２．３９ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、水素ガスで３回パージした後、水素雰囲気下、３０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタン－１－オールを得て、理論収率（４ｇ、粗製物）と仮定して、これを更に精製することなく使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，１Ｈ），３．６７－３．５７（ｍ，３Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．２９（ｓ，２Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０７２６】

工程Ｃ．１－ブロモ－３－（４－ブロモブチル）－２－メチル－ベンゼン

４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタン－１－オール（２．０ｇ，８．２３ｍｍｏｌ，１当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、PPh_3（２．３７ｇ，９．０５ｍｍｏｌ，１．１当量）およびCBr_4（４．０９ｇ，１２．３４ｍｍｏｌ，１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製して、１－ブロモ－３－（４－ブロモブチル）－２－メチル－ベンゼン（１．６ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、収率６３．６％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８６（ｍ，１Ｈ），３．３６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ）。

【０７２７】

工程Ｄ．エチル２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペラジン－１－イル］アセテート

１－ブロモ－３－（４－ブロモブチル）－２－メチル－ベンゼン（１．６ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、１当量）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の溶液に、エチル２－ピペラジン－１－イルアセテート（９００．４１ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（２．１７ｇ、１５．６８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０：１）によって精製して、エチル２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペラジン－１－イル］アセテート（１．６ｇ、４．０３ｍｍｏｌ、収率７７．０％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２８】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

ジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のエチル２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペラジン－１－イル］アセテート（３００ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（４６２．４７ｍｇ、０．７５５ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（３１３．０４ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、３当量）、および$Ad_2{}^nBuP$　Ｐｄ　Ｇ３（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３）（５４．９８ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ，０．１当量）の混合物を脱気し、窒素ガスで３回パージした。混合物を窒素雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲ

ルクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０：１）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２８０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、収率４６．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７２９】

工程Ｆ．２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］ピペラジン－１－イル］酢酸

ＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２５０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（７８．３９ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、６．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］ピペラジン－１－イル］酢酸を得（２００ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、収率８２．９％）、これを更に精製せずに使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３０】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

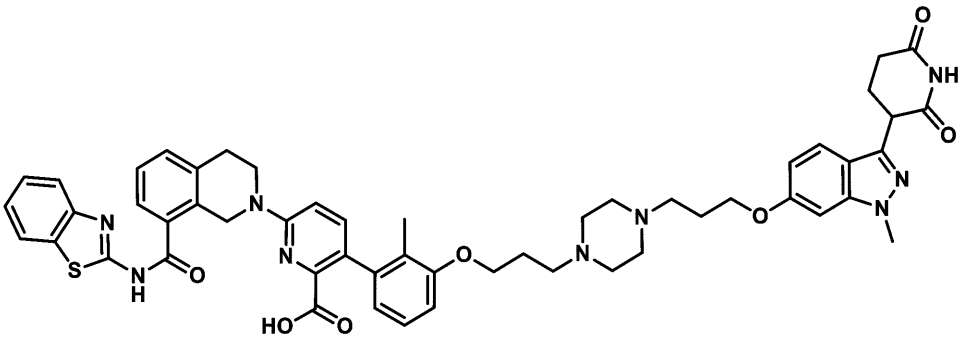
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］ピペラジン－１－イル］酢酸（７８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３８．２７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６．００ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＥＡ（３９ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌し、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸を得（１００ｍｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、収率９７．９％）、これを更に精製することなく使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．５［Ｍ＋２Ｈ］／２$^{+}$。

【０７３１】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］

－２－オキソーエチル］ペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取ＲＰ　ＨＰＬＣ（水／ＭｅＣＮ、両方とも０．１％ギ酸調整剤を含む）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２．８７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、収率１９．３％、純度９９．４％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５９．５［Ｍ＋Ｈ］＋；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，５Ｈ），３．１５（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．４１－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，４Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，４Ｈ）。
【０７３２】
実施例５．化合物１３３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【０７３３】
工程Ａ．（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン
３－ブロモ－２－メチルフェノール（２．００ｇ、１当量、１０．７ｍｍｏｌ）、（３－ブロモプロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３．３９ｇ、１．２５当量、１３．４ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（２．２２ｇ、１．５０当量、１６．０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中で合わせ、５０℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、油状物へと濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプ

タン／酢酸エチル勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、戻った（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３．４９ｇ、９．７１ｍｍｏｌ、収率９０．８％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３４】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン

（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．００ｇ、１当量、２．７８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１．２０ｇ、１．７当量、４．７３ｍｍｏｌ）、およびＰｄＣｌ$_{2}$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$付加物（２２７ｍｇ、０．１当量、２７８μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中で合わせた。酢酸カリウム（８１９ｍｇ、３当量、８．３５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチル、２５ｍＬの水および２５ｍＬのブラインで希釈した。層を分離し、有機層を更なる５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）で精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン（０．８６２ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、収率７６．２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０７。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３５】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリネート（６６２ｍｇ、１当量、１．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン（５７１ｍｇ、１．２当量、１．４０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）に溶解した。リン酸カリウム（７４５ｍｇ、２．３４ｍＬ、１．５モル、３当量、３．５１ｍｍｏｌ）およびＣａｔａＣｘｉｕｍ　Ｐｄ　Ｇ３（４２．６ｍｇ、０．０５当量、５８．５μｍｏｌ）を加えた。混合物をマイクロ波加熱下で１００℃で４０分間撹拌させる。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチル、２５ｍＬの水および２５ｍＬのブラインで希釈した。層を分離し、有機層をさらに５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、戻ったｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５３０ｍｇ、６９３μｍｏｌ、収率５９．２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３６】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＴＨＦ中１Ｎ溶液としてのＴＢＡＦ（２１７ｍｇ、８３１μＬ、１．０モル、１．２当量、８３１μｍｏｌ）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフ

ェニル）ピコリネート（５３０ｍｇ、１当量、６９３μｍｏｌ）をＴＨＦ（１０．０ｍＬ）中で合わせ、周囲温度で一晩混合した。追加分のＴＢＡＦ（２１７ｍｇ、８３１μＬ、１．０モル、１．２当量、８３１μｍｏｌ）を添加し、周囲温度で一晩再度混合させた。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチル、２５ｍＬの水および２５ｍＬのブラインで希釈した。層を分離し、有機層をさらに５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）で精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３２２ｍｇ、４９５μｍｏｌ、収率７１．４％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３７】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３２２ｍｇ、１当量、４９５μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。塩化チオニル（１１８ｍｇ、７２．２μＬ、２当量、９９０μｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で一晩混合させる。反応混合物を追加のＤＣＭおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）で精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１６３ｍｇ、２４４μｍｏｌ、収率４９．２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３８】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（１９５ｍｇ，２当量，７９９μｍｏｌ）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２００ｍｇ，１当量，４００μｍｏｌ）。ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１７．１ｍｇ、０．０５当量、２０．０μｍｏｌ）、続いてカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（５３．８ｍｇ、４８０μＬ、１．０モル、１．２当量、４８０μｍｏｌ）を添加し、周囲温度で４８時間混合させた。反応混合物を１２５ｍＬの酢酸エチル、２５ｍＬの水および２５ｍＬのブラインで希釈した。層を分離し、有機層をさらに５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（１０％のＮＨ$_{3}$のＭｅＯＨ中７Ｎ溶液を含有するヘプタン／酢酸エチル）によって精製した。生成物含有画分を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（１７０ｍｇ、２５６μｍｏｌ、収率６４．１％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３９】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１

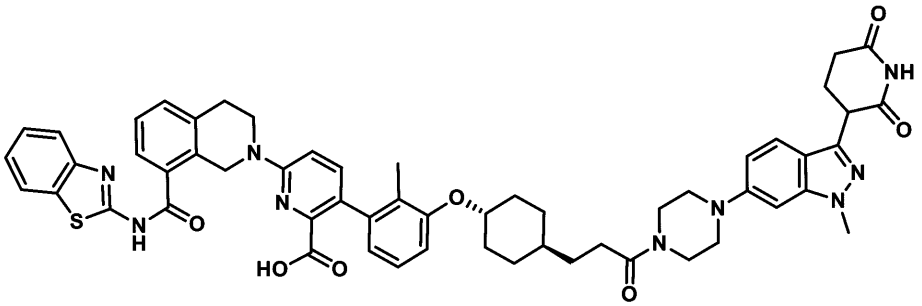
－カルボン酸
　ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（１７０ｍｇ、１当量、２５６μｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解した。パラジウム炭素（５４５ｍｇ、５％ｗｔ、１当量、２５６μｍｏｌ）を添加し、反応物を真空下で脱気した。水素雰囲気下、周囲温度で４８時間混合させる。反応物をセライトのパッドに通して濾過し、セライトを酢酸エチルですすぎ、反応物を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（７９．６ｍｇ、１６４μｍｏｌ、収率６４．０％）を得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０７４０】
　工程Ｈ．３－（１－メチル－６－（３－（ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン，２ＨＣｌ
　ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（７９．６ｍｇ、１当量、１６４μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。ジオキサン中のＨＣｌ（２３９ｍｇ、１．６４ｍＬ、４モル、４０．０当量、６．５６ｍｍｏｌ）を添加し、周囲温度下で一晩混合させた。物質を濃縮して、３－（１－メチル－６－（３－（ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、２ＨＣｌ（８５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０７４１】
　工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチルー１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート
　３－（１－メチル－６－（３－（ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、２．８当量、０．２１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５０ｍｇ、１当量、７５μｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（４８ｍｇ、６５μＬ、５当量、０．３７ｍｍｏｌ）を添加した。５０℃で一晩混合させる。追加量のＤＩＥＡ（最初に使用したのと同じ量）を加えた。６０℃で一晩混合を継続する。反応混合物をＲＰ　ＨＰＬＣ（水／ＭｅＣＮ、両方とも０．１％ギ酸調整剤を含む）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２ｍｇ、１２μｍｏｌ、収率１６％）を得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８．２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０７４２】
　工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチルー１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
　ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３

，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２ｍｇ、１当量、１２μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）およびＨＣｌのジオキサン中の混合物（０．２１ｇ、１．５ｍＬ、４．０モル濃度、５００当量、５．９ｍｍｏｌ）に溶解した。反応物を周囲温度で７２時間撹拌させた。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．５ｍｇ，１３．９μｍｏｌ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４３】

実施例６．化合物１３８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７４４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ピリジン（２ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（５０ｍｇ、６６．９４μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６．３０ｍｇ、８０．３４μｍｏｌ、１．２当量）、およびＥＤＣＩ（１６．０４ｍｇ、８３．６８μｍｏｌ、１．２当量）の溶液を、２５℃で３時間撹拌した。次いで混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次に進めた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

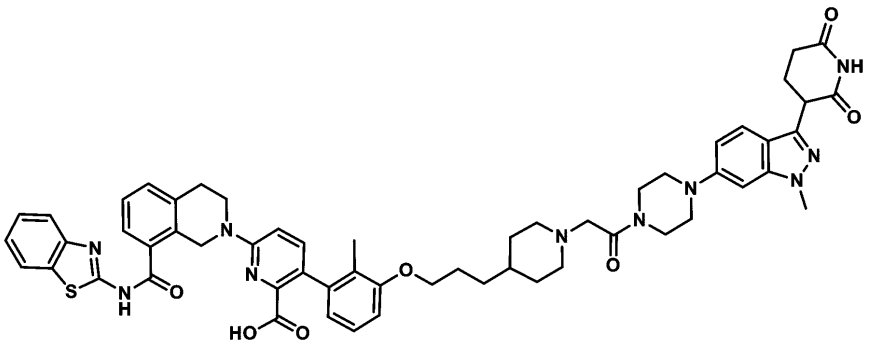
トリフルオロ酢酸（０．８ｍＬ）およびジクロロメタン（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５０ｍｇ、４７．３４μｍｏｌ、１当量）を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍｏｌ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：５５％～８５％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．２ｍｇ、１９．３μｍｏｌ、収率４０．７％、純度９５．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．８６－１２．８４（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．６５－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．３９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，２Ｈ）。

【０７４６】

実施例７．化合物１４２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペ

ラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７４７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル（酢酸７０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３４．３０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２９．５３ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＥＡ（１１．６６ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１５．７１ｕＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０×３ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートを黄色油状物として得（７５ｍｇ、６９．１０μｍｏｌ、収率７６％）、これを更に精製することなく次に進めた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ５４３．４［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４８】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６４．５０μｍｏｌ、１当量）のトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）およびジクロロメタン（２ｍＬ）中溶液に。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：３０％～６０％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２５．６４ｍｇ、２３．９３μｍｏｌ、収率３７％、純度９６％）を白色固体として得た。

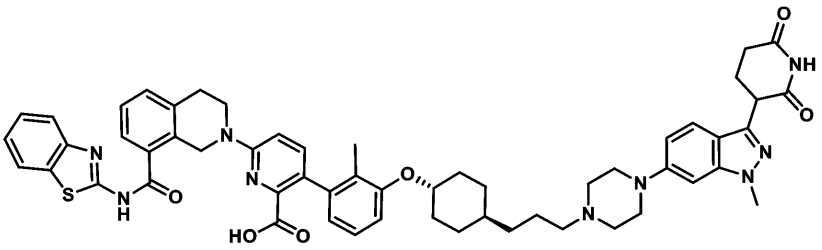
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：（１０２９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ７．８２－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．２１（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０

２（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．８２－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．５９（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），５．０２（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．８３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１００Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，２Ｈ）。

【０７４９】

実施例８．化合物１４８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７５０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＣＭ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１０９．４５μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４３．００ｍｇ、１３１．３４μｍｏｌ、１．２当量）、４Ａモレキュラーシーブ（１０９．４５μｍｏｌ、１当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６９．５９ｍｇ、３２８．３５μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を窒素雰囲気下、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．９４μｍｏｌ、収率８７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【０７５１】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－

（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

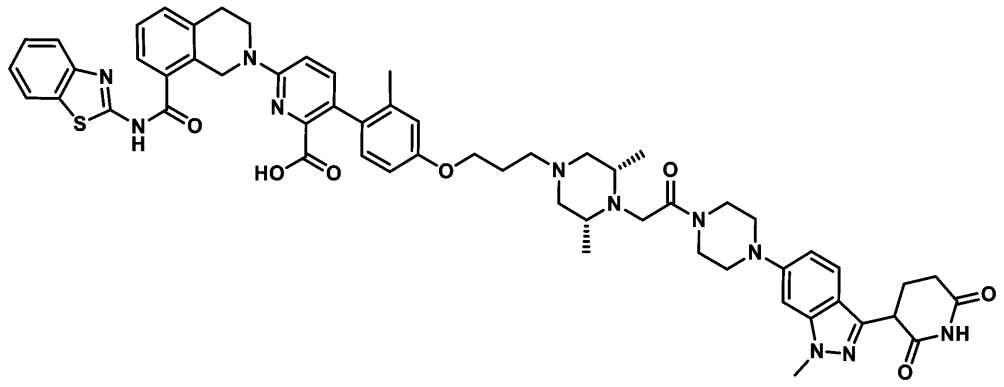
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７６．７５μｍｏｌ、１当量）のジクロロメタン（１ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中溶液を４０℃で撹拌した。３時間後、反応溶液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：３０％～６０％、０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（７０．５６ｍｇ、６６．３７μｍｏｌ、収率８６％、純度９２．７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１２．９５－１２．７９（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，５Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．９０－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，６Ｈ），１．１２－１．０４（ｍ，２Ｈ）。

【０７５２】

実施例９．化合物１５４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７５３】

工程Ａ．（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）

－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸
ＭｅＣＮ（１００ｍＬ）中のメチル２－ブロモアセテート（９．３５ｇ、５６．００ｍｍｏｌ、６．１９ｍＬ、１．５当量）、（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（８ｇ、３７．３３ｍｍｏｌ、１当量）、およびK_2CO_3（１５．４８ｇ、１１１．９９ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで６０℃で撹拌した。３時間後、反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（１０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、収率８９．２％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．１０－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７５４】
工程Ｂ．２－（（２Ｒ，６Ｓ－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート塩酸塩。
ジクロロメタン（８０ｍＬ）中の（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（１０ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ、１当量）およびジオキサン中４Ｍ ＨＣｌ（８３．２２ｍＬ、１０当量）の混合物を、N_2雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート塩酸塩（１２．２５ｇ、粗製物）を黄色固体として得て、これを更に精製することなく次に進めた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７５５】
工程Ｃ．１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン
ＭｅＣＮ（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチルフェノール（３ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１６．１９ｇ、８０．２０ｍｍｏｌ、８．１８ｍＬ、５当量）、およびK_2CO_3（６．６５ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、N_2雰囲気下７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２．５ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、収率５０．６％）を無色油状物として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ）。

【０７５６】
工程Ｄ．エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート
ジメチルホルムアミド（４０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２．３４ｇ、７．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、メチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート塩酸塩（１．５ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４．０９ｇ、３１．６８ｍｍｏｌ、５．５２ｍＬ、５当量）の混合物を、N_2雰囲気下、６０℃で１６時

間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×６）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％ジクロロメタン／ＭｅＯＨ）により精製して、エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（１．３ｇ、３．０４ｍｍｏｌ、収率４８％）を橙色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，１Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７５７】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（４００ｍｇ、９３５．９５μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６８７．９７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）ＡＰｄ　Ｇ３（６８．１６ｍｇ、９３．５９μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、１．８７ｍＬ、３当量）を１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波反応器内で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４１０ｍｇ、４７７．４６ｕｍｏｌ、収率５１％、純度９７％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．１２－１２．５５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７５８】

工程Ｆ．２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４００ｍｇ、４８０．１７ｕｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１００．７５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、４０℃で撹拌した。７時間後、反応混合物を減圧下で濃縮して、２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸（４００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７５９】

工程Ｇ．ｔｅｒｔブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５４．２４ｍｇ、１４９．０７μｍｏｌ、１．２当量）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－ジエチルアミン（４８．１７ｍｇ、３７２．６７μｍｏｌ、６４．９１μＬ、３当量）を２５℃で撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（５６．６８ｍｇ、１４９．０７ｕｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１１６．７μｍｏｌ、収率９３．９％）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６０】

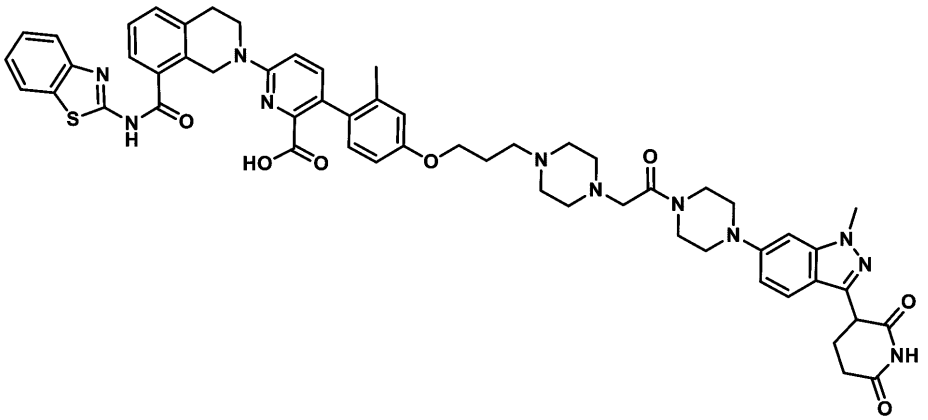
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

トリフルオロ酢酸（０．６ｍＬ）およびジクロロメタン（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１０７．６９μｍｏ、１当量）の混合物を、２５℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：２

５％～５５％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（８０．４ｍｇ、７３．８μｍｏｌ、収率６８．５％、純度９７．１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３８－１２．３８（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３１（ｍ，６Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，４Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｓ，６Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｓ，２Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，２Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【０７６１】

実施例１０．化合物１５３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７６２】

工程Ａ．１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１０．７９ｇ、５３．４７ｍｍｏｌ、５．４５ｍＬ、５当量）、およびK_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、７０℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１．５５ｇ、５．０３ｍｍｏｌ、収率４７．１％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１

Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）。

【０７６３】

工程Ｂ．エチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１．５ｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－（ピペラジン－１－イル）アセテート（８３８．７３ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１当量）、およびK_2CO_3（３．３７ｇ、２４．３５ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を６０℃で撹拌した。１４時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１．４４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、収率６７．４％、純度９１．０％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，３．６Ｈｚ，４Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，６Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７６４】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ジオキサン（４ｍＬ）中のエチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（（３Ｈ－インドール－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６１２．５５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１．００ｍＬ、１．５当量）の混合物に、ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（１４５．６５ｍｇ、２００．００μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。反応混合物をN_2で３回パージし、反応混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、反応溶液をH_2O（１０ｍＬ）と酢酸エチル（１０ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（３ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～９０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ）－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６９２ｍｇ、７３３．２７μｍｏｌ、収率７３．３％、純度８５．３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０１－１２．６４（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），４．０２－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，８Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２

Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）。

【０７６５】

工程Ｄ．２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３８０ｍｇ、４７２．０５μｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（１Ｍ、１．４２ｍＬ、３当量）を、２５℃で撹拌した。１３時間後、反応溶液を濃縮し、水（４ｍＬ）で希釈し、１Ｍ　ＨＣｌの添加によってｐＨを３に調整した。得られたスラリーを濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（３３３ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製せずに次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７６６】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１２０ｍｇ、１５４．４５μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（６４．６０ｍｇ、１６９．９０μｍｏｌ、１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミン（５９．９ｍｇ、４６３．４μｍｏｌ、８０．７μＬ、３当量）の混合物に、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５０．６ｍｇ、１５４．５μｍｏｌ、１当量）を添加した。反応溶液を２５℃で撹拌した。２時間後、反応溶液を水（２ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾過ケーキをジクロロメタンおよびメタノールに溶解し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２１５ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【０７６７】

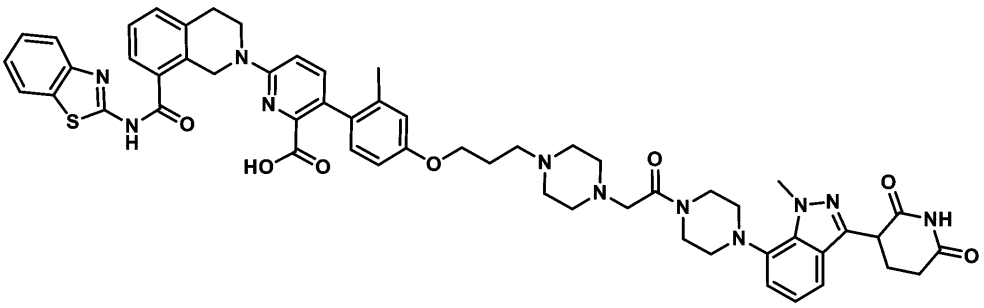
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）およびCH_2Cl_2（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオ

キソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２１５ｍｇ、１９７．９２μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で撹拌した。７０時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２２．５ｍｇ、２１．３μｍｏｌ、収率１０．８％、純度９７．４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，４Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，６Ｈ），３．７７－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．６２（ｓ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，６Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，２Ｈ）。

【０７６８】

実施例１１．化合物１５２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７６９】

工程Ａ．１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１０．７９ｇ、５３．４７ｍｍｏｌ、５．４５ｍＬ、５当量）、およびK_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、７０℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１．５５ｇ、５．０３ｍｍｏｌ、収率４７．１％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｍ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）。

【０７７０】

工程Ｂ．エチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート

ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１．５ｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－（ピペラジン－１－イル）アセテート（８３８．７３ｍｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１当量）、およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（３．３７ｇ、２４．３５ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を６０℃で撹拌した。１４時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１．４４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、収率６７．４％、純度９１．０％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），２．６２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，３．６Ｈｚ，４Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，６Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７７１】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ジオキサン（４ｍＬ）中のエチル２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（（３Ｈ－インドール－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６１２．５５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．５Ｍ、１．００ｍＬ、１．５当量）の混合物に、ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（１４５．６５ｍｇ、２００．００μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。反応混合物をＮ$_2$で３回パージした。反応混合物を８０℃で撹拌した。２時間後、反応溶液をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）と酢酸エチル（１０ｍＬ）との間で分配した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（３ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０～９０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ）－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６９２ｍｇ、７３３．２７μｍｏｌ、収率７３．３％、純度８５．３％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０１－１２．６４（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），４．０２－４．００（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，８Ｈ），２．

３３－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．８３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ）。

【０７７２】

工程Ｄ．２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３８０ｍｇ、４７２．０５ｕｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（１Ｍ、１．４２ｍＬ、３当量）を、２５℃で撹拌した。１３時間後、反応溶液を濃縮し、水（４ｍＬ）で希釈し、１Ｍ ＨＣｌの添加によってｐＨを３に調整した。得られたスラリーを濾過し、濾過ケーキを乾燥させて、２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（３３３ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製せずに次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７３】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１７０ｍｇ、２１８．８１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（９１．５２ｍｇ、２４０．６９ｕｍｏｌ、１．１当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミン（８４．８４ｍｇ、６５６．４２μｍｏｌ、１１４．３４μＬ、３当量）の混合物に、３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７１．６３ｍｇ、２１８．８１μｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５℃で撹拌した。１２時間後、反応溶液を水（５ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾過ケーキをジクロロメタン（４ｍＬ）およびＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２１３ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７７４】

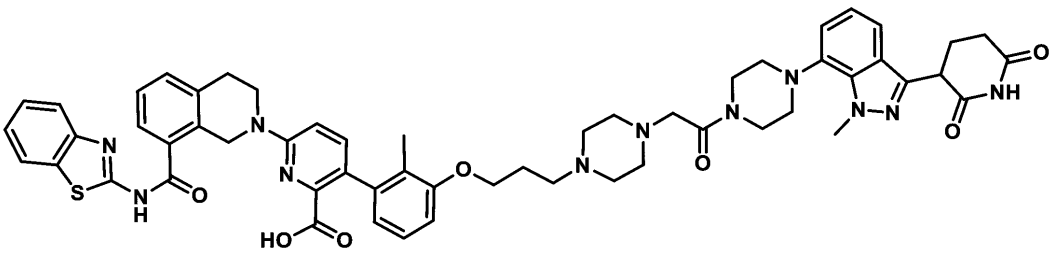
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

CH_2Cl_2（３ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノ

リン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、１８４．１１μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０℃で撹拌した。１８時間後、反応溶液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６４．５ｍｇ、５５．１６μｍｏｌ、収率３０．０％、純度８８．１％）を緑色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９６－１０．８３（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，５Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．５７－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｓ，４Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７３－２．６５（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，５Ｈ）。

【０７７５】

実施例１２．化合物１５１の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７７６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５０．５６ｍｇ、１３９．０μｍｏｌ、１．２０当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミン（４４．９ｍｇ、３４７．５μｍｏｌ、６０．５３μＬ、３．００当量）、ＨＯＢｔ（２０．４ｍｇ、１５０．６μｍｏｌ、１．３０当量）、ＥＤＣＩ（２８．９ｍｇ、１５０．６μｍ

ｏｌ、１．３０当量）、および２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（９０ｍｇ、１１５．８μｍｏｌ、１．００当量）を加えた。反応溶液を２５℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１０ｍｇ、１０１．３μｍｏｌ、収率８７．４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

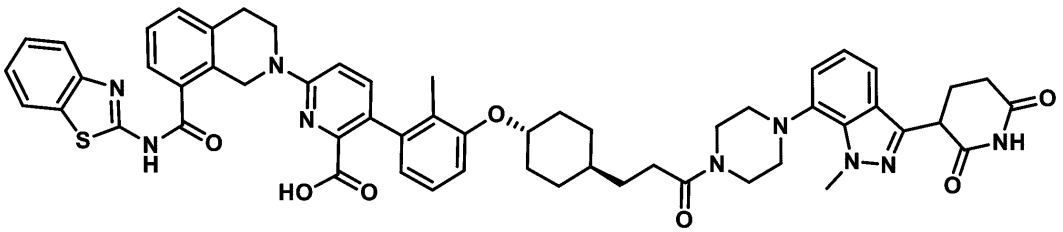
【０７７７】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ジクロロメタン（１ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１０ｍｇ、１０１．３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、４０℃で撹拌した。１２時間後、反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－ＭｅＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２２．８ｍｇ、２１．１μｍｏｌ、収率２０．８％、純度９９．３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，７Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，８Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．９５－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），２．３６－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）。

【０７７８】

実施例１３．化合物１４６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７７９】

工程Ａ．エチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（１０ｇ、５８．０６ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１１．９５ｇ、６３．８７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびＰＰｈ$_3$（２４．３７ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１．６当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（１８．７９ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１８．０６ｍＬ、１．６当量）をＮ２下で０℃で添加した。次いで、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製して、表題化合物（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、収率１８．１７％）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０７８０】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のエチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（４８０．４９ｍｇ、１２．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃下で添加した。次いで、得られた混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応を、硫酸ナトリウムの飽和水溶液（１０ｍＬ）を添加することによりクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物（２．９６ｇ、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，２Ｈ）。

【０７８１】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（３．０９ｇ、３９．５７ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ、４当量）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の塩化オキサリル（２．５１ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ、１．７３ｍＬ、２当量）の溶液を窒素雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－

７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（２．９６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ、１当量）を、－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（６．０１ｇ、５９．３６ｍｍｏｌ、８．２６ｍＬ、６当量）を添加し、混合物を窒素雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＤＣＭ１０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３ｇ、粗製物）を得、これを更に精製することなく使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ９．６２－９．５９（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０１（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，４Ｈ）。

【０７８２】

工程Ｄ．エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレート

０℃でのＴＨＦ（３ｍＬ）中のＮａＨ（５６．５２ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の溶液に、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（３０１．７５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２６７．０４ｍＬ、２当量）を添加した。次いで、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（２００ｍｇ、６７２．９８ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を、塩化アンモニウムの飽和水溶液（５ｍＬ）を０℃で添加することによりクエンチした後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製して、エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレート（１４０ｍｇ、３６２．１２ｍｍｏｌ、収率５３．８１％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，５Ｈ）。

【０７８３】

工程Ｅ．エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１．６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）、ＰｔＯ２（９８．９２ｍｇ、４３５．６４ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、水素で３回パージした。混合物を水素雰囲気下（バルーン、約１５ｐｓｉ）で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取ＲＰ－ＨＰＬＣ（各々、０．１％のギ酸を有する水／アセトニトリル）によって精製した。純粋な生成物含有画分を合わせ、凍結乾燥して、エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（１．４ｇ、３．７９ｍｍｏｌ、収率８７．０２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

，１．１１－０．９７（ｍ，２Ｈ）。
【０７８４】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート
ジオキサン（２．５ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチルーフェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（２００ｍｇ、５４１．５８ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５４６．４０ｍｇ、７５８．２１ｍｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７８．８８ｍｇ、１０８．３２ｍｍｏｌ、０．２当量）、および炭酸カリウムの水溶液（１．５Ｍ、５４１．５８ｍＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、窒素で３回パージした。混合物をマイクロ波加熱下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／石油エーテル勾配）によって精製して、表題化合物（４４０ｍｇ、粗製物）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｓ，２Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。
【０７８５】
工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸
ＴＨＦ（１．２ｍＬ）および水（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４４０ｍｇ、５６７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ一水和物（７１．４７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、水（２０ｍＬ）に再溶解し、１Ｍ　ＨＣｌの水溶液を添加してｐＨを２に調整した。得られた固体を濾過し、減圧下で乾燥させて、表題化合物（３８０ｍｇ、５０８．７６ｍｍｏｌ、収率８９．６１％）を得た。
【０７８６】
工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート
ピリジン（１ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－

イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（１００ｍｇ、１３３．８８ｕｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．２１ｍｇ、１４７．２７ｕｍｏｌ、１．１．１当量）、およびＥＤＣＩ（３２．０８ｍｇ、１６７．３５μｍｏｌ、１．２５当量）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル３ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次に進めた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

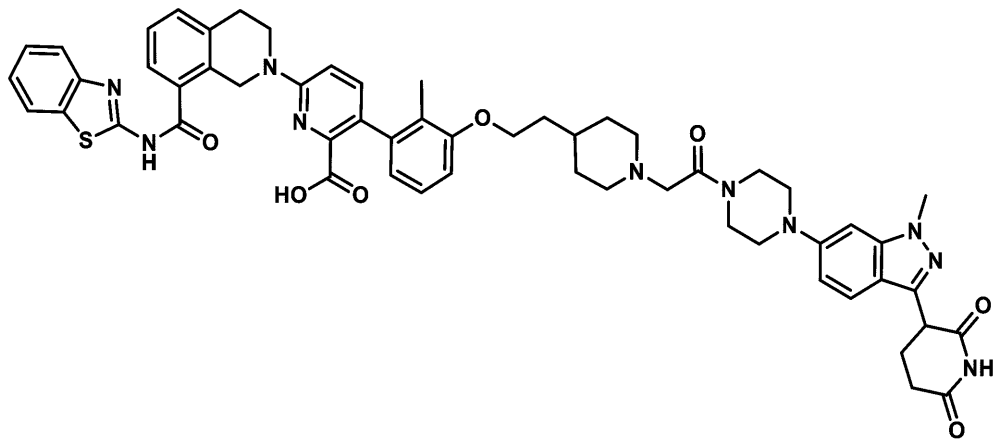
【０７８７】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）およびジクロロメタン（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９４．６７μｍｏｌ、１当量）を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－ＭｅＣＮ］；６３％～９３％、１５分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３１．１ｍｇ、２８．２ｕｍｏｌ、収率２９．８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９５－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１２．７５－１２．４２（ｍ，１Ｈ），１０．９４－１０．８５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．１１－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．８１（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．２１－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．１４－１．０３（ｍ，２Ｈ）。

【０７８８】

実施例１４．化合物１４３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７８９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ジオキサン（４ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３００ｍｇ、４８９．８μｍｏｌ、１．００当量）、エチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（２０７．０ｍｇ、５３８．７μｍｏｌ、１．１０当量）、ｃａｔａＣＸｉｕｍＰｄ　Ｇ３（３５．７ｍｇ、４９．０μｍｏｌ、０．１０当量）、およびＫＦ（８５．３７ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、３４．４μＬ、３．００当量）の混合物を、N_2雰囲気下、１００℃で撹拌した。１時間後、反応溶液を濃縮し、分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、Ｒｆ＝０．１２）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６０ｍｇ、４５５．７μｍｏｌ、収率９３．１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９０】

工程Ｂ．２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６０ｍｇ、４５５．７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５７．４ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を２５℃で撹拌した。１２時間後、反応溶液を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層

をブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄し、$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］ｄチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－（メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（３００ｍｇ、３９３．７４ｕｍｏｌ、収率８６．４％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９１】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１３１．３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピル－Ｎ－エチルアミン（５０．９ｍｇ、３９３．７μｍｏｌ、６８．６μＬ、３．００当量）、ＨＡＴＵ（５９．９ｍｇ、１５７．５μｍｏｌ、１．２０当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５２．５ｍｇ、１４４．４μｍｏｌ、１．１０当量）を添加した。反応溶液を２５℃で撹拌した。１時間後、反応溶液を水（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１２．０１ｕｍｏｌ、収率８５．３５％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７９２】

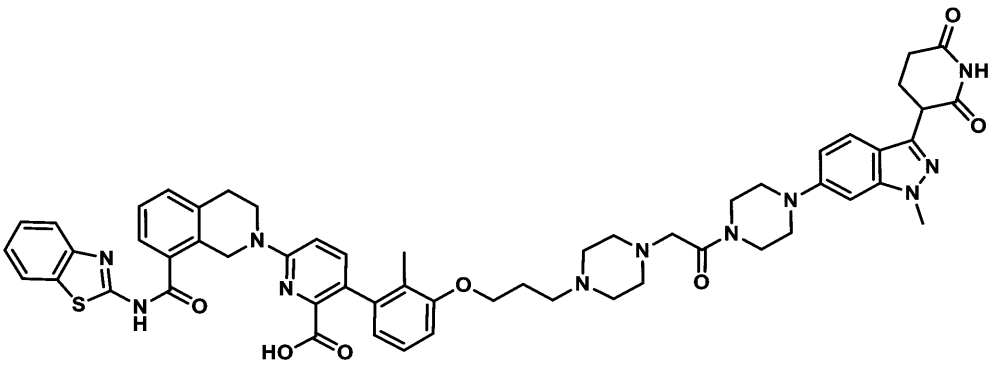
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１２．０１μｍｏｌ、１．００当量．）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１２０．６当量）を添加した。反応混合物を４０℃で撹拌した。１時間後、反応溶液を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ^{18}１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチ

ル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．１ｍｇ、２２．２μｍｏｌ、収率１９．８％、純度９７．８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７５（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．２６－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，２Ｈ）

【０７９３】

実施例１５．化合物１４０の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０７９４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

１，４－ジオキサン（６ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．６ｍＬ）中のエチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（２０１．５ｍｇ、５０４．６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ｐｄ　Ｇ３（３６．７５ｍｇ、５０．５μｍｏｌ、０．１０当量）、ＫＦ（８７．９５ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ、３５．４６μＬ、３．００当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（（３Ｈ－インドール－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３００ｍｇ、５０４．６２μｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を窒素雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１、Ｒｆ＝０．４）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２

－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２７３．２９μｍｏｌ、収率５４．２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９５】

工程Ｂ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２７３．２９μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１９．６ｍｇ、８１９．８８μｍｏｌ、３．００当量）およびH_2O（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を２５℃で撹拌した。１２時間後、反応溶液をクエン酸水溶液でｐＨ＝３に酸性化し、濾過し、濃縮して、２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１７５ｍｇ、２２５．２μｍｏｌ、収率８２．４％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９６】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（４１．２１ｍｇ、１１３．２７μｍｏｌ、１．１０当量）および２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、１０２．９７μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルーＮ－エチルアミン（３９．９ｍｇ、３０８．９μｍｏｌ、５３．８０μＬ、３．００当量）およびＨＡＴＵ（５８．７ｍｇ、１５４．５μｍｏｌ、１．５０当量）を加えた。反応溶液を２５℃で撹拌した。１時間後、反応溶液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１０ｍｇ、１０１．２６μｍｏｌ、収率９８．３％）を黄色固体として得て、これを更に精製せずに次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７９７】

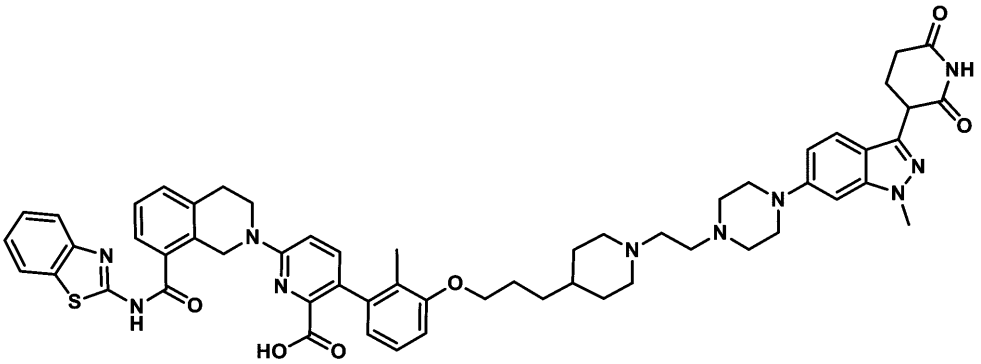
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（

３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１０ｍｇ、１０１．３μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．９９ｇ、１７．４８ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ、１７２．６１当量）を加えた。反応溶液を４０℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１０分）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２２．１ｍｇ、２０．０μｍｏｌ、収率１９．７％、純度９７．３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９０－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２６（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．１８（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４４（ｍ，８Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８６（ｍ，２Ｈ）。

【０７９８】

実施例１６．化合物２２０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０７９９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸

ＭｅＣＮ（４ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６４ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（２．２２ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で撹拌した。２時間後、反

応溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、収率９９．８％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝２．４，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，１２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）

【０８００】

工程Ｂ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌ中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で撹拌した。１時間後、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．６ｇ、５．１２ｍｍｏｌ、収率９６．０５％）を白色の固体として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝２．４，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，１２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）。

【０８０１】

工程Ｃ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン

ＭｅＣＮ（５ｍＬ）中の４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．５ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）および２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（９４６．７１ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、７２２．６８ｕＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．９９ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびヨウ化カリウム（７９７．４６ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（SiO_2、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝１／０～２０／１）によって精製して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（１．７ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、収率８２．６％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８０２】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（８００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．１４ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３６．００ｍｇ、１８６．７４ｕｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、３．７３ｍＬ、３当量）の

ジオキサン（５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。次いで、反応混合物をマイクロ波反応器中１００℃で撹拌した。１時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝１／０～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、１．７２ｍｍｏｌ、収率９１．９９％、純度９５．５２％）を黄色の油状物として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．８１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，９Ｈ），１．２４－１．２０（ｍ，６Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。

【０８０３】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

ギ酸（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１１９．８９ｕｍｏｌ、１当量）の溶液を、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸塩酸塩（７０ｍｇ、９９．５ｕｍｏｌ、収率８３％）を暗緑色の油状物として得、これを更に精製することなく次に進めた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８０４】

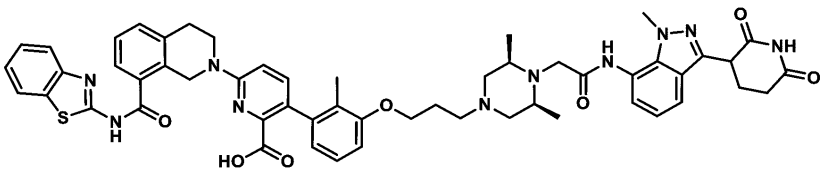
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

イソプロパノール（１．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８３．７２ｍｇ、２５５．７４μｍｏｌ、０．９当量およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１８０．６７ｍｇ、８５２．４６μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２８４．１５μｍｏｌ、１．０当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、混合物を２５℃に温め、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０ｕｍ；移動相：［水（１％のギ酸）－アセトニトリル］；Ｂ％：２０％～５０％、８分）によって精製して、６－［８－（１，３－ベ

ンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３４．９ｍｇ、３２．８ｕｍｏｌ、収率１１．５％、純度９９．６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．２６（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８９（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．７８（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，４Ｈ），３．９１－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．０３－３．９５（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．２１－０．９４（ｍ，２Ｈ）。

【０８０５】

実施例１７．化合物１１７ａの調製



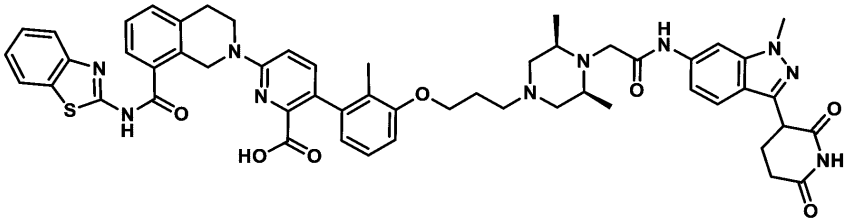
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８０６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３２．０８ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（４７．２３ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１６．０６ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、２１．６４μＬ、１当量）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物を、６０℃で１２時間撹拌した。次いで、Ｈ$_{2}$Ｏ（２０ｍＬ）を反応混合物に滴加し、これを濾過して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、８６

．１μｍｏｌ、収率６９．３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．４［Ｍ／２＋Ｈ］＋
【０８０７】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３．５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、８６．１０μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０°Ｃで４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、１７．８μｍｏｌ、収率２０．６％、純度８８％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８９．３［Ｍ＋Ｈ］＋
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９６（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．２０－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，３Ｈ），４．０６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，１Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．６９（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，７Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。
【０８０８】
実施例１８．化合物１１６ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【０８０９】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

アセトン（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，３－ジブロモプロパン（５．１８ｇ、２５．６６ｍｍｏｌ、２．６２ｍＬ、２．４当量）およびK_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）を加え、混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、化合物１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（１．６ｇ、５．２ｍｍｏｌ、収率４８．６％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）

【０８１０】

工程Ｂ．（３Ｓ，５Ｒ）－１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジンの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（１．６ｇ、５．１９ｍｍｏｌ、１当量）、（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジン（５９３．１７ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１．４４ｇ、１０．３９ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を６０°Ｃで１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物（３Ｓ，５Ｒ）－１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン（１．７５ｇ、５．１ｍｍｏｌ、収率９８．７％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８１１】

工程Ｃ．エチル２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の（３Ｓ，５Ｒ）－１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン（１．７５ｇ、５．１３ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（８５６．３３ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、５６７．１０μＬ、１当量）、K_2CO_3（１．４２ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、２．０当量）、ＫＩ（８５１．２０ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０／１）によって精製して、化合物エチル２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（２．０ｇ、４．７ｍｍｏｌ、収率９１．３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８１２】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製

手順
エチル２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（２００ｍｇ、４６７．９７μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２８６．６６ｍｇ、４６７．９７μｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１２９．３６ｍｇ、９３５．９５μｍｏｌ、２．０当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ Ｇ３（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ Ｇ３）（３４．０８ｍｇ、４６．８０μｍｏｌ、０．１当量）、をジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７２ｍｇ、２０６．４μｍｏｌ、収率４４．１％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８１３】
工程Ｅ．２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７０ｍｇ、３２４．１１μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（８１．６１ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。混合物のｐＨを２～３に調整し、次いでＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、化合物２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（２６０ｍｇ、３２２．９μｍｏｌ、収率９９．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８１４】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（３ｍＬ）の２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３２．０８ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、Ｈ

ＡＴＵ（４７．２３ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１６．０６ｍｇ、１２４．２２μｍｏｌ、２１．６４μＬ、１．０当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。H_2O（２０ｍＬ）を反応混合物に滴加した。次いで、混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０５．２μｍｏｌ、収率８４．７％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．３．３［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【０８１５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

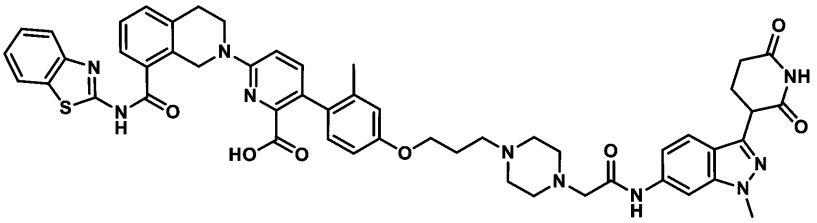
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０５．２４μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０．３ｍｇ、４９．２μｍｏｌ、収率４６．８％、純度９６．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９８－３．８５（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，７Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８１６】

実施例１９．化合物１１９の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８１７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（９ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチル－フェノール（３８２．７５ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１当量）、PPh_3（６９７．７７ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでＤＩＡＤ（４９６．５６ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、４７７．４６μＬ、１．２当量）を０℃で滴加した。混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５×３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－カルボン酸（４５０ｍｇ、８７０．９μｍｏｌ、収率４２．５％、純度８０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．５５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【０８１８】

工程Ｂ．１－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジンの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル）ピペラジン－１－カルボン酸（４５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４．５０ｍＬ、１６．５３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物１－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン（４００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８１９】

工程Ｃ．エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

CH_3CN（３ｍＬ）中の１－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン（３５０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、K_2CO_3（４１４．９８ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（１６７．１５ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１１０．６９μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製して、化合物エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテート（２３０ｍｇ、５１８．３μｍｏｌ、収率５１．７％、純度９０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８２０】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２６０ｍｇ、４２４．４６μｍｏｌ、１当量）、エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテート（２２５．９９ｍｇ、５０９．３５μｍｏｌ、純度９０％、１．２当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、８４８．９２μＬ、３当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（３０．９１ｍｇ、４２．４５μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を０．６ｍＬのＨ$_2$Ｏで希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～９％ジクロロメタン／メタノールの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２０ｍｇ、２１８．６μｍｏｌ、収率５１．５％、純度８０％）を黄色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．３８－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３２－７．２９（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄｄ，Ｊ＝３．２，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０７（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．５７（ｍ，１２Ｈ），２．３６（ｓ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．１８（ｓ，９Ｈ）

【０８２１】

工程Ｅ．２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２０ｍｇ、２１８．６４μｍｏｌ、純度８０％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１５．７１ｍｇ、６５５．９１μｍｏｌ、３当量）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過した。固体を酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（１６０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

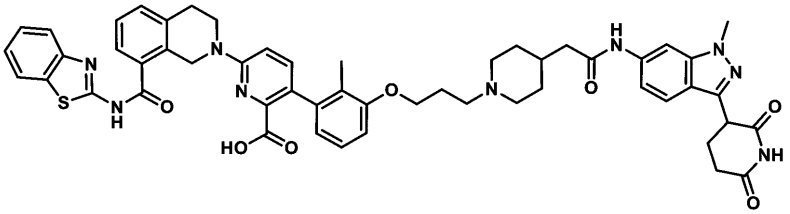
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８２２】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、１０２．９７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４６．９８ｍｇ、１２３．５６μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（３９．９２ｍｇ、３０８．９０μｍｏｌ、５３．８０μＬ、３当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．９１ｍｇ、１２３．５６μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）の添加によってクエンチした。反応混合物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄した。固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０８２３】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチルピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、８８．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、５００．００μＬ、７６．３２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２．５ｍｇ、１２．２μｍｏｌ、収率１３．８％、純度９４．３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．６１－３．

５６（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．９７－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，４Ｈ），１．８９－１．８４（ｍ，２Ｈ）。

【０８２４】

実施例２０．化合物１２０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８２５】

工程Ａ．エチル２－［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］アセテートの調製手順

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（８００ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－（４－ピペリジル）アセテート（４４４．７６ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（７１７．９３ｍｇ、５．１９ｍｍｏｌ、２．０当量）の混合物、次いで混合物を５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してCH_3CNを除去し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０／１）によって精製して、化合物エチル２－［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］アセテート（６５０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率６２．８％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８２６】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソーエチル）－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（４３０．５８ｍｇ、７０２．９３μｍｏｌ、０．７当量）、K_2CO_3（２７７．５７ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、２．０当量）およびAd_2nBuP　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（７３．１３ｍｇ、１００．４２μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（５ｍＬ）

およびH$_2$O（２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（中性条件）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３００ｍｇ、３７３．１μｍｏｌ、収率３７．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８２７】

工程Ｃ．２－［１－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）およびH$_2$O（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３００ｍｇ、３７３．１μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H$_2$O（９３．９４ｍｇ２．２４ｍｍｏｌ、６当量）の混合物を、２５ºＣ１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、次いでＨＣｌ（３Ｍ）でｐＨを２～３に調整した。次いで混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物２－［１－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－ピペリジル］酢酸（２８０ｍｇ、３６０．８μｍｏｌ、収率９６．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８２８】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（５ｍＬ）の２－［１－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２８．８７μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３３．２８ｍｇ、１２８．８７μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（４９．００ｍｇ、１２８．８７μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（１６．６６ｍｇ、１２８．８７μｍｏｌ、２２．４５μＬ、１当量）の混合物を、２５ºＣで２時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬで希釈し、濾過して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９８．４μｍｏｌ、収率７６．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．３［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$

【０８２９】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（

２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

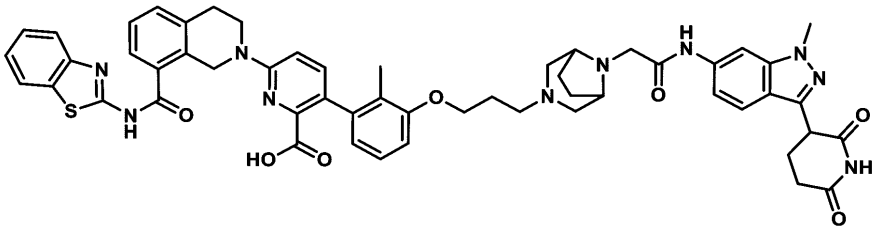
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９８．４０μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３５．１ｍｇ、３４．８μｍｏｌ、収率３５．３％、純度９５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，２Ｈ）。

【０８３０】

実施例２１．化合物１２７の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８３１】

工程Ａ．（１Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１ｇ、３．２５ｍｍｏｌ、１当量）および（１Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル

３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．３８ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、２当量）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．２６ｇ、９．７４ｍｍｏｌ、１．７０ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物（１Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．５ｇ、３．４ｍｍｏｌ、収率５０．０％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３２】

工程Ｂ．（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタンの調製手順

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．５ｇ、３．４１ｍｍｏｌ、１当量）、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ、１１．７２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、化合物（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン（２ｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３３】

工程Ｃ．エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（３０ｍＬ）中の（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン（１ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（９８４．４７ｍｇ、５．９０ｍｍｏｌ、６５１．９７μＬ、２当量）およびＤＩＥＡ（１．１４ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬ×３で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを用いる）によって精製して、化合物エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロピ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（８００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、収率６２．５％、純度９８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８３４】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

エチル２－（（１Ｒ，５Ｓ－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（１５０ｍｇ、３５２．６４μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２１６．０１ｍｇ、３５２．６４μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、７０５．２９μＬ、３当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（

登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（２５．６８ｍｇ、３５．２６μｍｏｌ、０．１当量）を、１，４－ジオキサン（３．５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波下、１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を水２０ｍＬで希釈し、ＤＣＭ２５ｍＬ×３で抽出した。合わせた有機層をブライン１５ｍＬ×３で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をｐｒｅｐ－ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１９０ｍｇ、２２５．８４μｍｏｌ、収率６４．０４％、純度９８．７８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３５】

工程Ｅ．２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル］ピコリネート（１９０ｍｇ、２２８．６３μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２８．７８ｍｇ、６８５．８９μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、化合物２－（（１ｒ，５ｒ）－３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１８６．８μｍｏｌ、収率８１．７％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３６】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２４．５４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（４８．２９ｍｇ、３７３．６１μｍｏｌ、６５．０７ｕＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（５６．８２ｍｇ、１４９．４４μｍｏｌ、１．２当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．３８ｍｇ、１３６．９９μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残

渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１、R_f＝０．５）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１５．０μｍｏｌ、収率９２．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８３７】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

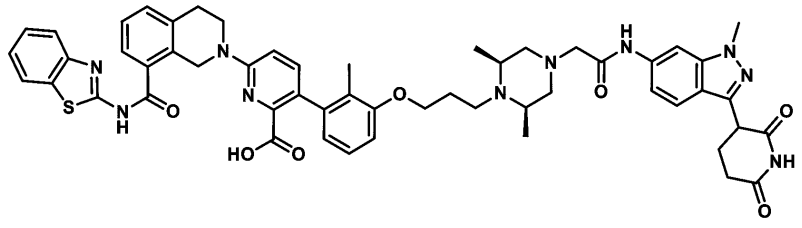
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．８６μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．６ｍｇ、２８．９μｍｏｌ、収率３０．１％、純度９９．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４．３［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．９３（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．９１（ｍ，４Ｈ），３．２０（ｓ，４Ｈ），３．１２（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６８（ｍ，２Ｈ）。

【０８３８】

実施例２２．化合物１３１ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８３９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－（３－ヨードプロピル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

CH_3CN（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（２．０ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，３－ジヨードプロパン（２．７６ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ、１当量）およびK_2CO_3（１．２９ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－（３－ヨードプロピル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１．０ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、収率２８．０％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝５．２３－５．０７（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８１－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．２８（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，６Ｈ）。

【０８４０】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

CH_3CN（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－（３－ヨードプロピル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．０８ｇ、７．８５ｍｍｏｌ、３当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（４８９．２６ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０／１）により精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸（５４０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、収率４６．７％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８４１】

工程Ｃ．（２Ｒ，６Ｓ）－１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジンの調製手順

ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（３Ｍ、１．１３ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＥｔＯＡｃを除去し、粗生成物（２Ｒ，６Ｓ）－１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン（４２０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、収率９８．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８４２】

工程Ｄ．エチル２－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の（２Ｒ，６Ｓ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチル－

フェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチル－ピペラジン（４２０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（５１０．２５ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（２０５．５２ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１３６．１０μＬ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～１０／１）によって精製して、化合物エチル２－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（３５０ｍｇ、８１８．９μｍｏｌ、収率６６．５％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８４３】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込まれたエチル２－［（３Ｒ，５Ｓ４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（２５０ｍｇ，５８４．９７μｍｏｌ，１当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（３Ｈ－インドール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（３４７．７７ｍｇ，５８４．９７μｍｏｌ，１当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3ＣａＴａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（４２．６０ｍｇ，５８．５０μｍｏｌ，０．１当量．）、およびK_2CO_3（２４２．５４ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。反応混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１２０．０４μｍｏｌ、収率２０．５２％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．２３（ｓ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．７３－６．６４（ｍ，２Ｈ），５．０４－４．８９（ｍ，２Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０６－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．１６（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．３０（ｓ，６Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）。

【０８４４】

工程Ｆ．２－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エ

チル）－２．６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１２０．０４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５０．４ｍｇ、１２．００μｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。得られた残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝３～４に調整した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ１０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物２－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（８４ｍｇ、１０４．３μｍｏｌ、収率８６．９％、純度１００％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８４５】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（８４ｍｇ、１０４．３５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６．９５ｍｇ、１０４．３５μｍｏｌ、１当量．）、ＨＡＴＵ（３９．６８ｍｇ、１０４．３５μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（１３．４９ｍｇ、１０４．３５μｍｏｌ、１８．１８μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた抽出物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、６７．３μｍｏｌ、収率６４．５％、純度８８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．２［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【０８４６】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２．６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、６６．９７μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物

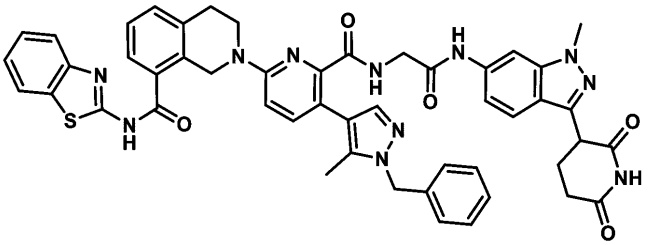
を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４１．２ｍｇ、３９．６μｍｏｌ、収率５９．２％、純度９４．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．９０－９．８５（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．０３－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６４（ｄｔ，Ｊ＝５．６，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．９０（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，６Ｈ）。

【０８４７】

実施例２３．化合物１３５の調製



Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－［５－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）－６－［［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソエチル］カルバモイル］－２－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド

【０８４８】

工程Ａ．１－ベンジル－４－ヨード－ピラゾールの調製手順

ブロモメチルベンゼン（１３．６ｇ、７９．６ｍｍｏｌ、９．４５ｍＬ、１．０５当量）および４－ヨード－１Ｈ－ピラゾール（１４．７ｇ、７５．８ｍｍｏｌ、１当量）のアセトン（２００ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（２６．２ｇ、１８９ｍｍｏｌ、２．５当量）を添加した。混合物を７０℃で４時間撹拌した。完了後、反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。１－ベンジル－４－ヨード－ピラゾール（２０．４ｇ、６８．２ｍｍｏｌ、収率９０．０％、純度９５％）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3Cl）δ＝７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．２２－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７５Ｈｚ，２Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ）

【０８４９】

工程Ｂ．１－ベンジル－４－ヨード－５－メチル－ピラゾールの調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－ベンジル－４－ヨード－ピラゾール（１０．０ｇ、３５．２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、２１．１ｍＬ、１．２当量）を－７０℃で添加し、次いで混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。ＭｅＩ（５．５０ｇ、３８．７ｍｍｏｌ、２．４１ｍＬ、１．１当量）を－７０℃で滴加した。次いで、混合物を２５℃で５時間撹拌した。完了後、反応物をNH_4Clの飽和溶液（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－ベンジル－４－ヨード－５－メチル－ピラゾール（９．６ｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５０】

工程Ｃ．１－ベンジル－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾールの調製手順

CH_3CN（１００ｍＬ）中の１－ベンジル－４－ヨード－５－メチル－ピラゾール（８．５０ｇ、２８．５ｍｍｏｌ、１当量）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１４．６ｇ、１１４ｍｍｏｌ、１６．６ｍＬ、４当量）の溶液に、ＴＥＡ（１１．５ｇ、１１４ｍｍｏｌ、１５．９ｍＬ、４当量）およびシクロペンチル（ジフェニル）ホスファン；ジクロロメタン；ジクロロパラジウム；鉄（２．３３ｇ、２．８５ｍｍｏｌ、０．１当量）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で８０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、水（１００ｍＬ）と酢酸エチル（２００ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で洗浄し、（Na_2SO_4）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、１－ベンジル－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（７．００ｇ、２１．１ｍｍｏｌ、収率７４．１％、純度９０％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．６７（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），５．２２（ｓ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．１５－１．２３（ｍ，１２Ｈ）

【０８５１】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中の１－ベンジル－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（５７１ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１．３当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸（８３３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２１５ｍｇ、２９５μｍｏｌ、０．２当量）およびK_2CO_3（６１１ｍｇ、４．４２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水（３０ｍＬ）と酢酸エチル（３０ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のメタノール／ジクロロメタンエーテルの溶離液）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸（０．９ｇ、１．２３ｍｍｏｌ、収率８３．７％、純度９０％）を黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５２】
工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸（０．９ｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７．７０ｇ、６７．５ｍｍｏｌ、５ｍＬ、４９．３当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸（８６７ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得て、これを次の工程で直接使用した。
【０８５３】
工程Ｆ．メチル２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］アセテートの調製手順
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２６０ｍｇ、４３３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１９７ｍｇ、５１９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（１６８ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、２２６μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。メチル２－アミノアセテート（６５．２ｍｇ、５１９μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）を混合物に添加し、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物に水（５０ｍＬ）を添加し、次いで混合物を濾過して粗生成物を得た。メチル２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］アセテート（０．２ｇ、粗製物）を黄色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８５４】
工程Ｇ．２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（３ｍＬ）中のメチル２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］アセテート（１８０ｍｇ、２６８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（０．５Ｍ、１ｍＬ、１．８７当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ水溶液（１Ｍ）でｐＨ＝３になるまで酸性化し、次いで混合物を濾過して、２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］酢酸（１００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得て、これを次の工程で直接使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０８５５】
工程Ｈ．Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－［５－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）－６－［［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］

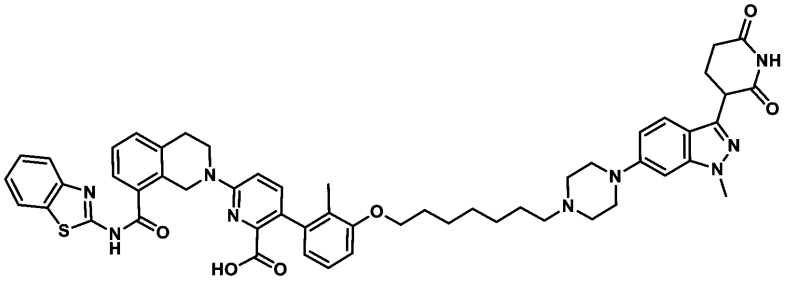
カルバモイル］－２－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４７．１ｍｇ、１８２μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（６３．６ｍｇ、１６７．２４μｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＥＡ（５８．９ｍｇ、４５６μｍｏｌ、７９．４μＬ、３当量）を添加し、次いで混合物を２５℃で３０分間撹拌した。２－［［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）ピリジン－２－カルボニル］アミノ］酢酸（１００ｍｇ、１５２μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣによって精製した。Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－２－［５－（１－ベンジル－５－メチル－ピラゾール－４－イル）－６－［［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソエチル］カルバモイル］－２－ピリジル］－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド（１０．６ｍｇ、１０．９μｍｏｌ、収率７．２０％、純度９３％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δｐｐｍ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．１６（ｓ，１Ｈ），８．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｍ，１Ｈ），７．５７－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．４１（ｍ，７Ｈ），７．１７－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０２－７．１３（ｍ，４Ｈ），５．２７（ｓ，２Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），２．９６－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ）

【０８５６】

実施例２４．化合物１３７の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８５７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（６０ｍＬ）中の６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＲｕＰｈｏｓ（９３２．５５ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、０．２０当量）、Cs_2CO_3（９．７７ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、３．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボン酸（５．５８ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、３．００当量）およびＰｄ（ｄｂａ）$_2$（５７４．５６ｍｇ、９９９．２３μｍｏｌ、０．１０当量）を添加した。混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、次いで、H_2O

（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（５．６ｇ、９．２５ｍｍｏｌ、収率９２．５２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５８】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（４０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（５．６ｇ、９．２５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、N_2雰囲気下で、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２．８６ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、２０％純度、０．３０当量）およびＰｄ／Ｃ（２．８５ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、１０％純度、０．２０当量）、ＡｃＯＨ（２．４５ｇ、４０．７３ｍｍｏｌ、２．３３ｍＬ、３．００当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（５０Ｐｓｉ）下、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、６．０８ｍｍｏｌ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８５９】

工程Ｃ．３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸（２．４ｇ、５．６１ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．４０ｍＬ、１．００当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１ｇ、２．７５ｍｍｏｌ、収率４８．９％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．２０（ｓ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．２６（ｓ，４Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．１３（ｍ，２Ｈ）

【０８６０】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（２－メチル－３－（（７－オキソヘプチル）オキシ）フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１４１．８７μｍｏｌ、１．００当量）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に、ＮＭＭ（１４．３５ｍｇ、１４１．８７μｍｏｌ、１５．６０μＬ、１．００当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５６．７８ｍｇ、１５６．０６μｍｏｌ、１．１０当量、ＨＣｌ）を２５℃で４時間添加した。$NaBH_3CN$

（２６．７５ｍｇ、４２５．６１μｍｏｌ、３．００当量）を混合物に添加し、２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、３０ｍＬのＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン２０ｍＬ（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．６μｍｏｌ、収率６７．４％、純度９７．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６１】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

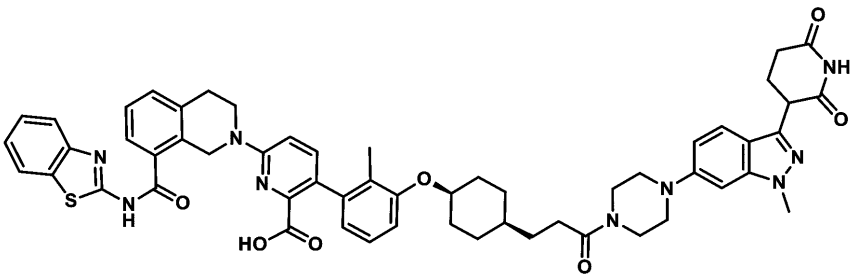
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９８．４０μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１３７．２６当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘプチル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３５．９ｍｇ、３４．６μｍｏｌ、収率３５．２％、純度９７．１％、ＦＡ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１３．０５－１２．７０（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４０（ｍ，５Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，４Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７５（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，６Ｈ），２．３２－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｓ，２Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，４Ｈ）

【０８６２】

実施例２５．化合物１３８ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８６３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］プロパン酸（１５０ｍｇ、２００．８３μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８７．６８ｍｇ、２４０．９９μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（９１．６３ｍｇ、２４０．９９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（７７．８７ｍｇ、６０２．４８μｍｏｌ、１０４．９４μＬ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．０［１／２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８６４】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７０ｍｇ、１６０．９４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、８３．９２当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）

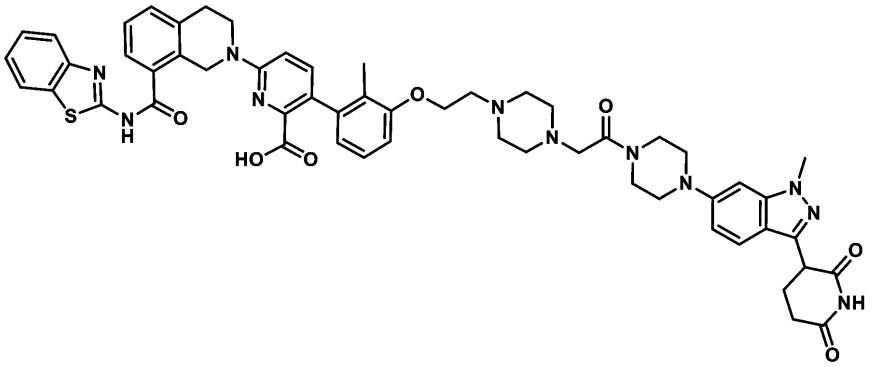
－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２１．１ｍｇ、２０．１μｍｏｌ、収率１２．５％、純度９５．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．９［１／２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１３．１２－１２．２９（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．０，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．５０－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２０（ｍ，４Ｈ）

【０８６５】

実施例２６．化合物１４１の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８６６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製方法

２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１３１．０８μｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（６４．７９ｍｇ、１７０．４０μｍｏｌ、１．３当量）、ＤＩＥＡ（５０．８２ｍｇ、３９３．２３μｍｏｌ、６８．４９μＬ、３当量）、および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２

．４６ｍｇ、１４４．１８μｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2，ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６５．２８μｍｏｌ、収率４９．８０％）が白色固体として得られた

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８６７】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製方法

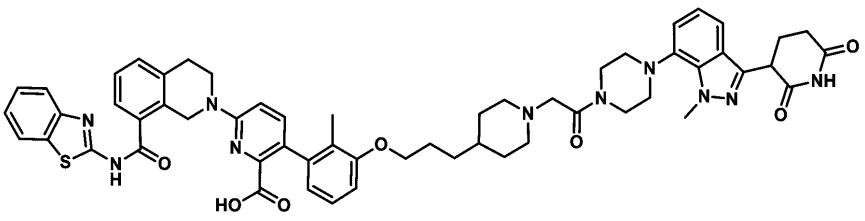
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６５．２８μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、１０３．４４当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を　分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１８．５ｍｇ、１６．８μｍｏｌ、２５．７％収率、９６．５％純度）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９２－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２５（ｍ，４Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）

【０８６８】

実施例２７．化合物１４４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８６９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（７０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２９．５３ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（３４．３０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（１１．６６ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１５．７１μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、３８．０５μｍｏｌ、収率４２．１８％、純度５９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．４［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

【０８７０】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、６４．５０μｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５．９ｍｇ、１４．６μｍｏｌ、収率２２．６％、純度９４．１％）を白色固体として得た。

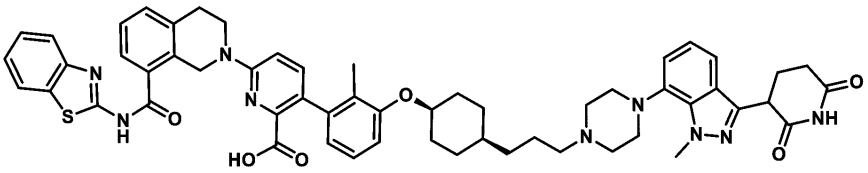
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．８４－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，４Ｈ），７．２４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．８４（ｍ，３Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１

５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），４．５９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．８３－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．２１（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７２（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，５Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｓ，２Ｈ），０．９３－０．６３（ｍ，１Ｈ）。

【０８７１】

実施例２８．化合物１４７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８７２】

工程Ａ．メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレートの調製手順

トルエン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（５．９１ｇ、３１．６１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（５ｇ、３１．６１ｍｍｏｌ、１当量）および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（９．１５ｇ、３７．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製した。化合物メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（２２．８ｇ、４３．９ｍｍｏｌ、収率６９．６％、純度６２．９％）を無色油状物として得た。

【０８７３】

工程Ｂ．［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノールの調製手順

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のメチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（７．６１ｇ、１４．６５ｍｍｏｌ、純度６２．９８％、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（５５５．８６ｍｇ、１４．６５ｍｍｏｌ、１当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で０℃で滴加した。反応混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$・１０Ｈ$_{2}$Ｏ（１００ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～２０／１）によって精製した。化合物［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（８．４ｇ、２７．７ｍｍｏｌ、収率６３．０％、純度９８．７％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝７．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．５４（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６１（ｍ，３Ｈ），１

．５９－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，２Ｈ）

【０８７４】

工程Ｃ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（８０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（４．３９ｇ、５６．１５ｍｍｏｌ、４．３９ｍＬ、４当量）の溶液を、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（３．５６ｇ、２８．０７ｍｍｏｌ、２．４６ｍＬ、２当量）の溶液にN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（４．２ｇ、１４．０４ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（８．５２ｇ、８４．２２ｍｍｏｌ、１１．７２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水２０ｍＬで希釈し、６０ｍＬのＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（９．３３ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【０８７５】

工程Ｄ．エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエートの調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のＮａＨ（２８２．６２ｍｇ、７．０７ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の溶液に、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（１．５１ｇ、６．７３ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、２当量）を０℃下で添加した。混合物を０℃で４時間撹拌した。次いで、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）を０℃で添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル６０ｍＬ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１．２ｇ、２．３ｍｍｏｌ、収率６８．８％、純度７４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８６－５．７９（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１４－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２８（ｍ，５Ｈ）

【０８７６】

工程Ｅ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエートの調製手順

エチルＥ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１．１４ｇ，３．１１ｍｍｏｌ，１当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、PtO_2（１４１．４３ｍｇ，６２２．８１μｍｏｌ，０．２当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で４０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエー（８９０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｍ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３９

－２．３２（ｍ，５Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
ＳＦＣ（ＥＣ２５９２－４４７－Ｐ１）：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３ ５０×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ移動相：相ＡはＣＯ$_2$用、相ＢはＭｅＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）用；勾配溶出：ＣＯ$_2$中のＭｅＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）５％～４０％ 流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５℃；背圧：１００ｂａｒ”

【０８７７】

工程Ｆ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のエチル３［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（２８０ｍｇ、７５８．２１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（３４．５３ｍｇ、９０９．８５μｍｏｌ、１．２当量）をＮ$_2$雰囲気下で０℃で滴加した。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～２０／１）によって精製した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（１６０ｍｇ、４３３．６７μｍｏｌ、収率５７．２０％、純度８８．７％）を無色油状物として得た。

【０８７８】

工程Ｇ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナールの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＤＭＳＯ（１３５．５３ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１３５．５３μＬ、４当量）の溶液を、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の二塩化オキサリル（１１０．０９ｍｇ、８６７．３３μｍｏｌ、７５．９２μＬ、２当量）の溶液にＮ$_2$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（１６０ｍｇ、４３３．６７μｍｏｌ、純度８８．７％、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２６３．３０ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、３６２．１７μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_2$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２１５ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【０８７９】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３－４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（３２７．３３ｍｇ、５３４．３７μｍｏｌ、１．１当量）、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２００ｍｇ、４８５．８０μｍｏｌ、純度７９％、１当量）、ＫＦ（８４．６７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、３４．１４μＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７０．７６ｍｇ、９７．１６μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマト

グラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、２９２．９μｍｏｌ、収率６０．３％、純度８９．２％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８０】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４０ｍｇ、１９１．５４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６９．６９ｍｇ、１９１．５４μｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。この混合物に２５℃でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１２１．７９ｍｇ、５７４．６２μｍｏｌ、３当量）を加えた。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、１４８．０６μｍｏｌ、収率７７．３％、純度６４．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０８８１】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、１４８．０６μｍｏｌ、純度６４．３％、１当量）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．９ｍｇ、２８．５μｍｏｌ、収率１９．２％、純度９６．９％）を黄色固体として得た。

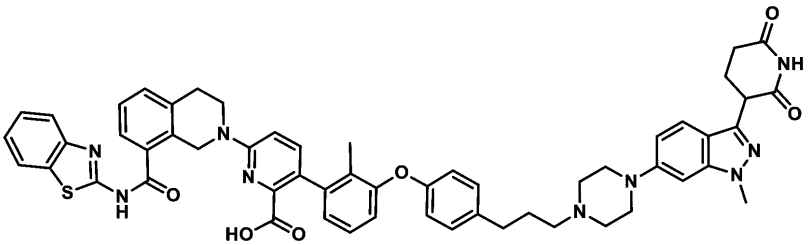
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０２

（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６０（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．２５（ｍ，５Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，５Ｈ），１．６２－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４３－１．１０（ｍ，６Ｈ）。

【０８８２】

実施例２９．化合物１４９の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０８８３】

工程Ａ．メチル３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエートの調製手順

ＮＭＰ（５０ｍＬ）中のメチル３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（４．６４ｇ、２５．７４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１，３－ジブロモ－２－メチル－ベンゼン（１２．８７ｇ、５１．４９ｍｍｏｌ、２．０当量）、Cs_2CO_3（１２．５８ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（１．１９ｇ、６．４４ｍｍｏｌ、１．３３ｍＬ、０．２５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をＣｕＩ（９８０．５６ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ、０．２当量）に１２０℃で１２時間N_2雰囲気下で添加した。反応混合物を、２５℃で水３０ｍＬを添加することによりクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物メチル３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（８．５ｇ、２４．３ｍｍｏｌ、収率９４．５％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８－６．７０（ｍ，３Ｈ），３．５８（ｓ，３Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）

【０８８４】

工程Ｂ．３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン－１－オールの調製手順

メチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエート（４．００ｇ、１１．４５ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中混合物を、$LiAlH_4$（５２１．６２ｍｇ、１３．７４ｍｍｏｌ、１．２当量）に０℃でゆっくり添加し

、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を氷水（６０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、ｐＨ＝４～５に酸性化し、酢酸エチル１２０ｍＬ（４０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン－１－オール（３．３ｇ、１０．３ｍｍｏｌ、収率８９．７％）を黄色油状物として得た。

【０８８５】

工程Ｃ．３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナールの調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の二塩化オキサリル（３９５．１６ｍｇ、３．１１ｍｍｏｌ、２７２．５３μＬ、２．０当量）の溶液に、ＤＭＳＯ（４８６．４８ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ、４８６．４８μＬ、４．０当量）の混合物を－７０℃下で添加し、０．５時間撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパン－１－オール（０．５ｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）を混合物に添加し、０．５時間撹拌した。ＴＥＡ（９４５．０９ｍｇ、９．３４ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ、６当量）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をクエン酸２０ｍＬで希釈し、４５ｍＬのＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナール（２５０ｍｇ、７８３．２μｍｏｌ、収率５０．３％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．７１（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，３Ｈ），２．８２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）

【０８８６】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナール（２５０ｍｇ，７８３．２３μｍｏｌ，１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ（Ｓ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４７９．７６ｍｇ，７８３．２３μｍｏｌ，１．０当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、１．５７ｍＬ、３．０当量）、およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ＣａＴａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（１４．０８ｍｇ、１５６．６５μｍｏｌ、０．２当量）の溶液を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２１９．１μｍｏｌ、収率２７．９％、純度７９．４％）を黄色油状物として得た。

【０８８７】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１０８．９９μｍｏｌ、純度７９．４％、１．０当量）、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４２．８２ｍｇ、１３０．７８μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＣＯＯＨ（５．２４ｍｇ、１０８．９９μｍｏｌ、１当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３４．６５ｍｇ、１６３．４８μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０８８８】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

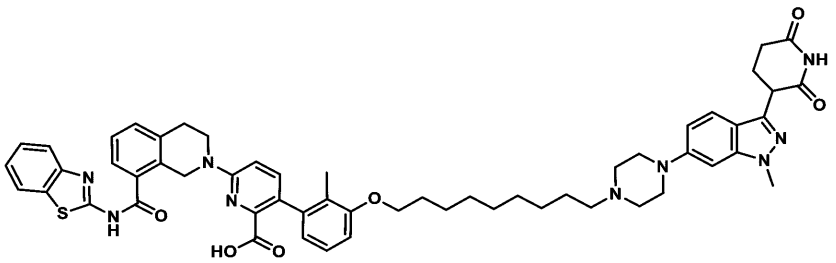
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、１４４．７５μｍｏｌ、１．０当量）、ＴＦＡ（１６．５０ｍｇ、１４４．７５μｍｏｌ、１０．７２μＬ、１．０当量）の混合物を２５℃で２１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．９ｍｇ、２０．１μｍｏｌ、収率１３．９％、純度９４．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０５－１２．６６（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１５．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，４Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，１０Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ）

【０８８９】

実施例３０．化合物１５５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０８９０】

工程Ａ．エチル９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナノエートの調製手順

CH_3CN（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２．０ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０７ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル９－ブロモノナノエート（２．８３ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製すると、化合物エチル９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナノエート（３．２ｇ、８．６ｍｍｏｌ、収率８０．６％）が黄色油状物として得られた。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，５Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，８Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８９１】

工程Ｂ．９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の$LiAlH_4$（２０４．４４ｍｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、エチル９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナノエート（２．０ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で加えた後、N_2雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。混合物を０℃の水（０．６ｍＬ）でクエンチし、次いで１５％水酸化ナトリウム水溶液（０．６ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）、無水硫酸ナトリウム（２．０ｇ）を加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、濾過し、ジクロロメタン／メタノール（４／１、１０ｍＬ）に溶解した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～４／１）によって精製して、化合物９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナン－１－オール（１．５ｇ、４．５ｍｍｏｌ、収率８４．６％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３４（ｍ，４Ｈ），１．２７（ｓ，６Ｈ）。

【０８９２】

工程Ｃ．９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナナールの調製手順

ＤＭＳＯ（７５９．３３ｍｇ，９．７２ｍｍｏｌ，７５９．３３μＬ，４当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）中の溶液に、－７０℃で１０分間かけて、（ＣＯＣｌ）$_2$（６１６．７６

ｍｇ，４．８６ｍｍｏｌ，４２５．３５μＬ，２当量）を滴加した。添加後、混合物をこの温度で１時間撹拌し、次いで９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナン－１－オール（８００ｍｇ，２．４３ｍｍｏｌ，１当量）を７０℃で２時間、N_2雰囲気下で滴加した。ＴＥＡ（１．４８ｇ、１４．５８ｍｍｏｌ、２．０３ｍＬ、６当量）をN_2下、７０℃で０．５時間滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出し、減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）によって精製して、化合物９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナナール（３６０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率４５．３％、）を無色の油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．７０（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．８４（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｓ，７Ｈ），０．８５－０．７４（ｍ，１Ｈ）

【０８９３】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（９－オキソノニル）オキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

９－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ノナナール（３００ｍｇ、９１６．７１μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５６１．５３ｍｇ、９１６．７１μｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（３８０．０９ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、３当量）、およびAd_2nBuP PdG_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（６６．７６ｍｇ、９１．６７μｍｏｌ、０．１当量）を、１，４－ジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管をマイクロ波下、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶液を除去し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（９－オキソノニル）オキシ）フェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２７２．９μｍｏｌ、収率２９．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０８９４】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（９－オキソノニル）オキシ）フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１３６．４４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４４．６７ｍｇ、１３６．４４μｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ（１５．５６ｍｇ、１３６．４４μｍｏｌ、１０．１０μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌し、次いで$NaBH(OAc)_3$（８６．７５ｍｇ、４０９．３２μｍｏｌ、３当量）を加え、２５°Ｃで１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィ

ー（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１／０～２０／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－（３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５ｍｇ、１４．４μｍｏｌ、収率１０．５％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【０８９５】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

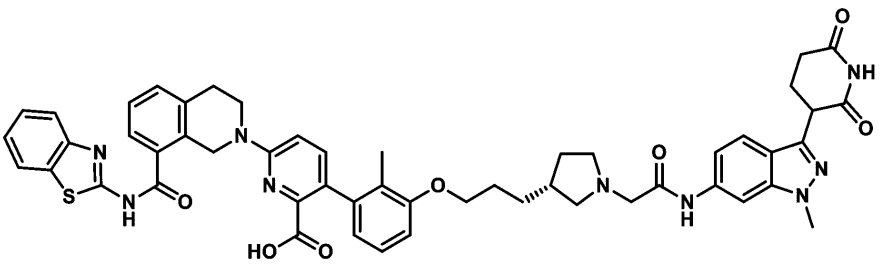
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７６．６１μｍｏｌ、１当量）の溶液を、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０．２ｍｇ、４７．０μｍｏｌ、収率６１．３％、純度９２．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．２９－１２．４３（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８４（ｍ，４Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，５Ｈ），３．６５－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｓ，８Ｈ）。

【０８９６】

実施例３１．化合物１６０ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチルーインダゾール－６－イル］アミノ

]－２－オキソーエチル]ピロリジン－３－イル]プロポキシ]－２－メチル－フェニル]ピリジン－２－カルボン酸

【０８９７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－[（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル]ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸（４ｇ、２０．０８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＮａＨ（１．２０ｇ、３０．１１ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）を添加し、N_2雰囲気下で０℃で１０分間撹拌し、次いで、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（９．００ｇ、４０．１５ｍｍｏｌ、７．９７ｍＬ、２当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（３０ｍＬ）をゆっくり添加することによってクエンチした。得られた混合物を、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－[（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル]ピロリジン－１－カルボン酸（４．５ｇ、１６．７ｍｍｏｌ、収率８３．２％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝６．８８－６．８２（ｍ，１Ｈ），５．９５－５．９１（ｍ，１Ｈ），５．７７－５．７４（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）。

【０８９８】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－[（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル]ピロリジン－１－カルボン酸（４．５ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥｔＯＨ（５ｍＬ）中のPtO_2（１．１４ｇ、５．０１ｍｍｏｌ、０．３当量）をH_2雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、１５ｍＬのＥｔＯＨ（５ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物Ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（３．８ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．０８－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．２９（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，３Ｈ）。

【０８９９】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、１２．９０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（４８９．５５ｍｇ、１２．９０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（０．４９ｍＬ）および１５％のＮａＯＨ（０．４９ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いで水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブ

チル（３Ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、１１．３４ｍｍｏｌ、収率８７．９％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１３０．５［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$
【０９００】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、１１．３４ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２．５４ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ、１．２当量）、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．２８ｇ、１３．６１ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－カルボン酸（３．４ｇ、８．０ｍｍｏｌ、収率７０．７％、純度９４％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．２［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$
【０９０１】
工程Ｅ．（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジンの調製手順
ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ）（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－カルボン酸（３．４ｇ、８．５４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン（２．８ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。
【０９０２】
工程Ｆ．エチル２－［（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－イル］アセテートの調製手順
CH_3CN（４０ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン（２．８ｇ、８．３７ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、エチル２－ブロモアセテート（１．１２ｇ、６．６９ｍｍｏｌ、７４０．２２μＬ、０．８当量）、K_2CO_3（３．４７ｇ、２５．１０ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、粗製物を得た。粗製物を分取ＳＦＣによって精製して、エチル２－［（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－イル］アセテート（２ｇ、４．８ｍｍｏｌ、収率５７．８％、純度９３％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０９０３】
工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
エチル２－［（３Ｒ）－３－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピロリジン－１－イル］アセテート（３００ｍｇ、７８０．６３μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５２５．９

９ｍｇ、８５８．６９μｍｏｌ、１．１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（１１３．７０ｍｇ、１５６．１３μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、７８０．６３μＬ、１．５当量）を、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４５０ｍｇ、５６９．６μｍｏｌ、収率７２．９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９０４】

工程Ｈ．２－［（３Ｒ）－３－［３－［３－［６－［８－（１．３，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピロリジン－１－イル］酢酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４５０ｍｇ、５６９．６４μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（７１．７１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、３当量）のＴＨＦ（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、次いでＨＣｌ（１ｍｏｌ／Ｌ）を添加し、ｐＨを５に調整した。混合物を濾過し、精製することなく次の工程で使用した。化合物２－［（３Ｒ）－３－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピロリジン－１－イル］酢酸（３６０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９０５】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピロリジン－１－イル］酢酸（１２０ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．３当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．８１ｍｇ、１８８．９９μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（６１．０７ｍｇ、４７２．４９μｍｏｌ、８２．３０μＬ、３当量）、ＨＡＴＵ（５９．８８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでN_2雰囲気下で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水３０ｍＬをゆっくりと添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－

イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９０６】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

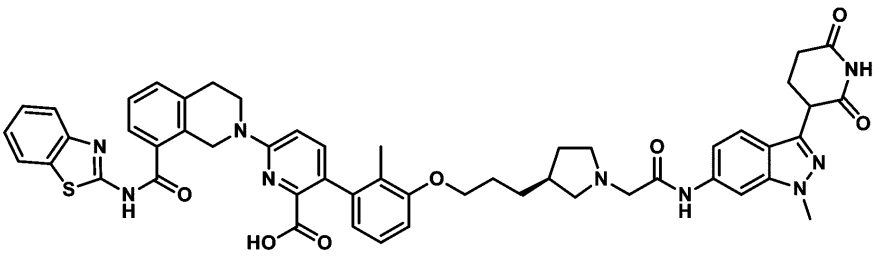
ＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４９．６７μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下で４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５４．２ｍｇ、５６．２μｍｏｌ、収率３７．５％、純度９８．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．３６－１２．２９（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．００（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．３０（ｍ，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．９５（ｍ，５Ｈ），２．８４－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．４０（ｍ，１Ｈ）。

【０９０７】

実施例３２．化合物１６０ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（

２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９０８】

工程Ａ．（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のＮａＨ（１．６９ｇ、４２．１６ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の混合物を、N_2で３回パージした。混合物に、エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（９．００ｇ、４０．１５ｍｍｏｌ、７．９７ｍＬ、２当量）を０℃でゆっくりと添加し、次いで、混合物をN_2雰囲気下で０．５時間撹拌した。得られた溶液に、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピロリジン－１－カルボン酸（４ｇ、２０．０８ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。溶液を２５℃に温め、N_2雰囲気下で１６時間撹拌した。反応混合物を、０℃下での飽和NH_4Cl（４０ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸（２．４ｇ、９．０ｍｍｏｌ、収率４５．１％）を白色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝６．８５（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．９３（ｄｄ，Ｊ＝０．８，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３１（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，３Ｈ）

【０９０９】

工程Ｂ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピロリジン－１－カルボン酸（２．４４ｇ、９．０６ｍｍｏｌ、１当量）PtO_2（１．４４ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、０．７当量）のＥｔＯＨ（２５ｍＬ）中の混合物を脱気し、H_2で３回パージし、次いで、混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下で２５℃で１５時間撹拌した。混合物をＥｔＯＨ（３０ｍＬ）によって濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．４１ｇ、粗製物）を黒色油状物として得た（濾過ケークをＥｔＯＨに浸漬した）。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．２８（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１１－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．５９（ｄｑ，Ｊ＝３．２，７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９１０】

工程Ｃ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．４１ｇ、５．２０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、$LiAlH_4$（１９７．２０ｍｇ、５．２０ｍｍｏｌ、１当量）を０℃でゆっくりと添加し、次いで、混合物を２５℃で５時間撹拌した。混合物を６．５ｇのNa_2SO_4．１０ H_2Oによってクエンチした。溶液を氷水（３０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、１ＭＨＣｌでｐＨ＝４～５に酸性化した。得られた混合物を６０ｍＬのＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムによって

乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、４．０７ｍｍｏｌ、収率７８．３１％、純度８６．４％）を白色油状物として得た。

【０９１１】

工程Ｄ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（１．０６ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）、２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．３６ｇ、５．６５ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１８時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．０５ｇ、２．４８ｍｍｏｌ、収率５２．６１％、純度９４．０％）を黄色油状物として得た。

【０９１２】

工程Ｅ．（Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－カルボン酸（９０５ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン（６８５ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、収率９９．２％、純度９８．２％）の無色油状物を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９１３】

工程Ｆ．（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（１ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン（６８５ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（３８３．６０ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、２５４．０４μＬ、１当量）、K_2CO_3（９５２．４０ｍｇ、６．８９ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）アセテート（９０３ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ、収率９９．９４％、純度９７．７％）を青色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８１（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９１４】

工程Ｈ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカ

ルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）アセテート（３１４ｍｇ、８１７．０６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（５５０．５３ｍｇ、８９８．７６μｍｏｌ、１．１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（１１９．０１ｍｇ、１６３．４１μｍｏｌ、０．２当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、８１７．０６μＬ、１．５当量）を、ジオキサン（１０ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を、H_2O（１５ｍＬ）と酢酸エチル６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液４５ｍＬ（１５ｍＬ×３）で洗浄し、（Na_2SO_4）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７４％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６８ｍｇ、４６５．８３μｍｏｌ、収率５７．０１％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９１５】

工程Ｉ．（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６８ｍｇ、４６５．８３μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、１．４０ｍＬ、３当量）の混合物を、２５℃で６時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（２ｍＬ）で希釈し、次いで、混合物のｐＨを１Ｍ ＨＣｌで３に調整した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）酢酸（３１３ｍｇ、３９０．６７μｍｏｌ、収率８３．８６％、純度９５．１％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９１６】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（９３ｍｇ、１２２．０６μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジ

ン－２，６－ジオン（３７．８３ｍｇ、１４６．４７μｍｏｌ、１．２当量）の混合物に、ＥＤＣＩ（３５．１０ｍｇ、１８３．０９μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（１０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ×３）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×２）で洗浄し、（Na_2SO_4）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１３ｍｇ、粗製物）を赤色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９１７】

工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

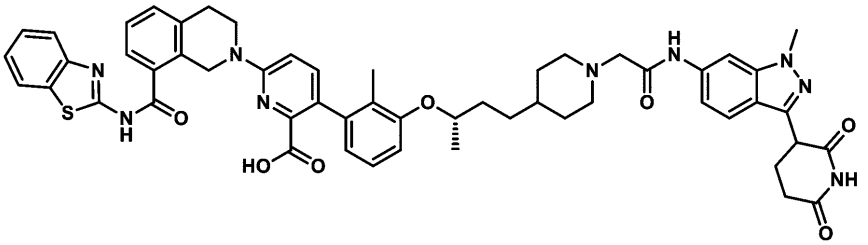
ＤＣＭ（３ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１３ｍｇ、１１２．７５μｍｏｌ、１当量）の混合物を、N_2雰囲気下、４０℃で６９時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５７．２ｍｇ、５５．８μｍｏｌ、収率４９．５％、純度９２．４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９２－１２．８１（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．１２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０８（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝３．２，４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，２Ｈ）

【０９１８】

実施例３３．化合物１６２ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【０９１９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）プロパン酸（４ｇ、１５．５４ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ－メトキシメタンアミン（２．２７ｇ、２３．３２ｍｍｏｌ、１．５当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＤＩＥＡ（６．０３ｇ、４６．６３ｍｍｏｌ、８．１２ｍＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（８．８７ｇ、２３．３２ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（４．５ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、収率９６．３％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$，）δ＝３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｓ，１Ｈ），１．６６（ｓ，２Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，１１Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，２Ｈ）。

【０９２０】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（４．５ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、２９．９６ｍＬ、６当量）を混合物に滴加し、N_2雰囲気下で０℃で４時間撹拌した。反応混合物を、０℃での飽和塩化アンモニウム（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで水（５０ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．２３ｇ、１２．６５ｍｍｏｌ、収率８４．４４％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，）δ＝３．９０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４１－１．３５（ｍ，１２Ｈ），０．９８－０．８６（ｍ，２Ｈ）。

【０９２１】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸

の調製手順
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、７．８３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NaBH_4$（２９６．３２ｍｇ、７．８３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＥｔＯＨを除去し、次いで、ＥｔＯＡｃ１０ｍＬおよび飽和塩化アンモニウム溶液１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロオキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、６．９９ｍｍｏｌ、収率８９．３０％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，）δ＝４．３１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１２Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。
【０９２２】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブチル）］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
このページを精製に使用した。Ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（３ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、１当量）をＳＦＣによって分離して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ－３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．２ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、収率４０．００％）を無色油状物として、およびｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、収率３６．００％）を淡紅色油状物油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，）δ＝４．２９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２３（ｍ，４Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８５（ｍ，２Ｈ）。
【０９２３】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－４［（３Ｒ）－３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．１ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（９５９．２７ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５５ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル０／１～１０／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．８６ｇ、粗製物）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，５Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８１（ｍ，２Ｈ）。
【０９２４】
工程Ｆ．４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１０ｍＬ、９．１７当量）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．８６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、化合物４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（１．５５ｇ、粗製物）を淡黄色油状物として得た。

【０９２５】

工程Ｇ．エチル２－［４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（０．８ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、１当量）およびエチル２－ブロモアセテート（４０９．４８ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、２７１．１８μＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．０２ｇ、７．３６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０／１）によって精製して、化合物エチル２－［４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（５７５ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、収率５６．８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，１１Ｈ）。

【０９２６】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［４－［（３Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（５７５ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（８５４．１４ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２０３．１０ｍｇ、２７８．８８μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、２．７９ｍＬ、３当量）を、ジオキサン（５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（０．６１６ｇ、７５３．０３μｍｏｌ、収率５４．００％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（

ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４２－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３０（ｓ，４Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），２．７７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，４Ｈ），１．８５（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，４Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。

【０９２７】

工程Ｉ．２－［４－［（３Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（０．６１６ｇ、７５３．０３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１５８．００ｍｇ、３．７７ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬの添加によってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して、化合物２－［４－［（３Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（６４０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９２８】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１．０ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（６０ｍｇ、７５．９５μｍｏｌ、１当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３．５４ｍｇ、９１．１４μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４３．３２ｍｇ、１１３．９３μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（４９．０８ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、６６．１５μＬ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、粗製物）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９２９】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－［３－［１－［２

－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

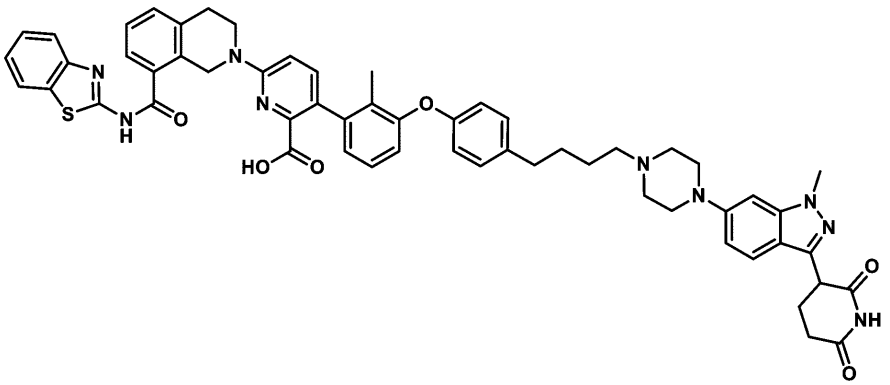
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１１６．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１３．２８ｍｇ、１１６．４８μｍｏｌ、８．６２μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４．５ｍｇ、２４．０μｍｏｌ、収率２０．６％、純度９５．２％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４６－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｓ，５Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｂｒｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．２３（ｍ，８Ｈ）。

【０９３０】

実施例３４．化合物１６３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９３１】

工程Ａ．エチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエートの調製手順

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタン酸（９００ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ、１当量）、ＳＯＣｌ$_{2}$（８９１．２８ｍｇ、７．４９ｍｍｏｌ、５４３

．４７μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で９０℃で１０時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、粗製物化合物エチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（１．２４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．１５（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９３２】

工程Ｂ．エチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエートの調製手順

ＮＭＰ（１２．４ｍＬ）中の１，３－ジブロモ－２－メチル－ベンゼン（４．１８ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ、３当量）、エチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（１．１６ｇ、５．５７ｍｍｏｌ、１当量）、ＣｕＩ（５３０．４２ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ、０．５当量）Cs_2CO_3（２．１８ｇ、６．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（２５６．６２ｍｇ、１．３９μｍｏｌ、２８６．７２μＬ、０．２５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（１．６ｇ、４．２ｍｍｏｌ、収率７６．１％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ，３Ｈ），６．８９－６．８３（ｍ，３Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３１－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｍ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【０９３３】

工程Ｃ．４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）中のエチル４－［４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル］ブタノエート（６００ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（５４．３３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、０．９当量）を０℃下、N_2雰囲気で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物をN_2雰囲気下、０℃でNa_2SO_4・$10H_2O$（１ｇ）を添加することによってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン－１－オール（８６１ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．８９－６．８６（ｍ，３Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．６３－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４１（ｍ，２Ｈ）

【０９３４】

工程Ｄ．４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタナールの調製手順

ＤＣＭ（８ｍＬ）中のＤＭＳＯ（８０２．７０ｍｇ、１０．２７ｍｍｏｌ、８０２．７０μＬ、４当量）の溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の$(COCl)_2$（６５１．９８ｍｇ、

５．１４ｍｍｏｌ、４４９．６４μＬ、２当量）の溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン－１－オール（８６１ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１．５６ｇ、１５．４１ｍｍｏｌ、２．１４ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物化合物４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタナール（６２４ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率７２．９％）を黄色油状物として得、これを他の精製をせずに次の工程に使用した。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６８（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１５（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．８４（ｍ，３Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｍ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ）

【０９３５】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（４－オキソブチル）フェノキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］ブタナール（４００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．０３ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１７４．８４ｍｇ、２４０．０８μｍｏｌ、０．２当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、１．２０ｍＬ、１．５当量）のジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下、N_2雰囲気で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０～３６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（４－オキソブチル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（５００ｍｇ、６７６．６μｍｏｌ、収率５６．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９３６】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＥｔＯＨ（２．４ｍＬ）およびＴＨＦ（２．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－３－（２－メチル－３－（４－（４－オキソブチル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（７５ｍｇ，１０１．５０μｍｏｌ，１当量、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．８８ｍｇ，１２１．８０μｍｏｌ，１．２当量）、４Ａ　ＭＳ（１０ｍｇ、１０１．５０μｍｏｌ、１．００当量）、およびＨＣＯＯＨ（９７．５３μｇ、２．０３μｍｏｌ、０．０２当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。$NaBH_3CN$（１９．１４ｍｇ，３０４．５１μｍｏｌ，３当量）を混合物に添加し、得られた混合物を２５℃で１４時間撹拌した。混合物をH_2（２ｍＬ×２）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出した。合

わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得て、それを他の精製をせずに次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９３７】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

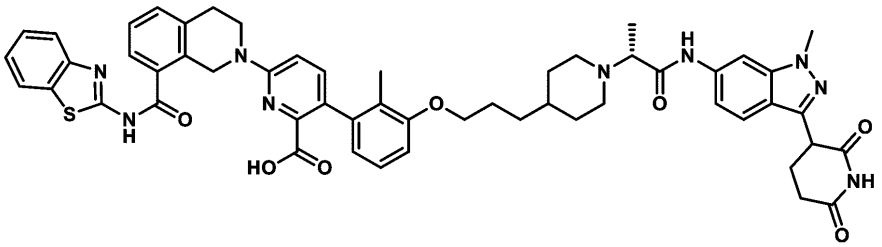
ＴＦＡ（０．８ｍＬ）およびＤＣＭ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７６．１７μｍｏｌ、１当量）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２７．５ｍｇ、２６．９μｍｏｌ、収率３５．３％、純度９７．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３８－１２．５２（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８２（ｍ，６Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３１－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．６２－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，６Ｈ），２．３３－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５０（ｍ，４Ｈ）

【０９３８】

実施例３５．化合物１６４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２

－メチルフェニル）ピコリン酸
【０９３９】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（１ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３０ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでN_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、４．８ｍｍｏｌ、収率８９．８％、純度９０％）を白色の固体として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，）δ＝７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．８６（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，１１Ｈ），１．０５－０．８９（ｍ，２Ｈ）。
【０９４０】
工程Ｂ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．７ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、純度９０％、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１４．１７ｍＬ、１５．２７当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１．５ｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，）δ＝９．９４－９．０２（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，２Ｈ）。
【０９４１】
工程Ｃ．エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエートの調製手順
CH_3CN（２５ｍＬ）中の４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１．３ｇ、３．７３ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、K_2CO_3（１．５５ｇ、１１．１８ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモプロパノエート（１．０１ｇ、５．５９ｍｍｏｌ、７２８．２９μＬ、１．５当量）を添加した。混合物を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート（１．２ｇ、２．８ｍｍｏｌ、収率７６．４％、純度９７．８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$，）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（

ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．１７（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，９Ｈ）。

【０９４２】

工程Ｄ．（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエートの調製手順

黄色油状物としてのエチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート残渣をＳＦＣによって更に分離して、（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート（２５０ｍｇ、５９７．７８μｍｏｌ、収率２０．５４％、純度９８．６％）、および黄色油状物としての（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート（２５０ｍｇ、５５５．０μｍｏｌ、収率１９．０％、純度９１．５％）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１０（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．３２（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１５（ｍ，５Ｈ），１．８７－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２６（ｍ，９Ｈ）。

【０９４３】

工程Ｅ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４０８．５０ｍｇ、６６６．８９μｍｏｌ、１．１当量）、および（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート（２５０ｍｇ、６０６．２７μｍｏｌ、１当量）の混合物に、Ａｄ$_{2}$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$）（４４．１５ｍｇ、６０．６３μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、１．２１ｍＬ、３当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３２０ｍｇ、３６１．１μｍｏｌ、収率５９．５％、純度９２．３％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４４】

工程Ｆ．（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３２０ｍｇ、３９１．１８μ

ｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（４９．２５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（０．６ｍＬ）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（３５０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９４５】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（１００ｍｇ、１１２．９３μｍｏｌ、純度８９．２１％、１当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．００ｍｇ、１３５．５２μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３２．４７ｍｇ、１６９．３９μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）の添加によってクエンチした。反応混合物を濾過し、水５ｍＬで洗浄し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を赤色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９４６】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１３９．１４当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－

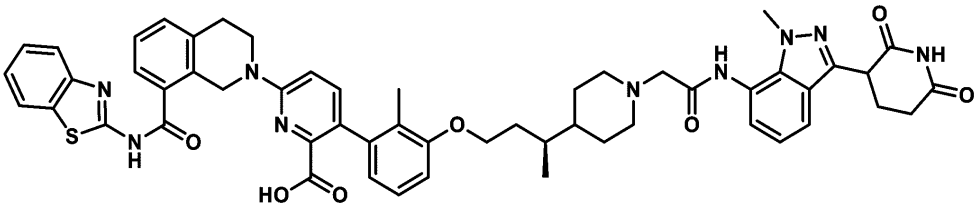
イル）アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６３．５ｍｇ、６４．６μｍｏｌ、収率６６．５％、純度９９．１５％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．０９（ｍ，７Ｈ）。

【０９４７】

実施例３６．化合物１７３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９４８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

（Ｓ）－エチル２－（４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ブタン－２－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（９０ｍｇ、２１８．２６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（１３３．６９ｍｇ、２１８．２６μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（３８．０４ｍｇ、６５４．７７μｍｏｌ、１５．３４μＬ、３当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ$_{3}$（１５．８９ｍｇ、２１．８３μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（１ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．１ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝２０／１）によって精製し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９６ｍｇ、１１７．３μｍｏｌ、収率５３．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９４９】

工程Ｂ．（Ｓ）－２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブタン）－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１ｍＬ）および$Ｈ_{2}Ｏ$（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０．００ｍｇ、１１０．０２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（１Ｍ、３３０．０６μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、ＤＣＭ　１５（５ｍＬ×３）ｍＬと$Ｈ_{2}Ｏ$（６ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ブライン９ｍＬ（３ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブタン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸（８０．００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９５０】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（２ｍＬ）中のＳ－２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブタン－２－イル）ピペリジン－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（１９．４１ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１当量）を２５℃で滴加した。添加後、混合物をこの温度で１５分間撹拌し、次いで３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．３９ｍｇ、１２１．５２μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。得られた混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（８ｍＬ×３）と$Ｈ_{2}Ｏ$（１５ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８７．４μｍｏｌ、収率８６．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５１】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．６ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２

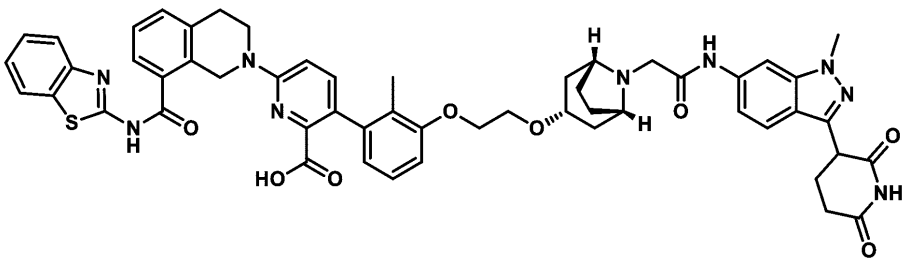
（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７７．６５μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５２．８ｍｇ、５３．２μｍｏｌ、収率６８．６％、純度９８．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８２（ｓ，１Ｈ），１２．７１－１２．３９（ｍ，１Ｈ），１０．９８－１０．８６（ｍ，１Ｈ），１０．５７－１０．４７（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６６－６．６１（ｍ，１Ｈ），５．０２－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．１７（ｍ，２Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．６３－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２５－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．４９（ｍ，６Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８８（ｍ，３Ｈ）

【０９５２】

実施例３７．化合物１７４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９５３】

工程Ａ．（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、酢酸ロジウム（ＩＩ）二量体（９７．２３ｍｇ、２１９．９７μｍｏｌ、０．０５当量）を添加した。エチル２－ジアゾアセテート（６５２．５９ｍｇ、５．７２ｍｍｏｌ、５９８．７１μＬ、１．３当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した後、エチル２－ジアゾアセテート（２５１．００ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、２

３０．２７μＬ、０．５当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（８３０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ、収率６０．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．１６－４．００（ｍ，６Ｈ），３．９０－３．７８（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．３５（ｓ，２Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，３Ｈ）

【０９５４】

工程Ｂ．（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（８０．４２ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、０．８当量）の溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－エトキシ－２－オキソエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（８３０ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（０．１ｍＬ）および１５％ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）および水（０．３ｍＬ）の添加によってクエンチした。合わせた混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（６００ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、収率８３．５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９４．２［Ｍ＋２３］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．５３（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．０３－１．７５（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．３４（ｓ，１Ｈ）

【０９５５】

工程Ｃ．（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（５００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（６６７．０９ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、１．５当量）および３－ブロモ－２－メチルフェノール（６８９．２７ｍｇ、３．６９ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製すると、化合物（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（６２０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率７６．４％）が黄色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，）δ＝７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．００（ｍ，５Ｈ），３．９１－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．７１

（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．７１（ｍ，５Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，９Ｈ）

【０９５６】

工程Ｄ．（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタンの調製手順

ＤＣＭ（４ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（３２０ｍｇ、７２６．６６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．６０ｍＬ、８．８１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、化合物（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（２６０ｍｇ、６９０．２μｍｏｌ、収率９４．９％）を淡紅色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．１１－８．７１（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５６（ｍ，２Ｈ）

【０９５７】

工程Ｅ．エチル２－（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテートの調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（３ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロジフル［３．２．１］オクタン（３００ｍｇ、７９６．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５５０．３２ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ、５当量）およびエチル２－ブロモアセテート（１５９．５９ｍｇ、９５５．６３ｍｍｏｌ、１０５．６９μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～０／１）によって精製して、化合物エチル２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（３２０ｍｇ、７５０．５μｍｏｌ、収率９４．２％）が黄色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５８】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（４ｍＬ）中のエチル２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）アセテート（３２０ｍｇ，７５０．５７μｍｏｌ，１当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４５９．７６ｍｇ，７５０．５７μｍｏｌ，１当量）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（４７７．９６ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、３当量）、Ｈ$_{2}$Ｏ（０．４ｍＬ）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕｐ－Ｐｄ－Ｇ$_{3}$（５４．６６ｍｇ、７５．０６μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃

縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４００ｍｇ、４８０．８μｍｏｌ、収率６４．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９５９】

工程Ｇ．２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３５０ｍｇ、４２０．６７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（５２．９６ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣に５ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加した。混合物のｐＨを１０％クエン酸で４に調整した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物２－（（１Ｒ，３ｓＳ，５Ｓ）－３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（３２０ｍｇ、３９８．０μｍｏｌ、収率９４．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０２－１２．７３（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２４（ｓ，１Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，６Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，６Ｈ），１．０１（ｓ，９Ｈ）

【０９６０】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキソ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（１１０ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（６２．４３ｍｇ、１６４．１９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（５３．０５ｍｇ、４１０．

４７μｍｏｌ、７１．５０μＬ、３当量）を添加した。次いで、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．８７ｍｇ、１５０．５０μｍｏｌ、１．１当量）を混合物に加え、２５℃で１２時間撹拌した。ＤＣＭ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１４．９μｍｏｌ、収率８３．９％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９６１】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

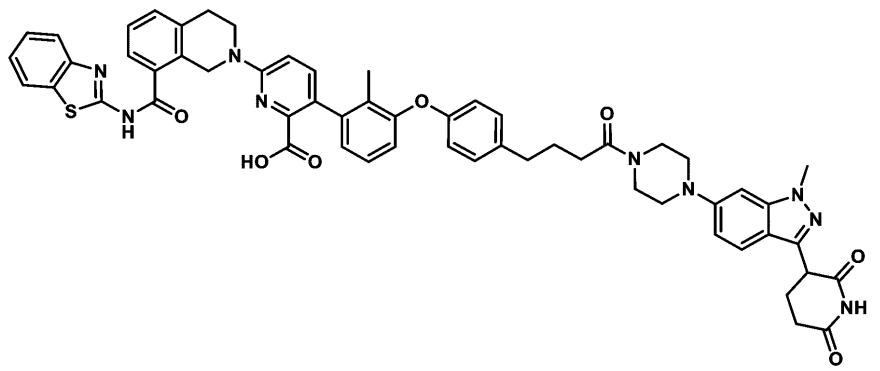
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１４．９２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２３５．０６当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３５．７ｍｇ、３３．２μｍｏｌ、収率２８．９％、純度９６．１％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４．９［（Ｍ＋２）／２］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．９１（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．７７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，７Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，４Ｈ）

【０９６２】

実施例３８．化合物１７８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９６３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（７７９．３４ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．２当量）、エチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（４００ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、１．０６ｍＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチルホスファン；メタンスルホネート（１５４．４３ｍｇ、２１２．０５μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７３０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０９６４】

工程Ｂ．４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸の調製手順

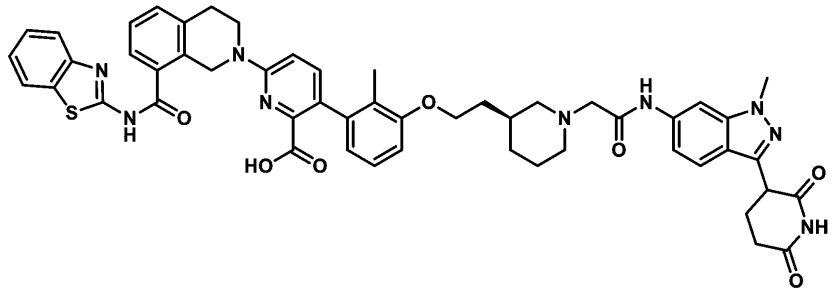
ＴＨＦ（１．８ｍＬ）およびH_2O（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２４３ｍｇ、３１０．３７μｍｏｌ、１当量）、および$LiOH \cdot H_2O$（７８．１４ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＴＨＦを除去した。次いで、それを１Ｍ ＨＣｌ（５ｍＬ）でｐＨ＝２～３に酸性化した。混合物から白色固体が沈殿し、これを濾過によって回収すると、４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒ

ｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（２１２ｍｇ、粗製物）が白色固体として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０９６５】
工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（１５０ｍｇ、１９８．７０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１１３．３３ｍｇ、２９８．０６μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（７７．０４ｍｇ、５９６．１１μｍｏｌ、１０３．８３μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７８．０６ｍｇ、２３８．４５μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。混合物を飽和Na_2CO_3溶液（１０ｍＬ）で希釈した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２０９ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【０９６６】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、１８７．９２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２６．３ｍｇ、２４．６μｍｏｌ、収率１３．１％、純度９４．４％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０２－１２．５５（ｍ，２Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０２（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８０（ｍ，５Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ

），３．９５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｍ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０９６７】

実施例３９．化合物１８０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９６８】

工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（８１５．６２ｍｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５８ｇ、６．５４ｍｍｏｌ、１．５当量）および（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で残渣まで濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６ｇ、４．０ｍｍｏｌ、収率９２．１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９１－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．５３（ｍ，５Ｈ），１．４７－１．２４（ｍ，１２Ｈ）

【０９６９】

工程Ｂ．（Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６ｇ、４．０２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、次いでそれを濾過し、減圧下で濃縮して、化合物（Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン（１．０３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率７６．６％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．０６－８．７８（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ

＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８０－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．１４（ｍ，１Ｈ）

【０９７０】

工程Ｃ．（Ｓ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン（５００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．０３ｇ、７．４７ｍｍｏｌ、５当量）、ＫＩ（２４．８０ｍｇ、１４９．４０μｍｏｌ、０．１当量）およびエチル２－ブロモアセテート（２４９．４９ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１６５．２３μＬ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３６０ｍｇ、９３６．７μｍｏｌ、収率６２．７％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．８０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，１Ｈ）

【０９７１】

工程Ｄ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３００ｍｇ、７８０．６３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（５７３．８０ｍｇ、９３６．７５μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．５６ｍＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５６．８５ｍｇ、７８．０６μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４５０ｍｇ、５４１．１μｍｏｌ、収率６９．３％、純度９５％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９７２】

工程Ｅ．（Ｓ）－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２

－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１．２５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４５０ｍｇ、５６９．６４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（７１．７１ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣に５ｍＬのＨ$_2$Ｏを添加した。混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで４に調整した。次いで反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（４３０ｍｇ、５６４．３μｍｏｌ、収率９９．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９７３】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１３０ｍｇ、１７０．６２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（８４．３４ｍｇ、２２１．８１μｍｏｌ、１．３当量）およびＤＩＥＡ（６６．１５ｍｇ、５１１．８６μｍｏｌ、８９．１６μＬ、３当量）を添加した。混合物に３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．８８ｍｇ、２０４．７４μｍｏｌ、１．２当量）を加え、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に加え、次いで濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１２９．７μｍｏｌ、収率７６．０％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０９７４】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１２９．７２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１４．７９ｍｇ、１２９．７２μｍｏｌ、９．６

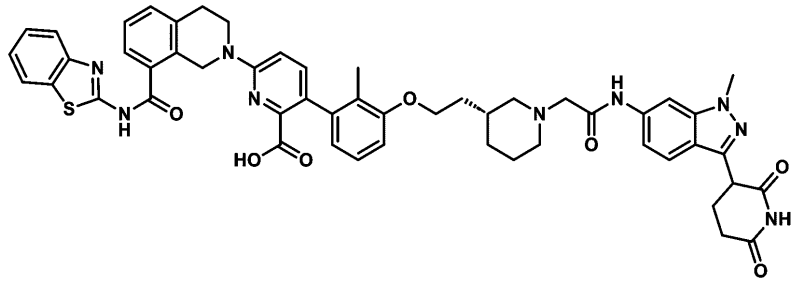
０μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５３．６ｍｇ、５３．４μｍｏｌ、収率４１．２％、純度９８．８％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２０－１２．６３（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．９３－９．８３（ｍ，１Ｈ），８．１５－８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．５０（ｍ，６Ｈ）

【０９７５】

実施例４０．化合物１８０ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９７６】

工程Ａ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（０．９１ｇ、４．８７ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．００ｇ、４．３８ｍｍｏｌ、０．９当量）、２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．７６ｇ、７．３０ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１

Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．５８（ｍ，５Ｈ），１．３３（ｓ，９Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，２Ｈ）

【０９７７】

工程Ｂ．（Ｒ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジンの調製手順

ＴＦＡ（１５ｍＬ）およびＤＣＭ（１５ｍＬ）中の（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６４ｇ、４．１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ勾配の溶離液）で精製して、Ｒ－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン（１．３４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．６６（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．５３（ｍ，６Ｈ）

【０９７８】

工程Ｃ．（Ｒ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（５ｍＬ）中の、（Ｒ－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン（６００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、純度７０％、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（２３５．２０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１５５．７６μＬ、１当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（９７３．２２ｍｇ、７．０４ｍｍｏｌ、５当量）、ＫＩ（２３．３８ｍｇ、１４０．８４μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液）によって精製して、（Ｒ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（４２０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率７７．６％、純度１００％）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．８２－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９９－０．９２（ｍ，１Ｈ）

【０９７９】

工程Ｄ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６２１．６２ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１．３当量）、（Ｒ）－エチル２－（３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３００ｍｇ、７８０．６３μｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビ

ス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１１３．７０ｍｇ、１５６．１３μｍｏｌ、０．２当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、７８０．６３μＬ、１．５当量）ジオキサン（３ｍＬ）中の混合物をマイクロ波下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５７３ｍｇ、７２５．３μｍｏｌ、収率９２．９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８０】

工程Ｅ．（Ｒ）－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）メチル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５２３ｍｇ、６６２．０４μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（１３８．９１ｍｇ、３．３１ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、混濁した液体として濃縮した。次いで、混濁した液体のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）で３に調整した。摩砕後に残渣を得て、濾過した。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物（Ｒ）－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（４５８ｍｇ、６０１．１μｍｏｌ、収率９０．８％）を黄色の固体として得た。

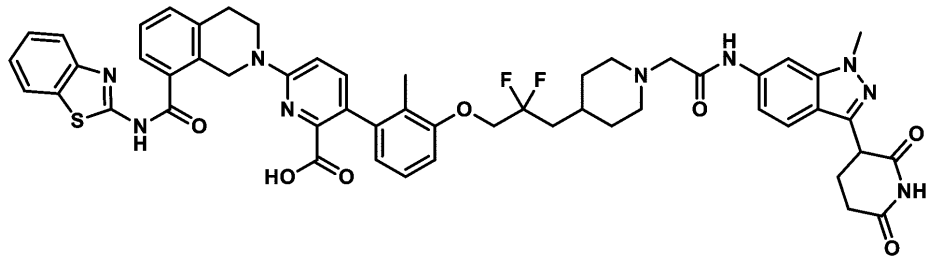
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０９８１】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（０．８ｍＬ）中の（Ｒ－２－（３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、１０５．００μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（５９．８８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＰＥＡ（４０．７１ｍｇ、３１４．９９μｍｏｌ、５４．８７μＬ、３当量）の混合物を２５℃で０．２５時間撹拌した。次に、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３２．５ｍｇ、１２６μｍｏｌ、１．２当量）を加え、混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、２５℃でブライン５ｍＬを添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈および抽出し、減圧下で濃縮して、褐色油状物を得た。油状物を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチル

フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．６［Ｍ＋Ｈ］＋。
【０９８２】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７９．８３μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４６．１ｍｇ、４７．２μｍｏｌ、収率５９．１％、純度９６．８％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．７［Ｍ＋Ｈ］＋。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９８－１２．８３（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．１９－９．６４（ｍ，１Ｈ），８．０４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－４．００（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．５７（ｍ，６Ｈ），１．３２－０．９９（ｍ，２Ｈ）
【０９８３】
実施例４１．化合物１８１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【０９８４】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＺｎ（５．２１ｇ、７９．７１ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、１，２－ジブロモエタン（７４８．７２ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ、３００．６９μＬ、０．１当量）を滴加し、次いで、混合物を$Ｎ_2$雰囲気下で６０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（８．５ｇ、３９．８６ｍｍｏｌ、１当量）およびエチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロ－アセテート（１１．３３ｇ、５５．８０ｍｍｏｌ、７．１７ｍＬ、１．４当量）の溶液を、上記溶液に滴加し、得られた溶液を６０℃で３時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、次いで１Ｎ　ＨＣｌ（２００ｍＬ）によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１９．６ｇ、粗製物）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$，）δ＝４．３５－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ），３．８０－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１６（ｍ，１Ｈ），２．６７（ｓ，２Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．１２（ｍ，５Ｈ）。

【０９８５】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－ヒドロキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１０ｇ、２９．６４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＢＵ（１８．０５ｇ、１１８．５７ｍｍｏｌ、１７．８７ｍＬ、４当量）および$ＣＳ_2$（２２．５７ｇ、２９６．４２ｍｍｏｌ、１７．９１ｍＬ、１０当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。次いで、ＭｅＩ（４２．０７ｇ、２９６．４２ｍｍｏｌ、１８．４５ｍＬ、１０当量）を混合物に添加し、混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_2ＳＯ_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１１ｇ、２５．７ｍｍｏｌ、収率８６．８％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝６．４０－６．１５（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，，２Ｈ），４．１８－４．１０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｓ，３Ｈ），２．３０－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．７８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，１０Ｈ），１．３３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９８６】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－１－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１０．５ｇ、２４．５６ｍｍｏｌ、１当量）、２－ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシ－２－メチル－プロパン（３．９５ｇ、２７．０２ｍｍｏｌ、４．９８ｍＬ、１．１当量）、フェニルホスホノイルベンゼン（５．９６ｇ、２９．４７ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで、混合物を$Ｎ_2$雰囲気下で１００℃で２４時間撹拌した。反応混合物を$Ｈ_2Ｏ$（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１

００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬ（２５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１６％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（５．１ｇ、１５．８ｍｍｏｌ、収率６４．６％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．３７－４．３１（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，２Ｈ）。

【０９８７】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（５．１ｇ、１５．８７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＬｉＡｌＨ$_4$ＬＡＨ（６０２．２７ｍｇ、１５．８７ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、次いで、混合物をN_2雰囲気下で０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃でのH_2O（０．７ｍＬ）の添加によってクエンチした。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に酸性化した。反応混合物を濾過した。濾過ケークを酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、収率７１．１％、純度９０％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝５．４７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１－３．４９（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｓ，２Ｈ），１．９０－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１４－１．００（ｍ，２Ｈ）。

【０９８８】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＮＭＰ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチル－ベンゼン（８９４．７７ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、２当量）、２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（８２．４７ｍｇ、４４７．５１μｍｏｌ、９２．１４μＬ、０．２５当量）、ＣｕＩ（１７０．４６ｍｇ、８９５．０２μｍｏｌ、０．５当量）、およびCs_2CO_3（６９９．８８ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水５０ｍＬの添加によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～４／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．７８ｇ、粗製物）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．２［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６１（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，１Ｈ），

１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．１６－１．０１（ｍ，４Ｈ）。

【０９８９】

工程Ｆ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１５ｍＬ、１５．１１当量）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．７８ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジン（２ｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９９０】

工程Ｇ．エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

CH_3CN（５ｍＬ）中の４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペリジン（５００ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）およびエチル２－ブロモアセテート（２３９．７９ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１５８．８０μＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（５９５．３３ｍｇ、４．３１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～１／１）によって精製して、化合物エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（３８０ｍｇ、８７４．９μｍｏｌ、収率６０．９％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｓ，２Ｈ），２．１４（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１４（ｍ，５Ｈ）。

【０９９１】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（３８０ｍｇ、８７４．９４μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５３５．９４ｍｇ、８７４．９４μｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（６３．７１ｍｇ、８７４．９４μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１．７５ｍＬ、３当量）を、ジオキサン（２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－

２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５１２ｍｇ、６０９．５μｍｏｌ、収率６９．６％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１２．９２－１２．８１（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．０６－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１２（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。

【０９９２】

工程Ｉ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

$Ｈ_{2}Ｏ$（２．５ｍＬ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５１２ｍｇ、６０９．５３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（７２．９９ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ）（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで$ＣＨ_{2}Ｃｌ_{2}$（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（６００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

【０９９３】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（６０ｍｇ、７３．９０μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０．９９ｍｇ、８１．２９μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（２８．６５ｍｇ、２２１．６９μｍｏｌ、３８．６１μＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（４２．１５ｍｇ、１１０．８５μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬの添加によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカル

バモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０９９４】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

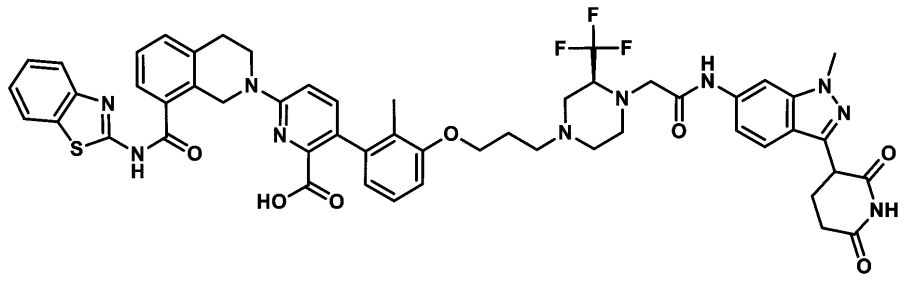
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－メチル－１－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１３．００ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、８．４４μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３５．７ｍｇ、３４．８μｍｏｌ、収率３０．５％、純度９７．１％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３５（ｍ，２Ｈ）。

【０９９５】

実施例４２．化合物１８７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイ

ソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【０９９６】

工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（１．１８ｇ、７．０８ｍｍｏｌ、７８２．９９μＬ、６当量）、およびＤＩＥＡ（７６２．４８ｍｇ、５．９０ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１４０ｍｇ、４１１．３６μｍｏｌ、収率３４．８６％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3Cl）δ＝４．２０－４．１１（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．７７（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０９９７】

工程Ｂ．（Ｓ）－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１４０ｍｇ、４１１．３６μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

【０９９８】

工程Ｃ．１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼンの調製手順

CH_3CN（３０ｍＬ）中の１，３－ジブロモプロパン（１６．１９ｇ、８０．２０ｍｍｏｌ、８．１８ｍＬ、５当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（３ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、１当量）、およびK_2CO_3（６．６５ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、化合物１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（３．６ｇ、１１．６９ｍｍｏｌ、収率７２．８７％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．２０－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ）。

【０９９９】

工程Ｄ．（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロ

ピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順
　CH_3CN（４ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１５０ｍｇ、５４２．１４μｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、１－ブロモ－３－（ブロモプロピル）－２－メチルベンゼン（２００．３８ｍｇ、６５０．５６μｍｏｌ、１．２当量）、およびK_2CO_3（４４９．５６ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ、６当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製すると、化合物（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１００ｍｇ、２０５．１μｍｏｌ、収率３７．５％、純度９５．８％）が無色油状物として得られた。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１０００】
　工程Ｅ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
　（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１００ｍｇ、２１３．９９μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（１５７．２９ｍｇ、２５６．７８μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（１５．５８ｍｇ、２１．４０μｍｏｌ、０．１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、４２７．９７ｕＬ、３当量）を、ジオキサン（２．５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、１７１．８２μｍｏｌ、収率８０．３０％）を黄色油状物として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１００１】
　工程Ｆ．（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順
　ＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５５ｍｇ、１７７．５５μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（２２．３５ｍｇ、５３２．６５μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し

て、化合物（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０６－１２．６０（ｍ，１Ｈ），１０．７３－１０．３０（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３８－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．０９－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．２８－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｓ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．０２（ｓ，９Ｈ）。

【１００２】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（７５ｍｇ、８８．７６μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２５．２２ｍｇ、９７．６４μｍｏｌ、１．１当量）、およびＤＩＥＡ（３４．４２ｍｇ、２６６．２９μｍｏｌ、４６．３８μＬ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。次いで、混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（４０．５０ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。得られた反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×６）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１００３】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１－Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソ

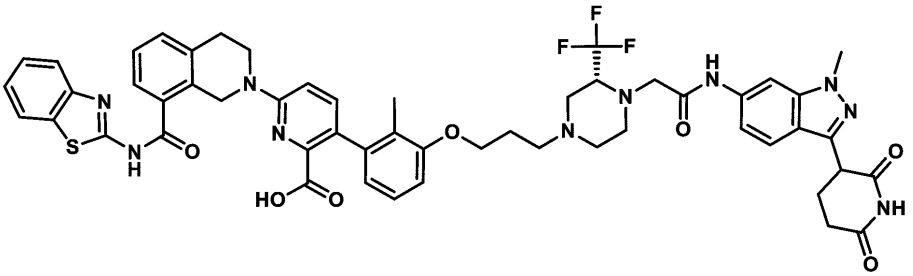
エチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３２．１ｍｇ、３０．７μｍｏｌ、収率３３．４％、純度９８．４％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０３－１２．３２（ｍ，２Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．７９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．９７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，５Ｈ）。

【１００４】

実施例４３．化合物１８７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１００５】

工程Ａ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（７００ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（７１１．６５ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、９５９．１０μＬ、２．０当量）およびエチル２－ブロモアセテート（５９７．７３ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、３９５．８４μＬ、１．３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～４／１）によって精製すると、化合物（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル

４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、５３７．７μｍｏｌ、収率４５．７％、純度６１％）が白色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０．５［Ｍ－１００＋１］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝４．１４－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２３－１．１１（ｍ，４Ｈ），０．９４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）

【１００６】

工程Ｂ．（Ｒ）－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（２５０ｍｇ、７３４．５６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１８３．６４μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、（Ｒ－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（２４０ｍｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

【１００７】

工程Ｃ．（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（３０７．７２ｍｇ，９９９．０８μｍｏｌ，１．２当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（３４５．２０ｍｇ，２．５０ｍｍｏｌ，３当量）および（Ｒ）－エチル２－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（２００ｍｇ，８３２．５６μｍｏｌ，１当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～４／１）によって精製すると、（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（２００ｍｇ、４２５．５３μｍｏｌ、収率５１．１１％、純度９９．４３％）が白色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１００８】

工程Ｄ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１８０ｍｇ、３８５．１８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５Ｍ、３８５．１８μＬ、１．５当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５６．１０ｍｇ、７７．０４μｍｏｌ、０．２当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２８３．１３ｍｇ、４６２．２２μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）によって精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（

１６０ｍｇ、１７４．１μｍｏｌ、収率４５．２％、純度９５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１００９】

工程Ｅ．（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、１７１．８２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１２．３４ｍｇ、５１５．４７μｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン）ピペリジン－１－イル）酢酸（１３０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０１０】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｒ－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（６５ｍｇ、７６．９３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３５．１０ｍｇ、９２．３１μｍｏｌ、１．２当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３．８４ｍｇ、９２．３１μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（２９．８３ｍｇ、２３０．７９μｍｏｌ、４０．２０μＬ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。残渣をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を分離し、ブライン水溶液（５ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．１［（Ｍ＋Ｈ）／２］$^{+}$

【１０１１】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（

（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

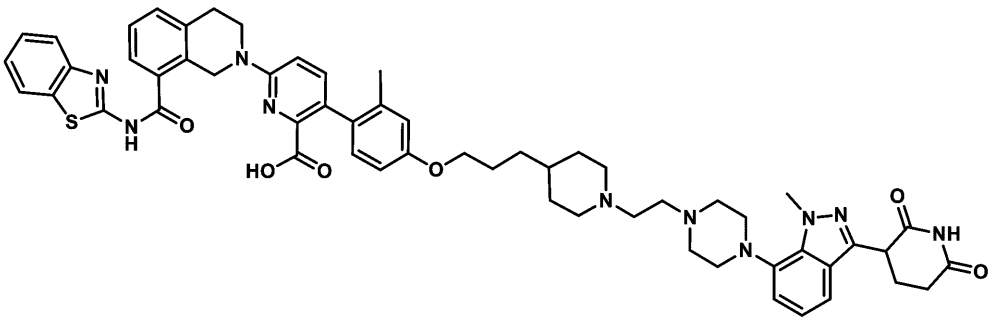
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１０．５１ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、６．８２μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３７．５２ｍｇ、３５．６μｍｏｌ、収率３８．８％、純度９７．７％）を黄色のガムとして得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１２．７３－１２．３９（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９０（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．１６－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．７６－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．４９（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．８８（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，５Ｈ）

【１０１２】

実施例４４．化合物１９０の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０１３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン

－１－カルボン酸（２．０ｇ、６．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、K_2CO_3（２．７１ｇ、１９．５９ｍｍｏｌ、３．０当量）および４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．８３ｇ、９．８０ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．５ｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．８［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$。

【１０１４】

工程Ｂ．４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製のための手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．５ｇ、６．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１．２ｇ、３．４ｍｍｏｌ、収率５６．７％）をオフホワイトの固体として得た。

【１０１５】

工程Ｃ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジンの調製手順

CH_3CN（５ｍＬ）中の４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（５００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）の溶液に、K_2CO_3（５９４．５１ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、３．０当量）および２－ブロモ－１，１－ジエトキシエタン（２８２．５７ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、２１５．７０μＬ、１．０当量）を添加した。混合物を８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％のＤＣＭ／ＭｅＯＨの溶離液）によって精製して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（４００ｍｇ、９２４．３μｍｏｌ、収率６４．４％、純度９９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．５５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６２－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，８Ｈ）

【１０１６】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中の４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（３００ｍｇ、７００．２８μｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（５１４．７４ｍｇ、８４０．３３μｍｏｌ、１．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１．４０ｍＬ、３．０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５１．００ｍｇ、７０．０３μｍｏｌ、０．１当量）を混合

物に添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４００ｍｇ、４７９．５μｍｏｌ、収率６８．４％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０１７】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸の調製手順

ＨＣＯＯＨ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２３９．７９μｍｏｌ、１当量）の溶液を、１０５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０１８】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

ＤＣＭ（３ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９３．０５ｍｇ、２５５．７４μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１３５．５０ｍｇ、６３９．３４μｍｏｌ、３．０当量）および６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（１５０ｍｇ、２１３．１１μｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２２．６ｍｇ、２１．８μｍｏｌ、収率１０．２％、純度９７．７％）を白色固体として得た。

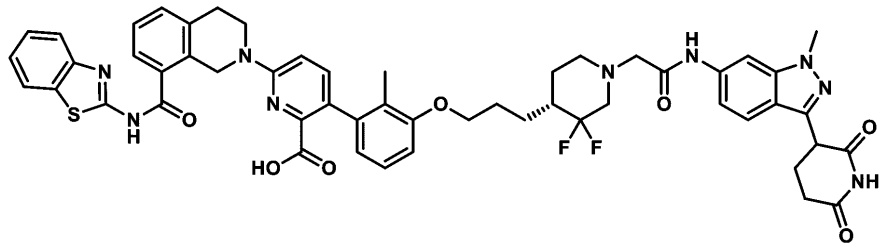
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．７１－６．６６（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９４（ｓ，２Ｈ

），３．９０－３．８６（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｓ，６Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５３（ｍ，８Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．３０（ｓ，２Ｈ），１．２５－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０６（ｍ，２Ｈ）

【１０１９】

実施例４５．化合物１９３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０２０】

工程Ａ．（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジンの調製手順

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸（５００．００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２７８．８１μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン（３５０ｍｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

【１０２１】

工程Ｂ．（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン（７００．００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（８３３．４６ｍｇ、６．０３ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（３０２．１３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、２００．０９μＬ、０．９当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～２／１）によって精製した。化合物（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテート（６００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、収率６８．７％、純度１００％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２２】

工程Ｃ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテート（４

００ｍｇ、９２０．９９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（６７．０７ｍｇ、９２．１０μｍｏｌ、０．２当量）、K_2CO_3（１Ｍ、２．７６ｍＬ、３当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（５６４．１５ｍｇ、９２０．９９μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）によって精製した。化合物（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、７０７．１μｍｏｌ、収率７６．８％、純度９９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２３】

工程Ｄ．（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、７１４．３０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５１．３２ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、（１０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（５００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０２４】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（１００．００ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５６．２０ｍｇ、１４７．７９μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（４７．７５ｍｇ、３６９．４８μｍｏｌ、６４．３６μＬ、３当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．１７ｍｇ、１４７．７９μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄

し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．２［（Ｍ＋２）／２］$^+$

【１０２５】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

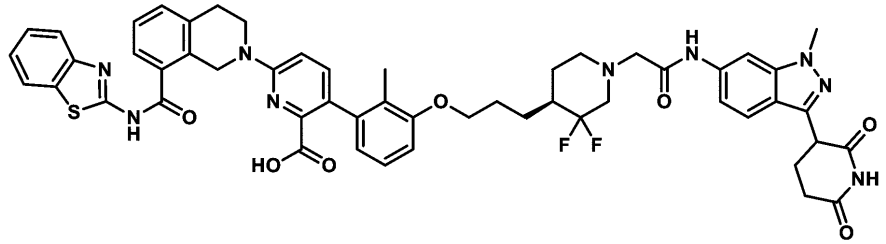
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０．００ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１８．４２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．９ｍｇ、２８．３μｍｏｌ、収率２４．８％、純度９７．７％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．８７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１２．７４－１２．２３（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０４－９．８５（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．６６（ｍ，９Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，２Ｈ）

【１０２６】

実施例４６．化合物１９３ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０２７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５６．２０ｍｇ、１４７．７９μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（４７．７５ｍｇ、３６９．４８μｍｏｌ、６４．３６μＬ、３当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．１７ｍｇ、１４７．７９μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物Ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、粗製物）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．１［（Ｍ＋２）／２］$^+$

【１０２８】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

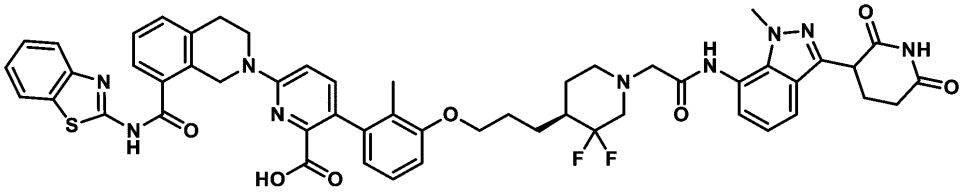
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０．００ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１８．４２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．５ｍｇ、２２．７μｍｏｌ、収率１９．８％、純度９５．８％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０１－１２．７６（ｍ，１Ｈ），１２．６９－１２．３２（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，９Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，２Ｈ）

【１０２９】

実施例４７．化合物１９７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０３０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸（８ｇ、３４．０１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＮａＨＭＤＳ（１Ｍ、４４．２１ｍＬ、１．３当量）をＮ$_2$雰囲気下－７０℃で添加した。次いで、３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（２５．０７ｇ、５１．０１ｍｍｏｌ、１．５当量）をＮ$_2$雰囲気下－７０℃で混合物に添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下で２５℃で２０時間撹拌した。反応混合物を０℃でのＮＨ$_4$Ｃｌ　１００ｍＬの添加によってクエンチした。次いでＨ$_2$Ｏ１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸（４．６ｇ、１１．９ｍｍｏｌ、３５．０％収率、９５．２％純度）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２６８．３［Ｍ－１００］$^+$

【１０３１】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４Ｅ－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－３，３－ジフルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸（３．６ｇ、９．８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、１９．６０ｍｍｏｌ、１０％純度、０．５当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（２ｇ、２．８５ｍｍｏｌ、２０％純度、０．５当量）ををＮ$_2$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐ

ｓｉ）下で２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．１ｇ、粗製物）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８０．４［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$

【１０３２】

工程Ｃ．工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（５０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．４１ｇ、７．５２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．７２ｇ、１１．２８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．１ｇ、７．５２ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。懸濁液を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸（２．１ｇ、４．４ｍｍｏｌ、収率５８．５％、純度９４％）を白色固体として得た。

【１０３３】

工程Ｄ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸の残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．２ｍｍｏｌ、収率４７．１％、純度９９％）を白色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．３［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－３．９５（ｍ，４Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１６－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，５Ｈ），１．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，９Ｈ）

【１０３４】

工程Ｅ．（Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジンの調製手順

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５５７．６１μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物（Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン（７００ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

【１０３５】

工程Ｆ．（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン（７００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（８３３．４６ｍｇ、６．０３ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（３０２．１３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、２００．０９μＬ、０．９当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル

１／０～２／１）によって精製した。化合物（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテート（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率６８．７％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０３６】

工程Ｇ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）アセテート（４００ｍｇ、９２０．９９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（６７．０７ｍｇ、９２．１０μｍｏｌ、０．１当量）、K_2CO_3（１。５Ｍ、３７６０μＬ、３当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５６４．１５ｍｇ、９２０．９９μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル、１０／１～２／１）によって精製した。化合物（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６７０ｍｇ、７８９．６μｍｏｌ、収率８５．７％、純度９９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０３７】

工程Ｈ．（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５８０ｍｇ、６９０．４９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ．Ｈ２Ｏ（４９．６１ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（４３０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０３８】

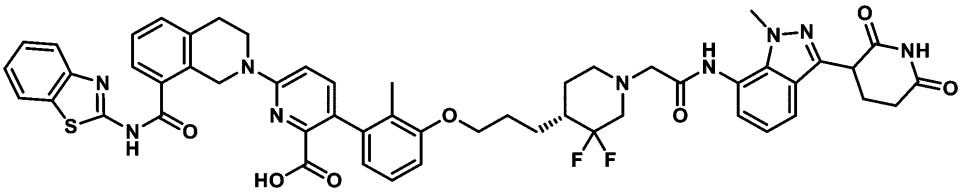
工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリ

ジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５６．２０ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（４７．７５ｍｇ、３６９．４９μｍｏｌ、６４．３６μＬ、３当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．１７ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物Ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、粗製物）を褐色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$
【１０３９】
工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０．００ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２．３１ｇ、２０．２６ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ、１７７．６４当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２９．１ｍｇ、２８．９μｍｏｌ、収率２５．３％、純度９９．０％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９０－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１２．７１－１２．４７（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．８９－９．８１（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．６７（ｓ，４Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０６－

１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７５（ｍ，９Ｈ），１．５３－１．３６（ｍ，２Ｈ）

【１０４０】

実施例４８．化合物１９７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０４１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）酢酸（１００．００ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５６．２０ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（４７．７５ｍｇ、３６９．４９μｍｏｌ、６４．３６μＬ、３当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．１７ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．２［（Ｍ＋２）／２］$^+$

【１０４２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３

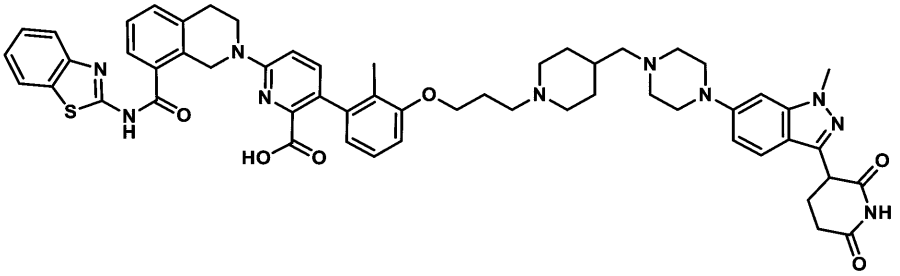
－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０．００ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（２．３１ｇ、２０．２６ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ、１７７．６４当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２７．７ｍｇ、２７．２μｍｏｌ、収率２３．８％、純度９７．８％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），１２．７４－１２．２３（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０４－９．８５（ｍ，１Ｈ），８．０８－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２６－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．６６（ｍ，９Ｈ），１．５１－１．３５（ｍ，２Ｈ）

【１０４３】

実施例４９．化合物２００の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１０４４】

工程Ａ．メチルピペリジン－４－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ、９．７３ｅ－１当量）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）４－メチルピペリジン－１，４－ジカルボキシレート（１０ｇ、４１．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物メチルピペリジン－４－カルボン酸（７．７ｇ、粗製物）を白色固体として得た。

【１０４５】

工程Ｂ．１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

CH_3CN（１５ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１０．７９ｇ、５３．４７ｍｍｏｌ、

５．４５ｍＬ、５当量）、Cs_2CO_3（１０．４５ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（１７７．５１ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（２．２ｇ、７．１ｍｍｏｌ、収率６６．８％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．１８（ｍ，６Ｈ）

【１０４６】

工程Ｃ．エチル１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルボン酸の調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（１．８２ｇ、５．９１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチルピペリジン－４－カルボン酸（１．１７ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、１．１当量ＨＣｌ）、K_2CO_3（２．４５ｇ、１７．７３ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（９８．０９ｍｇ、５９０．８９μｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で添加した。反応混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物メチル１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルボン酸（１．９ｇ、５．０ｍｍｏｌ、収率８５．１％、純度９８％）を無色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０４７】

工程Ｄ．［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メタノールの調製手順

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のメチル１－［３－（３－ブロモ－２－メチルーフェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルボン酸（１．９ｇ、５．１３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（２１４．２３ｍｇ、５．６４ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をNa_2SO_4・$10H_2O$（２０ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に加温した。混合物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メタノール（１．５５ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１０４８】

工程Ｅ．１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（１．２３ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ、４当量）の溶液を、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の二塩化オキサリル（１．００ｇ、７．８９ｍｍｏｌ、６９０．５４μＬ、２当量）の溶液にN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メタノール（１．３５ｇ、３．９４ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２．３９ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ、３．２９ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１

）によって精製した。化合物１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（１．４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝９．６８－９．６３（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９７（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，２Ｈ）

【１０４９】

工程Ｆ．３－［６－［４－［［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（２００ｍｇ、５８７．８０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０６．９３ｍｇ、２９３．９０μｍｏｌ、０．５当量、ＨＣｌ）およびＡｃＯＨ（３．５３ｍｇ、５８．７８μｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（３７３．７３ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製した。化合物３－［６－［４－［［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、１３５．０μｍｏｌ、収率２２．９％、純度８８％）を黄色油状物として得た。

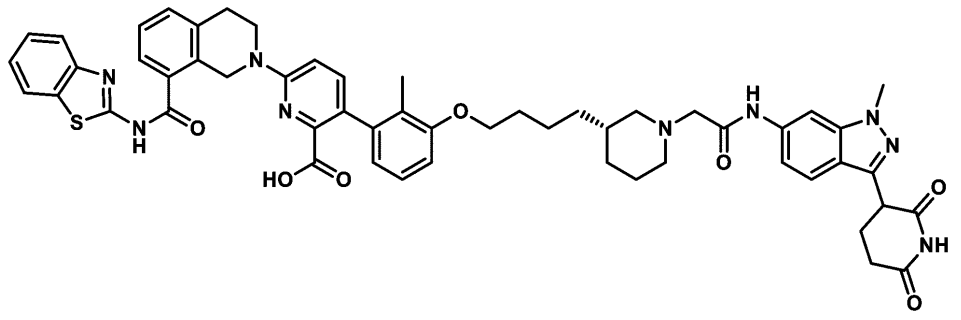
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０５０】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－［６－［４－［［１－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ，１５３．４６μｍｏｌ，１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１２２．２０ｍｇ，１９９．５０μｍｏｌ，１．３当量）、ＫＦ（２６．７５ｍｇ，４６０．３８μｍｏｌ、１０．７９μＬ，３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１１．１８ｍｇ、１５．３５μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（１ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．１ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、３４．５μｍｏｌ、収率２２．５％、純度９１．２％）を黄

色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０５１】
工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、３７．８３μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．１ｍｇ、２０．９μｍｏｌ、収率５５．４％、純度９９．３％）を淡紅色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．２９－１．１７（ｍ，２Ｈ）
【１０５２】
実施例５０．化合物２０２ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリ

ジン－２－カルボン酸
【１０５３】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸（４ｇ、１８．５８ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＰ（８．６７ｇ、２０．４４ｍｍｏｌ、６．３３ｍＬ、１．１当量）のＤＣＭ（５０ｍＬ）中の混合物を、N_2雰囲気下で２０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル５０／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（３ｇ、１４．０ｍｍｏｌ、収率７５．７％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．５９（ｓ，１Ｈ），３．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４３（ｓ，１Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１１Ｈ）
【１０５４】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（Ｅ）－４－ベンジルオキシブト－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（３．４６ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、－７０℃に冷却した。ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１０．５５ｍＬ、１．５当量）を－７０℃で滴加した。－７０℃で１時間撹拌した後、ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（１．５ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。混合物を、－７０℃で１時間撹拌し、０℃で飽和NH_4Cl溶液（２０ｍＬ）を滴加することによってクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル２００／１～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（Ｅ）－４－ベンジルオキシブト－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、４．６ｍｍｏｌ、収率６５．９％、純度８９％）を無色油状物の油として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．３９－７．１８（ｍ，５Ｈ），５．４８－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．２８－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），３．８４－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｓ，１Ｈ），２．６３－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ），１．２８－１．１７（ｍ，１Ｈ）
【１０５５】
工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（Ｅ）－４－ベンジルオキシブト－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、５．２１ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、５２１．０２μｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）および$Pd(OH)_2$（０．１ｇ、７１．２１μｍｏｌ、純度１０％、０．０１．３７当量）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中の混合物を脱気し、H_2（１５ｐｓｉ）で３回パージし、次いで、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）雰囲気下で２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、４．０ｍｍｏｌ、収率７７．５％、純度８０％）を灰色の油状物油として得た。
^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝３．７２（ｓ，２Ｈ），３．３８（ｑ

，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．５０（ｓ，１Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１１Ｈ），１．３４－１．１１（ｍ，７Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），０．８７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）

【１０５６】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ（３９９．６９ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（０．５ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１当量）のトルエン（５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（５１５．７８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、２．１４ｍＬ、１．１当量）を滴加した。混合物をN_2雰囲気下で１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（０．５ｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率５５．５％、純度９２％）を無色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．２［Ｍ－１００＋Ｈ］＋

【１０５７】

工程Ｅ．（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（０．５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を、石油エーテル／酢酸エチル＝５：１（２ｍＬ）で２０℃で３０分間摩砕し、（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（０．３ｇ、９１９．４μｍｏｌ、収率７８．４％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．８１－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．５２－８．３０（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｂｒｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，１Ｈ）

【１０５８】

工程Ｆ．エチル２－［（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製のための手順

ＭｅＣＮ（２ｍＬ）中のエチル２－ブロモアセテート（９１．１６ｍｇ、５４５．８６μｍｏｌ、６０．３７μＬ、０．９当量）および（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（２２０ｍｇ、６０６．５１μｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）のCH_3CN（２ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（２５１．４７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（０．１８ｇ、４３６．５μｍｏｌ、収率７１．９％）を淡黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１

２（ｓ，２Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２３－１．１８（ｍ，５Ｈ），０．８４－０．７５（ｍ，２Ｈ）

【１０５９】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のエチル２－［（３Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（０．１８ｇ、４３６．５１μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２６７．３８ｍｇ、４３６．５１μｍｏｌ、１当量）、K_3PO_4（１．５Ｍ、８７３．０２μＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３１．７９ｍｇ、４３．６５μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（０．２４ｇ、２２８．８μｍｏｌ、収率５２．４％、純度７８％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．７［（Ｍ－５６）／２＋Ｈ］$^+$

【１０６０】

工程Ｈ．２－［（３Ｓ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製のための手順

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（０．２４ｇ、２２８．８４μｍｏｌ、純度７８％、１当量）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（１．５Ｍ、７６２．８１μＬ、５当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでｐＨ＜７に調整し、濾過して、粗製物２－［（３Ｓ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（０．１６ｇ、２０２．５μｍｏｌ、収率８８．５％）を褐色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．３２－１２．２５（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６

．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．５６（ｍ，７Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ），０．９５－０．８８（ｍ，１Ｈ）

【１０６１】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－［（３Ｓ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（０．０５ｇ、６３．２９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（２８．８８ｍｇ、７５．９５μｍｏｌ、１．２当量）、ＴＥＡ（１９．２１ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、２６．４３μＬ、３当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６．３５ｍｇ、６３．２９μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を４０℃で０．５時間撹拌した。溶液を水（２ｍＬ）に注ぎ、次いで濾過して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５８．４μｍｏｌ、収率９２．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

【１０６２】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（０．０６ｇ、５８．２４μｍｏｌ、１当量）の溶液にＤＣＭ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．５ｍｇ、２１．４μｍｏｌ、３６．８％収率、９６．９％純度）を黄色固体として得た。

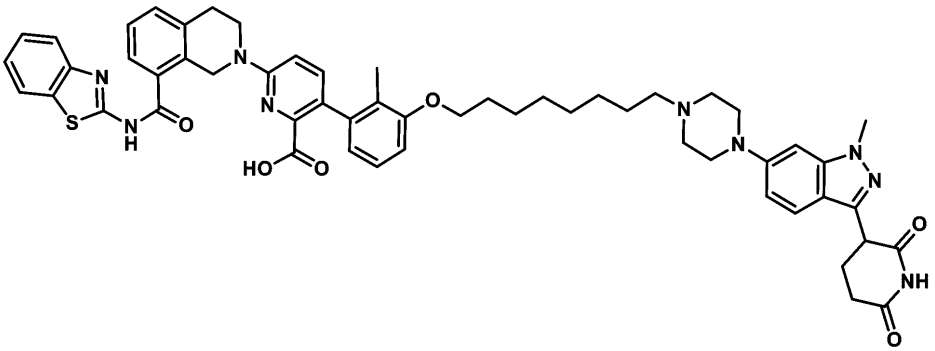
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０９－１２．５８（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０３－９．６９（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．

３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．８５（ｍ，７Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８３（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．８２（ｍ，１Ｈ）

【１０６３】

実施例５１．化合物２０５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１０６４】

工程Ａ．エチル８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタノエートの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、エチル８－ブロモオクタノエート（３．２２ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）、K_2CO_3（２．９６ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタノエート（３．５ｇ、９．８ｍｍｏｌ、収率９１．６％）を無色として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１３－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９３（ｍ，１Ｈ），４．０６－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｓ，２Ｈ），１．４１（ｓ，２Ｈ），１．３７－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．１８－１．１５（ｍ，３Ｈ）。

【１０６５】

工程Ｂ．８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のエチル８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタノエート（３．５ｇ、９．８０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（５５７．７１ｍｇ、１４．６９ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（０．６４ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．６４ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタン－１－オール（２．８ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

【１０６６】

工程Ｃ．８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタナールの調製手順
ＤＣＭ（６０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（２．７８ｇ、３５．５３ｍｍｏｌ、２．７８ｍＬ、４当量）の溶液に、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）$_2$（２．２５ｇ、１７．７６ｍｍｏｌ、１．５５ｍＬ、２当量）の溶液をＮ$_2$雰囲気下で－７０℃で添加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタン－１－オール（２．８ｇ、８．８８ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（５．３９ｇ、５３．２９ｍｍｏｌ、７．４２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_2$雰囲気下で－７０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタナール（２．３ｇ、７．３ｍｍｏｌ、収率８２．６％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６６（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９４（ｍ，２Ｈ），２．５１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．４６－１．１６（ｍ，１２Ｈ）。

【１０６７】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（８－オキソオクトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の８－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）オクタナール（２００ｍｇ、６３８．５１μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（３９１．１２ｍｇ、６３８．５１μｍｏｌ、１当量）、Ａｄ２ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ３（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ Ｇ３）（９３．００ｍｇ、１２７．７０μｍｏｌ、０．２当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．５Ｍ、６３８．５１μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下、１００℃で１時間で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（８－オキソオクトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６５ｍｇ、９０．４μｍｏｌ、収率１４．１％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１０６８】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（８－オキソオクトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６５ｍｇ，９０．４２μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．５２ｍｇ，１０８．５０μｍｏｌ，１．２当量）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（５７．４９ｍｇ，２７１．２５μｍｏｌ，３当量）、４Ａ ＭＳ（１０ｍｇ，１．００当量）およびＡｃＯＨ（５．４３ｍｇ，９０．４２μｍｏｌ，５．１８μＬ，１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，

４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１０６９】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

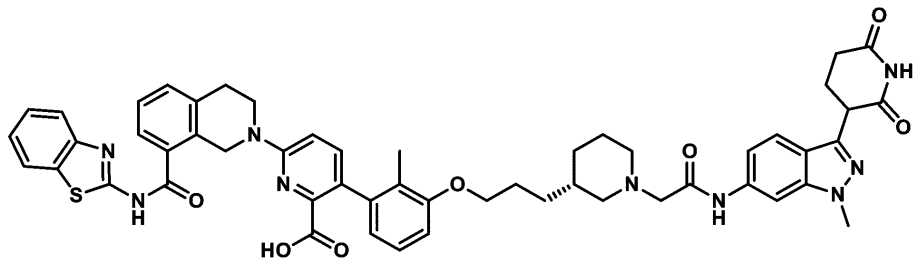
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７７．６５μｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７．８ｍｇ、２７．３μｍｏｌ、収率３５．２％、純度９５．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８３（ｍ，５Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２４－３．２１（ｍ，６Ｈ），３．０１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２９（ｍ，６Ｈ）。

【１０７０】

実施例５２．化合物２０７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１０７１】

工程Ａ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１０ｇ、４６．４５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＭＰ（１９．７０ｇ、４６．４５ｍｍｏｌ、１４．３８ｍＬ、１当量）を０℃で滴加した。反応混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2S_2O_3$（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（９．２９ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．５９（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１０Ｈ）

【１０７２】

工程Ｂ．（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１９．５３ｇ、８７．１２ｍｍｏｌ、１７．２８ｍＬ、２当量）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（２．３０ｇ、５７．５０ｍｍｏｌ、純度６０％、１．３２当量）をN_2下、０℃で少しずつ添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（９．２９ｇ、４３．５６ｍｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、次いで混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）によってクエンチし、次いで酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン１００ｍＬ（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～２０／１）によって精製して、（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（６．７ｇ、２２．１ｍｍｏｌ、収率５０．８％、純度９３．７％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝６．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８７（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１０７３】

工程Ｃ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中の（Ｓ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、７．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、PtO_2（１６０．２７ｍｇ、７０５．８１μｍｏｌ、０．１当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．８ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．１８－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５１（ｔ，Ｊ＝１

１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－１．０４（ｍ，１Ｈ）。

ＳＦＣ：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＣ－３　５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ、移動相：相ＡはＣＯ$_2$用、相ＢはＭｅＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）用；勾配溶出：Ａ中Ｂ　５％～４０％、流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５℃；背圧：１００ｂａｒ

【１０７４】

工程Ｄ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．８ｇ、９．８１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（３７２．３９ｍｇ、９．８１ｍｍｏｌ、１当量）をＮ$_2$下、０℃で滴下した。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、７．５ｍｍｏｌ、収率７６．８％、純度８３．４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．５１－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３４（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．７１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９９（ｍ，１Ｈ）

【１０７５】

工程Ｅ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（２５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－ブロモ－２－メチルフェノール（１．６９ｇ、９．０４ｍｍｏｌ、１当量）および２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．６２ｇ、１０．８５ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル１／０～２０／１）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．１ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率６８．０％、純度８０％）を無色油状物して得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．８９（ｍ，４Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．１７－１．０５（ｍ，１Ｈ）

【１０７６】

工程Ｆ．（Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチ

ルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．１７ｇ、６．１５ｍｍｏｌ、純度８０％、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１５ｍＬ、９．７６当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（２．２４ｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．１４－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４１－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．６７（ｍ，６Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１９（ｍ，１Ｈ）

【１０７７】

工程Ｇ．（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

ＣＨ$_3$ＣＮ（２０ｍＬ）中の（Ｓ－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（２．２ｇ、６．３１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、エチル２－ブロモアセテート（９４８．２６ｍｇ、５．６８ｍｍｏｌ、６２７．９８μＬ、０．９当量）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（２．６２ｇ、１８．９３ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１．９ｇ、４．７ｍｍｏｌ、収率７５．６％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．９５－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２６（ｍ，３Ｈ），０．９８－０．８４（ｍ，１Ｈ）

【１０７８】

工程Ｈ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６００ｍｇ、９７９．５２μｍｏｌ、１当量）、（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３９０．１８ｍｇ、９７９．５２μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．９６ｍＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７１．３４ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ、０．１当量）を、１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４７６ｍｇ、５５８．２μｍｏｌ

、収率５７．０％、純度９４．３％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０７９】
工程Ｉ．（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順
ＴＨＦ（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４７６ｍｇ、５９２．０４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（７４．５３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（５８０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０８０】
工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１９３．３１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４９．９３ｍｇ、１９３．３１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（８０．８５ｍｇ、２１２．６４μｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＰＥＡ（７４．９５ｍｇ、５７９．９３μｍｏｌ、１０１．０１μＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水で摩砕し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１１２．３μｍｏｌ、収率５８．０％、純度８１．５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１０８１】
工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリ

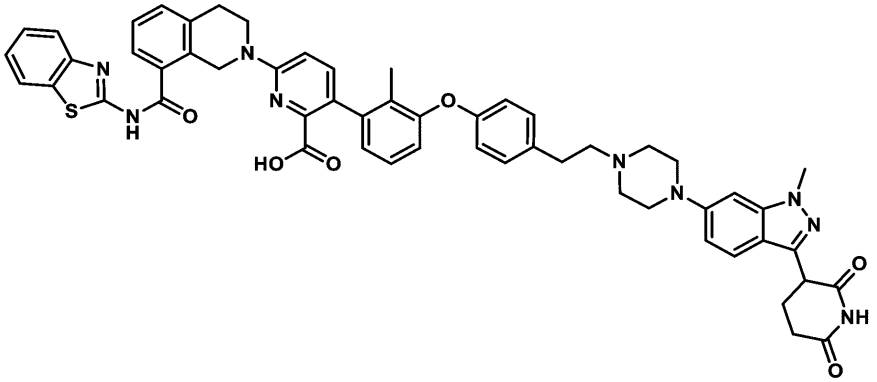
ジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１１２．２８μｍｏｌ、純度８１．５％、１当量）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４１．０ｍｇ、４１．５μｍｏｌ、収率３７．０％、純度９７．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．７［Ｍ＋Ｈ］＋。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｓ，４Ｈ），３．２０－３．０６（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）

【１０８２】

実施例５３．化合物２０８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１０８３】

工程Ａ．メチル２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセテートの調製手順

ＮＭＰ（２０ｍＬ）中のメチル２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（１．７ｇ、１０．２３ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチルベンゼン（７．６７ｇ、３０．６９ｍｍｏｌ、３当量）、ＣｕＩ（９７４．１８ｍｇ、５．１２ｍｍｏｌ、０．５当量）、炭酸セシウム（４．００ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（４７１．３０ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、５２６．５９μＬ、０．２５当量）の混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルク

ロマトグラフィー（０～３％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセテート（３ｇ、８．９ｍｍｏｌ、収率８７．４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）

【１０８４】

工程Ｂ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］エタノール調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセテート（１ｇ、２．９８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、Ｎ$_2$で３回パージし、ＬｉＡｌＨ$_4$（９０．５９ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、０．８当量）をＮ$_2$下、０℃で少しずつ添加した。混合物をＮ$_2$下、０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］エタノール（７６０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率８２．９％）を白色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４１（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１９（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，３Ｈ），４．６４－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）

【１０８５】

工程Ｃ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセトアルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（７．６ｍＬ）中の２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］エタノール（７６０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、氷浴中でＤＭＰ（１．２６ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、９１９．１６μＬ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃でＮａ$_2$Ｓ$_2$Ｏ$_3$（５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、ＤＣＭ（５ｍＬ）で抽出し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセトアルデヒド（７００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６９－９．６６（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．８９（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７１（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ）

【１０８６】

工程Ｄ．２－［［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］メチル］－１，３－ジオキソランの調製手順

トルエン（５０ｍＬ）中の２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］アセトアルデヒド（６００ｍｇ，１．９７ｍｍｏｌ，１当量）およびエチレングリコール（１．８５ｇ，２９．８１ｍｍｏｌ，１．６７ｍＬ，１５．１６当量）の溶液に、ＴｓＯＨ（６７．７１ｍｇ，３９３．２３μｍｏｌ，０．２当量）を添加した。混合物を１４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、２－［［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］メチル］－１，３－ジオキソラン（６８０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４２（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－７．２２（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８３（ｍ，１Ｈ），４．９６－４．９２（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７７－３．７３（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）

【１０８７】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］メチル］－１，３－ジオキソラン（６８０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．１９ｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、３．８９ｍＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２８３．６２ｍｇ、３８９．４４μｍｏｌ、０．２当量）をジオキサン（６．８ｍＬ）中のマイクロ波管に入取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６５０ｍｇ、８００．８μｍｏｌ、収率４１．１％、純度９３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，３Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．７９（ｍ，４Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．９３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９０－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，９Ｈ）

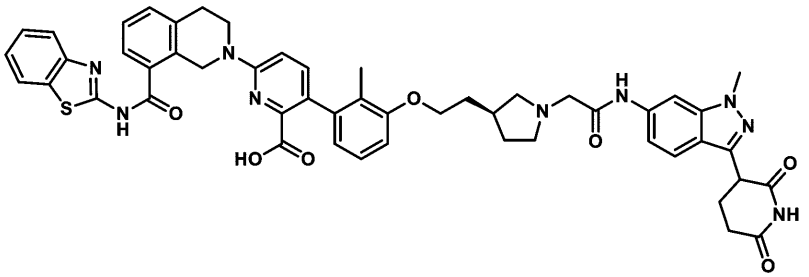
【１０８８】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１，３－ジオキソラン－２－イルメチル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２６４．９４μｍｏｌ、１当量）の溶液を１００°Ｃで２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１８０ｍｇ、２３７．５μｍｏｌ、収率８９．６％、純度８６．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５５．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１０８９】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、７６．３７μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７５．００ｍｇ、２２９．１０μｍｏｌ、３当量）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）溶液に、ＡｃＯＨ（４５８．５８μｇ、７．６４μｍｏｌ、４．３７ｅ－１μＬ、０．１当量）を添加した。混合物を２５℃で１５．５時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（１４．４０ｍｇ、２２９．１０μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４．４ｍｇ、１４．０μｍｏｌ、収率３６．６％、純度９３．７％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，３Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｓ，４Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ）
【１０９０】
実施例５４．化合物２１９ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチルーインダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソーエチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【１０９１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．３０ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸（１．５ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、１当量）、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．５２ｇ、１０．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸（２．３ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率８８．８％）を黄色の油状物として得た。

【１０９２】
工程Ｂ．（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジンの調製手順
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸（２．３８ｇ、６．１９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物（３Ｓ－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン（１．６ｇ、４．９ｍｍｏｌ、収率８０．５％）を白色の固体として得た。

【１０９３】
工程Ｃ．エチル２－［（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテートの調製手順
CH_3CN（１０ｍＬ）中の（３Ｓ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）ピロリジン（１．６ｇ、５．６３ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（９４０．２２ｍｇ、５．６３ｍｍｏｌ、６２２．６６μＬ、１当量）、K_2CO_3（３．８９ｇ、２８．１５ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２３％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテート（１．１ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率５１．６％、純度９７．９％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．３［Ｍ＋２］$^+$

【１０９４】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ジオキサン（５ｍＬ）中のエチル２－（３Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテート（３００ｍｇ、８１０．２０μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（４９６．２８ｍｇ、８１０．２０μｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、８１０．２０μＬ、１．５当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（１１８．０１ｍｇ、１６２．０４μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波中で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル

／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４３０ｍｇ、５５４．１μｍｏｌ、収率６８．４％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９５】

工程Ｅ．２－［（３Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１．３，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１０５ｍｇ、１３５．３２μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ（１Ｍ、４０５．９５μＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＨＣｌ　０．５ｍＬに入れ、濾過した。固体物をＤＣＭに溶解し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物２－［（３Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（９８ｍｇ、１３１．０μｍｏｌ、収率９６．８％）を白色の固体として得た。

【１０９６】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の２－［（３Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、１０６．９７μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．６３ｍｇ、１０６．９７μｍｏｌ、１当量）、ＥＤＣＩ（３０．７６ｍｇ、１６０．４５μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を水５ｍＬで希釈し、酢酸エチル３０ｍＬ（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物Ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－６－フルオロ－１－ジオキソ－イソインドリン－６－イル］ピペラジン－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、７４．８μｍｏｌ、収率６９．９％、純度４９．３％）を赤色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１０９７】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－

［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

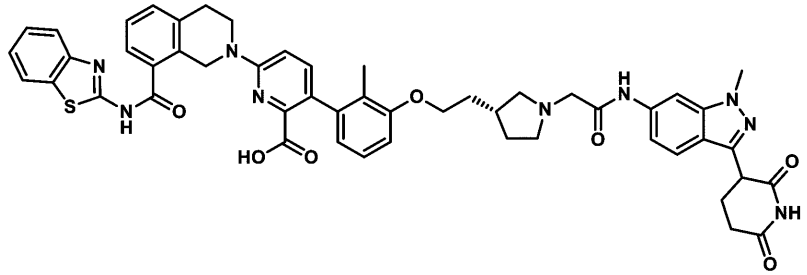
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１５１．８０μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水５ｍＬで希釈し、酢酸エチル１０ｍＬ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン１０ｍＬ（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２８．７ｍｇ、２９．８μｍｏｌ、収率１９．６％、純度９６．７％）を紫色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３３．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０１－１２．７１（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．４９－９．８９（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４６（ｓ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，５Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ）

【１０９８】

実施例５５．化合物２１９ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチルーインダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソーエチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１０９９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸の調製手順

３－ブロモ－２－メチル－フェノール（７６４．５１ｍｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１．１

当量）のＴＨＦ（３２ｍＬ）中の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン－１－カルボン酸（８００ｍｇ，３．７２ｍｍｏｌ，１当量）、ＤＩＡＤ（１．２０ｇ，５．９５ｍｍｏｌ，１．１６ｍＬ，１．６当量）およびＰＰｈ３（１．５６ｇ，５．９５ｍｍｏｌ，１．６当量）を添加した。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、８２２．２μｍｏｌ、収率２２．１％、純度７９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．７［Ｍ－５６＋１］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．１４－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８８（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３８－３．３５（ｓ，１Ｈ），３．０３－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５６（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，１Ｈ）。

【１１００】

工程Ｂ．（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、２０８．１７μｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物（３Ｒ－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン（１８０ｍｇ、５６１．３μｍｏｌ、収率７１．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１８－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９７（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９８（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１３（ｍ，２Ｈ）。

【１１０１】

工程Ｃ．エチル２－［（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテートの調製手順

CH_3CN（４ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン（１６０ｍｇ、４７９．０２μｍｏｌ、純度９６％、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（８０．００ｍｇ、４７９．０２μｍｏｌ、５２．９８μＬ、１当量）、およびK_2CO_3（１９８．６１ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３７％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテート（１５０ｍｇ、４０５．１μｍｏｌ、収率８４．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１０２】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－

２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のエチル２－［（３Ｒ）－３－［－２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピロリジン－１－イル］アセテート（８０ｍｇ、２１６．０５μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１５８．８１ｍｇ、２５９．２６μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ Ｇ３（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ Ｇ３）（３１．４７ｍｇ、４３．２１μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、２１６．０５μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１０３．１μｍｏｌ、収率４７．７％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１１０３】
工程Ｅ．２－［（３Ｒ）－３－［２－［３－［６－［８－（１．３，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１０３．１０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiOH・H_2O$（１２．９８ｍｇ、３０９．３０μｍｏｌ、３当量）およびH_2O（０．５ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物２－［（３Ｒ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１１０４】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、１０６．９７μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３３．１５ｍｇ、１２８．３６μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（４０．６７ｍｇ、１０６．９７μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（４１．４７ｍｇ、３２０．９０μｍｏｌ、５５．８９μＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（６ｍＬ）で希釈し、酢酸エチ

ル（３ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を水（３ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物Ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、７０．８μｍｏｌ、収率６６．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１０５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

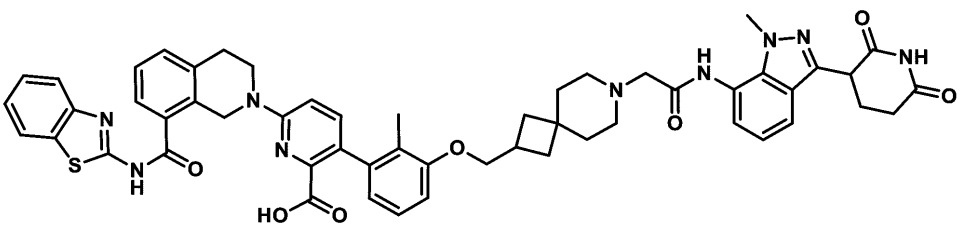
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、７０．８４μｍｏｌ、１当量）の溶液を、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３２．４ｍｇ、３４．５μｍｏｌ、収率４８．８％、純度９９．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４－８．０２（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２１－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０４－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．３３－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９０（ｍ，７Ｈ），３．０４－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，１Ｈ）。

【１１０６】

実施例５６．化合物２２６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［［３－（２，６－ジオ

キソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１１０７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸の調製のための手順

トルエン（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルーフェノール（１ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．５０ｇ、５．８８ｍｍｏｌ、１．１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いでN_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１０／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（２．３５ｇ、粗製物）を緑色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４２－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．３４－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【１１０８】

工程Ｂ．２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナンの調製のための手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．８５、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ、９．１８当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝０／１～１０／１）によって精製して、化合物２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．４ｇ、４．３２ｍｍｏｌ、収率９９．０４％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１８－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６７（ｍ，２Ｈ）。

【１１０９】

工程Ｃ．エチル２－［２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテートの調製手順

CH_3CN（５ｍＬ）中の２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン（５００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１当量）およびエチル２－ブロモアセテート（２５７．５１ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１７０．５４μＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（１．０７ｇ、７．７１ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、化合物エチル２－［２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテート（２４０ｍｇ、５８４．８μｍｏｌ、収率３

７．９％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），２．８０－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．３９（ｍ，４Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｓ，４Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。
【１１１０】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製のための手順
エチル２－［２－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテート（２４０ｍｇ、５８４．８７μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（３５８．２６ｍｇ、５８４．８７μｍｏｌ、１当量）Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５Ｍ、１．１７ｍＬ、３当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$）（８５．１９ｍｇ、１１６．９７μｍｏｌ、０．２当量）を、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、２９４．１μｍｏｌ、収率５０．２％）を黄色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，６Ｈ），１．２８（ｓ，３Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。
【１１１１】
工程Ｅ．２－［２－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（０．５ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、２９４．１１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（６１．７１ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１

２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、ＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨを５に調整した。次いで、混合物を減圧下で濾過濃縮して、化合物２－［２－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸（２７０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１１２】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の２－［２－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸（８０ｍｇ、１０１．５３μｍｏｌ、１当量．）および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．４７ｍｇ、１２１．８３μｍｏｌ、１．２当量）の溶液にＥＤＣＩ（２９．１９ｍｇ、１５２．２９μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水２ｍＬの添加によってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ　２ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１１３】

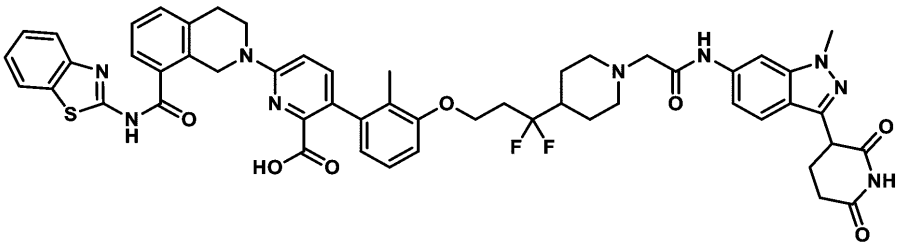
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７［－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．２６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ、１３８．８７当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２６．７ｍｇ、２７．３μｍｏｌ、収率２８．１％、純度９９．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９８－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．８２－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．７５－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【１１１４】

実施例５７．化合物２２９の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１１５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

CH_2Cl_2（５００ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－カルボン酸（５０．０ｇ、２１８ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（２７．７ｇ、２８３ｍｍｏｌ、１．３当量）、ＥＤＣＩ（１００ｇ、５２３ｍｍｏｌ、２．４当量）、ＮＭＭ（３３．１ｇ、３２７ｍｍｏｌ、３６．０ｍＬ、１．５当量）、およびＨＯＢｔ（１４．７ｇ、１０９ｍｍｏｌ、０．５０当量）の混合物を、２０℃で５時間撹拌した。完了後、反応混合物をH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（４００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～２０／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸（５２．３ｇ、１９２ｍｍｏｌ、収率８８．１％）を黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝４．３０－４．００（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．６７（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【１１１６】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（ブト－３－エノイル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（メトキシ（メチル）カルバモイル）ピペリジン－１－カルボン酸（１５．０ｇ、５５．１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、アリルマグネシウムブロミド（１Ｍ、６６．１ｍＬ、１．２当量）を０℃で滴加した。添加後、混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃での飽和NH_4Cl水溶液

（２００ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（ブト－３－エノイル）ピペリジン－１－カルボン酸（１４．０ｇ、４９．７ｍｍｏｌ、収率９０．３％、純度９０％）を褐色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝５．９９－５．８１（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ）。

【１１１７】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロブト－３－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（ブト－３－エノイル）ピペリジン－１－カルボン酸（１４．０ｇ、５５．３ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＤＡＳＴ（４４．５ｇ、２７６ｍｍｏｌ、３６．５ｍＬ、５．０当量）を０℃で滴加した。その後、混合物を２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２００ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～５／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロブト－３－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（４．４０ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、収率２８．９％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝５．９０－５．７０（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０１（ｍ，２Ｈ），４．３２－４．１４（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．４９（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，２Ｈ）。

【１１１８】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

オゾンを、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３０．０ｍＬ）およびエタノール（１０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロブト－３－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（４．４０ｇ、１６．０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、溶液が青色になるまで－７８℃で１時間バブリングした。過剰のオゾンを脱気し、窒素によってパージした後、ＮａＢＨ$_4$（１．８１ｇ、４７．９ｍｍｏｌ、３．０当量）を０℃で少しずつ添加し、反応物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、０℃での飽和塩化アンモニウム水溶液（８０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝４０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．５０ｇ、１１．３ｍｍｏｌ、収率７０．６％、純度９０．０％）を黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．２５－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．７７（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ）。

【１１１９】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製のための手順

トルエン（４０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１，１－ジフルオロ－３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．５０ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、３－ブロモ－２－メチルフェノール（２．５８ｇ、１３．８ｍｍｏｌ、１．１当量）およびＣＭＰＢ（６．０５ｇ、２５．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。反応物を１２０℃で２時間撹拌した。完了後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．４ｇ、３．５ｍｍｏｌ、収率２８．３％、純度６３．６％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０６（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．３９（ｍ，１１Ｈ）。

【１１２０】

工程Ｆ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジンの調製のための手順

ＨＣｌ／１，４－ジオキサン（２０．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．２６ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン（１．７６ｇ、粗製物）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１１２１】

工程Ｇ．エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製のための手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン（１．７６ｇ、５．０５ｍｍｏｌ、１．０当量）およびエチル２－ブロモアセテート（８０２ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、５３１μＬ、０．９５当量）の溶液に、K_2CO_3（１．４０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、２．０当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～３／１）によって精製して、エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１．１０ｇ、２．４５ｍｍｏｌ、収率４８．５％、純度９６．８％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３５．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１１２２】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポ

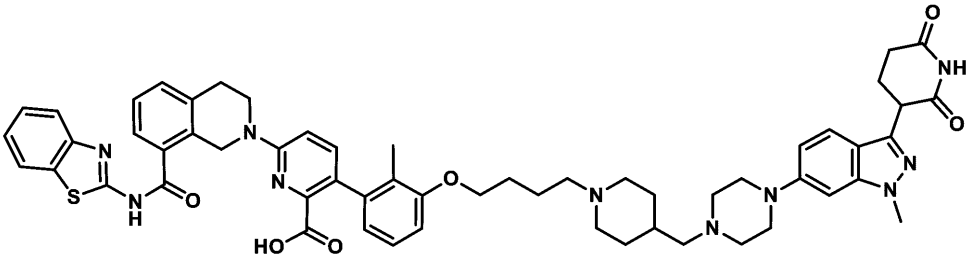
キシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
１，４－ジオキサン（３．００ｍＬ）中のエチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３１３ｍｇ、６８４μｍｏｌ、純度９５％、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４４０ｍｇ、７１８μｍｏｌ、１．０５当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（９９．６ｍｇ、１３７μｍｏｌ、０．２０当量）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（４３６ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＨ$_2$Ｏ（０．３０ｍＬ）の溶液を脱気し、窒素で３回パージし、次いで、混合物を窒素雰囲気下で９０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３０／１～１／１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３５７ｍｇ、３７２μｍｏｌ、収率５４．４％、純度８７．６％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１６－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１４（ｍ，４Ｈ），４．１３－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１１－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。
【１１２３】
工程Ｉ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順
ＴＨＦ（２．００ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３０７ｍｇ、３６５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（４３．８ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１９０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１１２４】
工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダ

ゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１．００ｍＬ）の中の２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．０ｍｇ、１３５μｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（５６．２ｍｇ、１４８μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（４７．８ｍｇ、３６９μｍｏｌ、６４．４μＬ、３．０当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、次いでCH_2Cl_2（３ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５２．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１１２５】
工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
CH_2Cl_2（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２８４当量）を添加した。混合物を２０℃で６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．９ｍｇ、２３．８μｍｏｌ、収率２５．０％、純度９８．７％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，）δ＝１３．１１－１２．５５（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０８－９．６７（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０７－２．９０（ｍ，４Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．０６（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７

３（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５０（ｍ，２Ｈ）。

【１１２６】

実施例５８．化合物２３５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１１２７】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（４－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

CH_3CN（３０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（３．０ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１，４－ジブロモブタン（１０．３９ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、５．８０ｍＬ、３．０当量）、Cs_2CO_3（１５．６８ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＫＩ（７．９９ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１－ブロモ－３－（４－ブロモブトキシ）－２－メチル－ベンゼン（３．３ｇ、１０．２ｍｍｏｌ、収率６３．９％）を無色の油状物として得た。

【１１２８】

工程Ｂ．［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メタノールの調製手順

CH_3CN（３０ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（４－ブロモブトキシ）－２－メチル－ベンゼン（１．０ｇ、３．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ピペリジルメタノール（５６５．０３ｍｇ、３．７３ｍｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）、K_2CO_3（１．２９ｇ、９．３２ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＫＩ（２５７．７４ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、０．５当量）の混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）により精製して、［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メタノール（６６６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率５８．３％、純度９７％）を薄黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１２９】

工程Ｃ．１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－４－カルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のＤＭＳＯ（３５０．８７ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ、３５０．８７μＬ、４．０当量）の溶液を、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（２８４．９９ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ、１９６．５４μＬ、２．０当量）の溶液にN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メタノール（４００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（６８１．６１ｍｇ、６．７４ｍｍｏｌ、９３７．５６μＬ、６．０当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ　６０（２０ｍＬ×３）

で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（３００ｍｇ、８４６．７μｍｏｌ、収率７５．４％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１３０】

工程Ｄ．３－［６－［４－［［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１．０ｍＬ）の溶媒中の１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（１００ｍｇ，２８２．２６μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０．８９ｍｇ，３３８．７１μｍｏｌ，１．２当量）およびCH_3COOH（１６９．５０ｕｇ，２．８２μｍｏｌ，０．１６１μＬ，０．０１当量）の混合物に、$NaBH(OAc)_3$（１７９．４７ｍｇ，８４６．７９μｍｏｌ，３．０当量）を添加した。次いで、混合物を２５℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、３－［６－［４－［［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、８１．５μｍｏｌ、収率２８．８％、純度６７．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１３１】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサンの溶媒中の３－［６－［４－［［１－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－４－ピペリジル］メチル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１２０．１８μｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（９５．７０ｍｇ、１５６．２４μｍｏｌ、１．３当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（８．７５ｍｇ、１２．０２μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（３４．９１ｍｇ、６００．９１μｍｏｌ、１４．０８μＬ、５．０当量）の混合物を、マイクロ波下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、２７．３μｍｏｌ、収率２２．７％、純度７３．３％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１３２】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（

２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

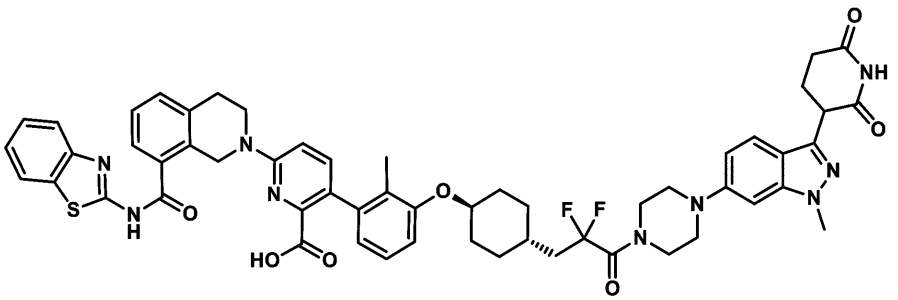
ＴＦＡ（０．８ｍＬ）およびＤＣＭ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、２８．００μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［４－［［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］メチル］－１－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２．９ｍｇ、２１．４μｍｏｌ、収率７６．５％、純度９９．１％、ＦＡ）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，４Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，３Ｈ），２．７７－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．３１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，４Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．６１（ｍ，９Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ）。

【１１３３】

実施例５９．化合物２３９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１３４】

工程Ａ．メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレートの調製のための手順

トルエン（３００ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（３０ｇ、１６０．４０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（２７．９１ｇ、１７６．４４ｍｍｏｌ、１．１当量）および２－（トリブチル－λ^{5}

－ホスファニリデン）アセトニトリル（４６．４６ｇ、１９２．４８ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（４９ｇ、８０．５ｍｍｏｌ、収率５０．２％、純度５３．８％）を無色の油状物として得た。

【１１３５】

工程Ｂ．［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノールの調製手順

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中のメチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（４９ｇ、８０．５７ｍｍｏｌ、純度５３．８％、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（３．９７ｇ、１０４．７３ｍｍｏｌ、１．３当量）をN_2雰囲気下で０℃で滴加した。反応混合物をN_2雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2SO_4・10H_2O$（２ｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、ＤＣＭ（５００ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）によって精製して、［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（１５．７ｇ、５２．４ｍｍｏｌ、収率６５．１％）を黄色の油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０５（ｍ，２Ｈ）

【１１３６】

工程Ｃ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（１６．４０ｇ、２０９．８９ｍｍｏｌ、１６．４０ｍＬ、４当量）の溶液を、ＤＣＭ（１３０ｍＬ）中の二塩化オキサリル（１３．３２ｇ、１０４．９５ｍｍｏｌ、９．１９ｍＬ、２当量）の溶液にN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（１５．７ｇ、５２．４７ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（３１．８６ｇ、３１４．８４ｍｍｏｌ、４３．８２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（２２ｇ、粗製物）を黄色の油状物として得た。

【１１３７】

工程Ｄ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロパノエートの調製のための手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＺｎ（２．５０ｇ、３８．２８ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物に、１，２－ジブロモエタン（２８７．６２ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、１１５．５１μＬ、０．１当量）、エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロ－アセテート（４．３５ｇ、２１．４３ｍｍｏｌ、２．７５ｍＬ、１．４当量）を６０℃で添加した。反応混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で６０℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（１ｍＬ）中の４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘ

キサンカルバルデヒド（１．５ｇ、５．０５ｍｍｏｌ、０．３３当量）の溶液を６０℃で滴加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を２０℃に冷却し、次いで濾過した。濾液を１Ｎ　ＨＣｌ（１００ｍＬ）によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン飽和ＮａＨＣＯ$_3$（３００ｍＬ）およびブライン（１００ｍＬｘ１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロパノエート（６７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、収率１０．３％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１１３８】

工程Ｅ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－プロパノエートの調製手順

ＤＭＦ（８．５ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－ヒドロキシ－プロパノエート（６７０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＢＵ（９６８．５０ｍｇ、６．３６ｍｍｏｌ、９５８．９１μＬ、４当量）およびＣＳ$_2$（１．２１ｇ、１５．９０ｍｍｏｌ、９６１．０７μＬ、１０当量）を２０℃で添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下で２０℃で１時間撹拌した。次いで、ＭｅＩ（２．２６ｇ、１５．９０ｍｍｏｌ、９９０．１１μＬ、１０当量）を２０℃で滴加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下で２０℃で１時間撹拌した。混合物を水１０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－プロパノエート（７６４ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率９３．９％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３１－６．２２（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１５－４．０４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．３７（ｍ，４Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１１３９】

工程Ｆ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノエートの調製手順

ジオキサン（８ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－３－メチルスルファニルカルボチオイルオキシ－プロパノエート（７６４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１当量）、２－ｔｅｒｔ－ブチルペルオキシ－２－メチル－プロパン（２４０．２８ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、３０２．６２μＬ、１．１当量）、およびフェニルホスホノイルベンゼン（６６４．４８ｍｇ、３．２

９ｍｍｏｌ、２．２当量）の溶液を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノエート（５８０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率９５．８％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３－１．１０（ｍ，２Ｈ）

【１１４０】

工程Ｇ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸の調製手順

エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノエート（５５０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１７０．８５ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。希釈したＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過して、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸（５１０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、収率９５．９４％、純度９６．３％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９０（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【１１４１】

工程Ｈ．３－［６－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノイル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸（８０ｍｇ、２１２．０８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１０４．８３ｍｇ、２７５．７０μｍｏｌ、１．３当量）、ＤＩＰＥＡ（８２．２３ｍｇ、６３６．２３μｍｏｌ、１１０．８２μＬ、３当量）、および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９０．２６ｍｇ、２４８．０７μｍｏｌ、１．１７当量、ＨＣｌ）を２５℃で添加した。反応混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈した。混合物を水（５ｍＬ）で２５℃にて１０分間摩砕した。混合物を濾過して、３－［６－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノイル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ、１５５．２μｍｏｌ、収率７３．２％、純度９６．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１４２】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－［６－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノイル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ，１６０．２１μｍｏｌ，１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１２７．５８ｍｇ，２０８．２８μｍｏｌ，１．３当量）、ＫＦ（２７．９２ｍｇ，４８０．６４μｍｏｌ，１１．２６μＬ，３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２３．３４ｍｇ、３２．０４μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９５ｍｇ、７５．８μｍｏｌ、収率４７．１％、純度８６．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１４３】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－３－オキソ－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９５ｍｇ、８６．９８μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で４０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３７．８ｍｇ、３５．６μｍｏｌ、収率４０．９％、純度９７．４％）をオフホワイトの固体として得た。

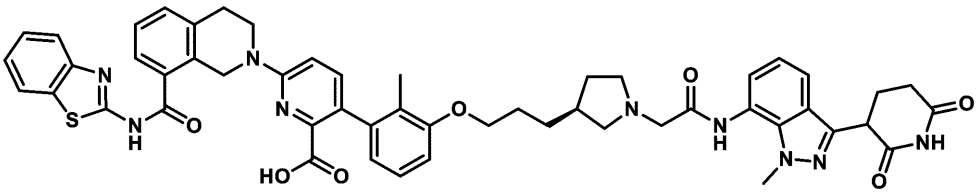
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９５－１２．２９（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．６１（ｄ

，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，５Ｈ），３．８５－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９９（ｍ，６Ｈ），１．８６（ｓ，５Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，２Ｈ）

【１１４４】

実施例６０．化合物２４０ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１４５】

工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）アセテート（１２６ｍｇ、３２７．８６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２２０．９１ｍｇ、３６０．６５μｍｏｌ、１．１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（４７．７５ｍｇ、６５．５７μｍｏｌ、０．２当量）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、３２７．８６μＬ、１．５当量）を、ジオキサン（３ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を、H_2O（１５ｍＬ）と酢酸エチル（２０ｍＬ×３）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（１５ｍＬ×３）で洗浄し、（Na_2SO_4）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２３８．１μｍｏｌ、収率７２．６％、純度８５．５％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１４６】

工程Ｂ．（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール

－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２７８．４９μｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１Ｍ、８３５．４６μＬ、３当量）の混合物を、２５℃で１５時間撹拌した。混合物を濃縮し、Ｈ$_2$Ｏ（２ｍＬ）で希釈し、次いで、混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで３に調整した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）酢酸（１３０ｍｇ、１６２．２μｍｏｌ、収率５８．２％、純度９５．１％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１４７】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（２ｍＬ）中の（Ｓ－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－１－イル）酢酸（１３０ｍｇ、１７０．６２μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．８８ｍｇ、２０４．７４μｍｏｌ、１．２当量）の混合物にＥＤＣＩ（４９．０６ｍｇ、２５５．９３μｍｏｌ、１．５当量）を加え、次いで混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）とＤＣＭ（１０ｍＬ×３）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（１０ｍＬ×２）で洗浄し、（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１４８】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（３ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２６．１５ｍｇ、１２５．８８μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０℃で３９時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル

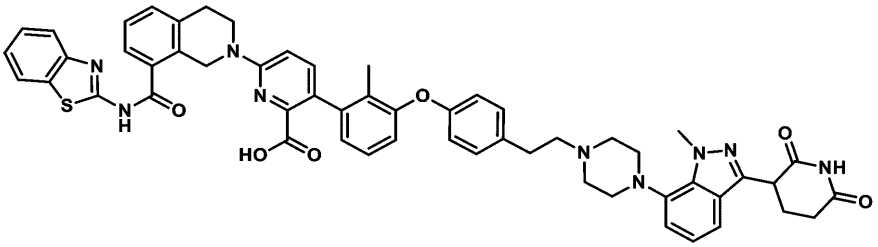
）アミノ）－２－オキソエチル）ピロリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４．９ｍｇ、２５．３μｍｏｌ、収率２０．１％、純度９６．１％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１１（ｍ，３Ｈ），２．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４０（ｍ，４Ｈ）

【１１４９】

実施例６１．化合物２４１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１１５０】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（４－（２－クロロエチル）フェノキシ）－２－メチルベンゼンの調製手順

$SOCl_2$（３ｍＬ）中の２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）エタン－１－オール（１００ｍｇ、３２５．５４μｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、生成物１－ブロモ－３－（４－（２－クロロエチル）フェノキシ）－２－メチルベンゼン（１００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１１５１】

工程Ｂ．３－（７－（４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェネチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＮＭＰ（１ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（４－（２－クロロエチル）フェノキシ）－２－メチルベンゼン（１００ｍｇ、３０７．１０μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００．５４ｍｇ、３０７．１０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＫＩ（５０．９８ｍｇ、３０７．１０μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＥＡ（１９８．４５ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、２６７．４６μＬ、５当量）を加えた。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2により、分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、３－

（７－（４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェネチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６５ｍｇ、８２．２μｍｏｌ、収率２６．８％、純度７８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１５２】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－（７－（４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェネチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０ｍｇ、９７．３２μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（６５．５７ｍｇ、１０７．０５μｍｏｌ、１．１当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７．０９ｍｇ、９．７３μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１６．９６ｍｇ、２９１．９５μｍｏｌ、６．８４μＬ、３当量）を、ジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2によって、分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５５ｍｇ、４５．５μｍｏｌ、収率４６．７％、純度８４．６％）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１５３】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４８．９１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、１３８．０６当量）を加えた。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４．１ｍｇ、４．１μｍｏｌ、収率８．４％、純度９５％）を黄色の固体として得た。

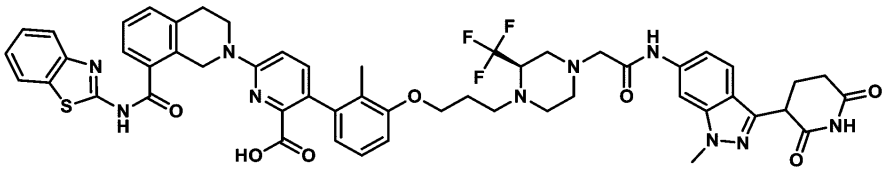
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９４－１０．８２（ｍ，１Ｈ

），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３９－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７８（ｍ，４Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．５２（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｓ，１Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ）

【１１５４】

実施例６２．化合物２４５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１５５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

CH_3CN（７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、K_2CO_3（８１５．３８ｍｇ、５．９０ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＫＩ（３２．６５ｍｇ、１９６．６６μｍｏｌ、０．１当量）および３－ブロモプロプ－１－エン（２３７．９１ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～５０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル－カルボン酸（４００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ＝５．９５－５．６４（ｍ，１Ｈ），５．４１－５．０７（ｍ，２Ｈ），４．２３－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．２８（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【１１５６】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、BH_3・ＴＨＦ（１Ｍ、４．０８ｍＬ、３．０当量）を加えた。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を０℃で２時間撹拌した。その後、ＮａＯＨ（２Ｍ、１．３６ｍＬ、２．０当量）をゆっくり添加し、反応物をN_2雰囲気下で２時間撹拌した。次いで、H_2O_2（９２４．５８ｍｇ、８．１５ｍｍｏｌ、７８３．５５μＬ、純度３０％、６．０当量）を混合物に０℃で添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合

物を、２５℃でのNa_2SO_3（飽和溶液、８０ｍＬ）の添加によりクエンチし、溶液のｐＨを５～７に調整した。得られた混合物をＤＣＭ（２０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して（３０℃未満）、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～２／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１８０ｍｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．２５－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，１Ｈ），３．２６－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，３Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【１１５７】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ｂｕｔｙｌ（Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１８０ｍｇ、５７６．３２μｍｏｌ、１．０当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（１０７．７９ｍｇ、５７６．３２μｍｏｌ、１．０当量）および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１６６．９２ｍｇ、６９１．５８μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１１０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，３Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｓ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）。

【１１５８】

工程Ｄ．（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ、１７．５０当量）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１１０ｍｇ、２２８．５３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン（１１０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１５９】

工程Ｅ．エチル（Ｒ）－２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（２ｍＬ）中の（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン（１１０ｍｇ、２８８．５４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、K_2CO_3（１９９．４０ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、５．０当量）、ＫＩ（４．７９ｍｇ、２８．８５μｍｏｌ、０．１当量）、およびエチル２－ブロモアセテート（４８．１９ｍｇ、２８８．５４μｍｏｌ、３１．９１μＬ、１．０当量）を添加した。混合物を６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮し

て、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、エチル（Ｒ－２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１２０ｍｇ、粗製物）を黒褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１６０】

工程Ｆ．－ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（（３Ｈ－インドール－２－イル）カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（１５７．２９ｍｇ、２５６．７８μｍｏｌ、１．０当量）およびエチル（Ｒ）－２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１２０ｍｇ、２５６．７８μｍｏｌ、１．０当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、５１３．５７μＬ、３．０当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（１８．７０ｍｇ、２５．６８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。添加後、混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１６１】

工程Ｇ．（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２２９．１０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（２８．８４ｍｇ、６８７．２９μｍｏｌ、３．０当量）およびH_2O（０．６ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジ－１－イル）酢酸（１８０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

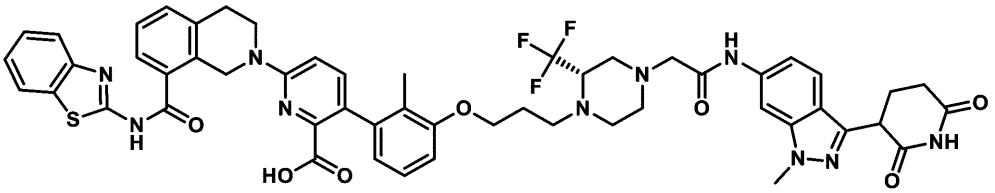
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１１６２】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル

）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ピリジン（１．５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（９０ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．０当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．５１ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３０．６３ｍｇ、１５９．７７μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬｘ５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１１６３】
工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、７３．２８当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５６．５ｍｇ、５４．５μｍｏｌ、収率５９．１％、純度９９．３％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９８－１２．３３（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９６－９．６３（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．７７－２．５７（ｍ，６Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，５Ｈ）。

【１１６４】
実施例６３．化合物２４５ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【１１６５】
工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順
CH_3CN（５ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモプロプ－１－エン（２０９．３６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１．１０当量）、ＫＩ（２６．１２ｍｇ、１５７．３３μｍｏｌ、０．１０当量）、およびK_2CO_3（６５２．３０ｍｇ、４．７２ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３００／１～１０／１）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（２８０ｍｇ、９５１．３μｍｏｌ、収率６０．４％）を無色の油状物として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝５．９１－５．６８（ｍ，１Ｈ），５．３２－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．１７－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２６－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ）
【１１６６】
工程Ｂ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（１５０ｍｇ、５０９．６６μｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（１ｍＬ）中の混合物に、BH_3・ＴＨＦ（１Ｍ，１．５３ｍＬ，３．００当量）を添加した。混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で０℃で１．５時間撹拌した。次いで、ＮａＯＨ（２Ｍ、５０９．６６μＬ、２．００当量）をゆっくり添加し、混合物をN_2雰囲気下で２時間撹拌した。撹拌後、H_2O_2（３４６．７２ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、２９３．８３μＬ、純度３０％、６．００当量）を混合物にゆっくり添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を２５℃でのNa_2SO_3（飽和溶液、５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。溶液のｐＨを５～７に調整し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、次いで減圧下で濃縮して（３０℃未満）、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2，石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４０ｍｇ、１２８．０μｍｏｌ、収率２５．１％）を無色油状物として

得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．３１－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０１（ｍ，２Ｈ），３．００－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．３８（ｍ，１Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．１３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【１１６７】
工程Ｃ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（１ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４０ｍｇ、１２８．０７μｍｏｌ、１．００当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（３５．９３ｍｇ、１９２．１１μｍｏｌ、１．５０当量）、および２－（トリブチルホスホラニリデン）アセトニトリル（４６．３７ｍｇ、１９２．１１μｍｏｌ、１．５０当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした後、混合物をＮ$_2$雰囲気下、１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４０ｍｇ、８３．０μｍｏｌ、収率６４．９％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），４．６４－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．４５（ｍ，３Ｈ），３．０６－２．８７（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，９Ｈ）
【１１６８】
工程Ｄ．（Ｓ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジンの調製手順
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸（４０ｍｇ、８３．１０μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｓ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン（４０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７２－８．５４（ｍ，１Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０６－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．６５－４．５０（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．１５－２．９０（ｍ，６Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，３Ｈ）
【１１６９】
工程Ｅ．（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順
エチル２－ブロモアセテート（１５．９９ｍｇ，９５．７６μｍｏｌ，１０．５９μＬ，１．００当量）、（Ｓ－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン（４０．００ｍｇ，９５．７６μｍｏｌ，１．００当量，ＨＣｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（６６．１８ｍｇ，４７８．８２μｍｏｌ，５．００当量）、ＫＩ（１．５９ｍｇ、９．５８μｍｏｌ、０．１０当量）のＣＨ$_3$ＣＮ（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽

出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、（Ｓ－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（３０ｍｇ、６４．２μｍｏｌ、収率６７．０％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．０８－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．５４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２４－１．２１（ｍ，４Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，６Ｈ）

【１１７０】

工程Ｆ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

（Ｓ）エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）アセテート（３０ｍｇ、６４．２０μｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３９．３２ｍｇ、６４．２０μｍｏｌ、１．００当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（４．６８ｍｇ、６．４２μｍｏｌ、０．１０当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１２８．３９μＬ、３．００当量）を、ジオキサン（１．５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、化合物（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４５ｍｇ、５１．５μｍｏｌ、収率８０．３％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７．６［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１１７１】

工程Ｇ．（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４５ｍｇ、５１．５５μｍｏｌ、１．００当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（６．４９ｍｇ、１５４．６４μｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下にて４０℃で３時間撹拌した。ＨＣｌ（１Ｍ）をゆっくりと滴下してｐＨを３～４に調整し、白色固体が沈殿した。白色固体は、化合物（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、粗製物）であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９９－１２．６８（ｍ，１Ｈ

），８．０５－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１５－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），３．２０－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．８５（ｓ，２Ｈ），１．３６（ｓ，２Ｈ），１．２５－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０５－０．９７（ｍ，９Ｈ）

【１１７２】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、５９．１８μｍｏｌ、１．００当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６．８１ｍｇ、６５．０９μｍｏｌ、１．１０当量）、およびＤＩＥＡ（２２．９４ｍｇ、１７７．５３μｍｏｌ、３０．９２μＬ、３．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（２７．００ｍｇ、７１．０１μｍｏｌ、１．２０当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）にゆっくりと滴加し、淡紅色の固体が沈殿した。淡紅色の固体は、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、粗製物）であった。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．５［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

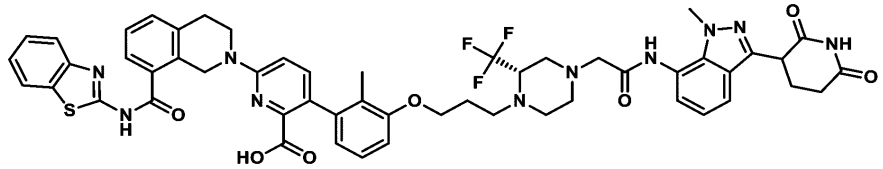
【１１７３】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５５．２９μｍｏｌ、１．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で４０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３０．５ｍｇ、２９．３μｍｏ

ｌ、収率５３．１％、純度９９．１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９６－１０．７５（ｍ，１Ｈ），８．３１（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０８－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９２－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．６２－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．２６－１．１８（ｍ，４Ｈ）
^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝－６３．９３（ｓ，１Ｆ），－７３．４２（ｓ，１Ｆ）

【１１７４】
実施例６４．化合物２４６ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１７５】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７．６０ｍｇ、１４５．５７μｍｏｌ、１．５当量）、（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、９７．０５μｍｏｌ、純度８２％、１当量）およびＤＩＥＡ（５０．１７ｍｇ、３８８．１９μｍｏｌ、６７．６２μＬ、４当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（５０ｍｇ、１３１．５０μｍｏｌ、１．３５当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。水を滴下し、黄色固体が沈殿した。黄色固体を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１２：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６４．５μｍｏｌ、収率６６．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．５［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

【１１７６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６４．５０μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３４．５ｍｇ、３３．４μｍｏｌ、収率５１．８％、純度９９．４％）を黄色固体として得た。

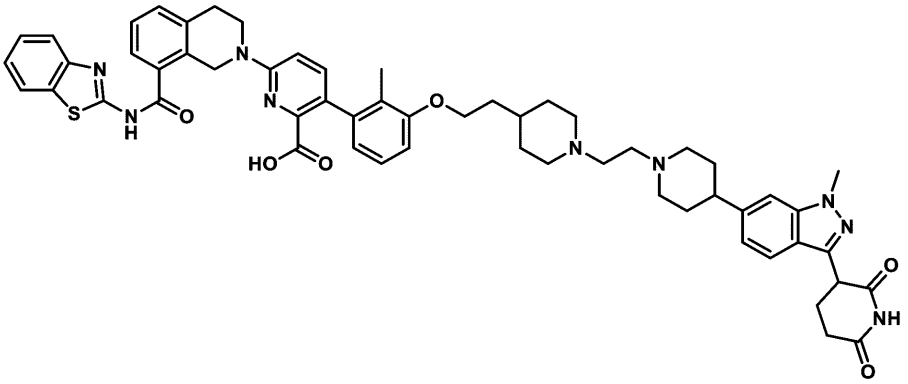
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８５（ｓ，２Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．８１－９．５７（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９９－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６６－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６５－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ）

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝－６４．１９－６５．１６（ｍ，１Ｆ），－７３．５５（ｓ，１Ｆ）

【１１７７】

実施例６５．化合物２４８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１１７８】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＨＣＯＯＨ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２４３．８９μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて８５℃で２時間撹拌した。反応混合物を乾燥するまで窒素で掃引して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６８．２ｍｇ、粗製物）を白色の油状物として得て、更に精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０８．１［Ｍ＋H_2O＋Ｈ］$^+$

【１１７９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＩＰＡ（５ｍＬ）中の３［－（１－メチル－６－（４－ピペリジル）－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７９．５８ｍｇ、２４３．８３μｍｏｌ、１．１当量）、$NaBH(OAc)_3$（１５５．０３ｍｇ、７３１．４９μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６８．２ｍｇ、２４３．８３μｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１９．２ｍｇ、１８．９μｍｏｌ、収率７．７％、純度９８．７％）を白色固体として得た。

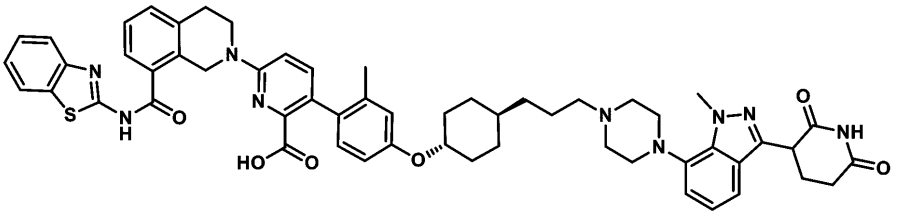
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１１－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１

Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，６Ｈ），２．９６－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．０２（ｍ，６Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１９（ｍ，２Ｈ）

【１１８０】

実施例６６．化合物２５０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１８１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５６．３４ｍｇ、１５４．８５μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８２．０５ｍｇ、３８７．１２μｍｏｌ、３当量）を添加した。次に、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（９４．３２ｍｇ、１２９．０４μｍｏｌ、１当量）を０℃で混合物に加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＤＣＭ（２０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１５．１μｍｏｌ収率８９．２％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１１８２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４

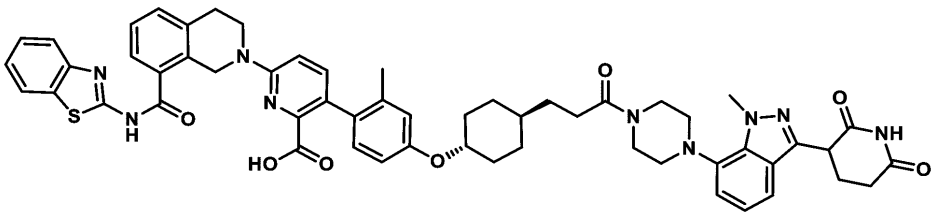
－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０．００ｍｇ、１１５．１３μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１７．３１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４１．７ｍｇ、４１．９μｍｏｌ、収率３６．５％、純度９９．２％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝１２．８８（ｓ，１Ｈ），１２．６５－１２．５２（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．５７－９．４４（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２２（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４４－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｓ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０７（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，５Ｈ），１．１６－１．０５（ｍ，２Ｈ）

【１１８３】

実施例６７．化合物２５２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１８４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の３－［４－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル

］プロパン酸（１００ｍｇ、１３３．８８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３３．３７ｍｇ、１７４．０５μｍｏｌ、１．３当量）および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５８．４６ｍｇ、１６０．６６μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～０／１、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１３２．５μｍｏｌ、収率９９．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１１８５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

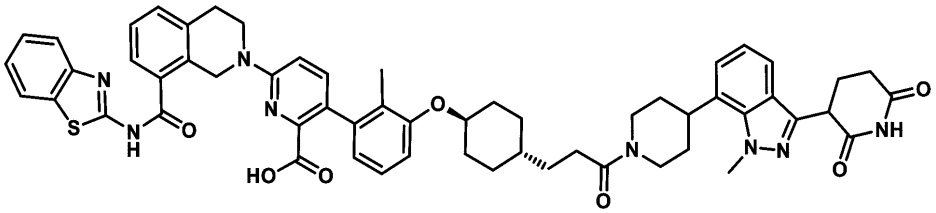
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１３２．５４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１０１．９０当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２６．３ｍｇ、２３．９μｍｏｌ、収率１８．０％、純度９０．８％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），１２．６９－１２．４７（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．００（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．５９－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，２Ｈ）

【１１８６】

実施例６８．化合物２５３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１８７】

工程Ａ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（０．７５ｍＬ）およびH_2O（０．２５ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７５ｍｇ、９６．７８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（２０．３１ｍｇ、４８３．８９μｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（６０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１８８】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（５５ｍｇ、７３．６４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３６．０５ｍｇ、１１０．４５μｍｏｌ、１．５当量）、およびＥＤＣＩ（４２．３５ｍｇ、２２０．９１μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、２５℃での１Ｍ　ＨＣｌ　１０（ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでH_2O　１０（ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネー

ト（７０ｍｇ、粗製物）を黒色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１１８９】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

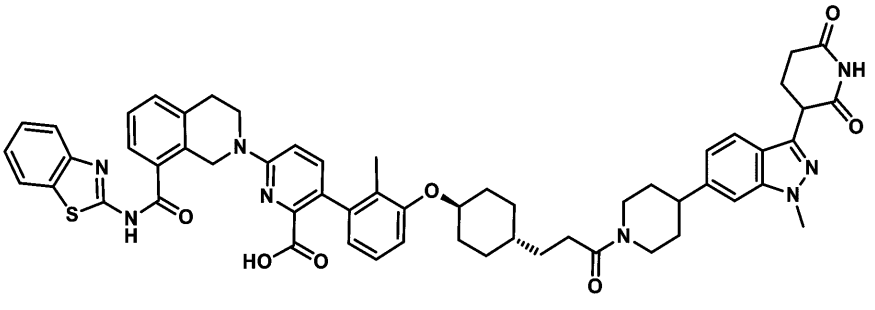
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５６．８６μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチルｌ－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１８．８ｍｇ、１８．７４μｍｏｌ、収率３２．９％、純度９９．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），１２．７０－１２．４２（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６７－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３３（ｔｄ，Ｊ＝１．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，２Ｈ）

【１１９０】

実施例６９．化合物２５９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１１９１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（１５ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（５００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（９１２．２９ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．３５ｍＬ、１．５当量）、およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（２９５．８１ｍｇ、４０６．１８μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をマイクロ波下１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７００ｍｇ、４９６．８μｍｏｌ、収率３６．６％、純度５５％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１１９２】

工程Ｂ．３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］フェニル］プロパン酸の調製のための手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４７０ｍｇ、６０６．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１５２．７０ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ、６当量）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液０～７８％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］プロパン酸（４００ｍｇ、５３５．５μｍｏｌ、収率８８．３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１１９３】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（３ｍＬ）中の３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］プロパン酸（２９９．６０ｍｇ、４０１．１２μｍｏｌ、１当量）、ＥＤＣＩ（１１５．３４ｍｇ、６０１．６８μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。次いで、３－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１９６．３９ｍｇ、６０１．６８μｍｏｌ、１．５当量）を混合物に添加し、混合物を６０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４２．１μｍｏｌ、収率３５．４％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．７［$^1/_2$Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１１９４】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

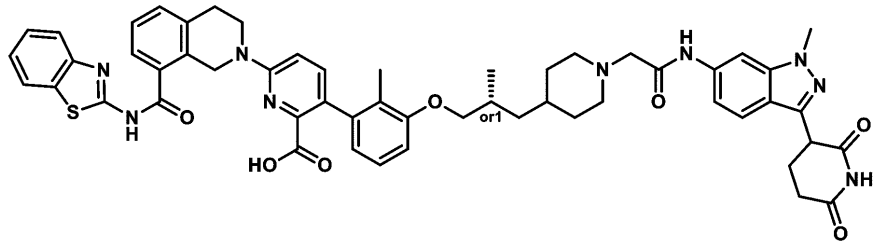
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４２．１４μｍｏｌ、１当量）の溶液を、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．６ｍｇ、２５．２μｍｏｌ、収率１７．７％、純度８８．０％）をオフホワイト固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９－１０．８４（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．６０－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．０５－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０６（ｍ，２Ｈ）。

【１１９５】

実施例７０．化合物２６３ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１１９６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のエチル２－ジエトキシホスホリルプロパノエート（８．３８ｇ、３５．１７ｍｍｏｌ、７．６９ｍＬ、１．５０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物にＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、４６．８９ｍＬ、２．００当量）をN_2雰囲気下、０℃で滴加した。０℃で１時間撹拌した後、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（５ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ、１．００当量）を０℃で滴加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。完了後、溶液を０℃に冷却し、次いで飽和NH_4Cl溶液（１００ｍＬ）にゆっくりと添加した。溶液を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（４．３ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、収率６１．６％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝６．４４－６．３６（ｍ，１Ｈ），５．７８－５．６６（ｍ，１Ｈ），４．１４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｓ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，１０Ｈ），１．１９－１．１２（ｍ，３Ｈ），１．０８－１．０２（ｍ，１Ｈ）

【１１９７】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（４．３ｇ、１４．４６ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、純度１０％、０．１０当量）、$Pd(OH)_2$（２．０３ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、純度１０％、０．１０当量）の混合物を脱気し、H_2（１５Ｐｓｉ）で３回パージし、次いで混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロピル）ピペリ

ジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、収率８０．８％）を黒色油状物として得た。

【１１９８】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－２－メチル－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、１１．６９ｍｍｏｌ、１．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、ＬｉＡｌＨ$_4$（６６５．５２ｍｇ、１７．５３ｍｍｏｌ、１．５０当量）を混合物に滴加し、N_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物にH_2O（０．７ｍＬ）を０℃で添加し、次いで濾過し、濃縮して粗生成物を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、１０．１ｍｍｏｌ、収率８６．４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．３８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．５６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．４３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．００－０．８５（ｍ，３Ｈ），０．８２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【１１９９】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．８９ｇ、１０．１０ｍｍｏｌ、１．００当量）、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．９３ｇ、１２．１２ｍｍｏｌ、１．２０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（３．２ｇ、７．１ｍｍｏｌ、収率７０．５％、純度９５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^+$。

【１２００】

工程Ｅ．４－［３－３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（３ｇ、７．０４ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過して、粗製物４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジン（２ｇ、５．５ｍｍｏｌ、収率７８．３％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

【１２０１】

工程Ｆ．エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］ピペリジン（２ｇ、５．５１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、K_2CO_3（２．２９ｇ、１６．５４ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（９２０．８０ｍｇ、５．５１ｍｍｏｌ、６０９．８０μＬ、１当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た

。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（２．２ｇ、５．３ｍｍｏｌ、収率９６．７％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２０２】

工程Ｇ．２－［４－［（２Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（１ｇ、２．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）をＳＦＣによって分離して、エチル２－［４－［（２Ｒ－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（０．２９ｇ、７０３．２μｍｏｌ、収率２９．０％）を無色油状物として得た。

【１２０３】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（２ｍＬ）中のエチル２－［４－［（２Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル－アセテート（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．００当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．００当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（２６４．９２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．００当量）、およびK_3PO_4（２３１．６４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物、およびH_2O（０．２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で７５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１８３．３μｍｏｌ、収率５０．４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２０４】

工程Ｉ．２－［４－［（２Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４０ｍｇ、１７１．１４μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（２１．５５ｍｇ、５１３．４３μｍｏｌ、３．００当量）およびH_2O（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で３分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物２－［４－［（２Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペ

リジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５μｍｏｌ、収率７３．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２０５】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［（２Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（８０ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１．００当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８．７７ｍｇ、１１１．４０μｍｏｌ、１．１０当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４６．２１ｍｇ、１２１．５２μｍｏｌ、１．２０当量）およびＴＥＡ（３０．７４ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、４２．２９μＬ、３．００当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。溶液を水（２ｍＬ）に注ぎ、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７７．６μｍｏｌ、収率７６．６％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２０６】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７７．６５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＴＦＡ（６１６．００ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ、４００．００μＬ、６９．５７当量）を加えた。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｒ－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３

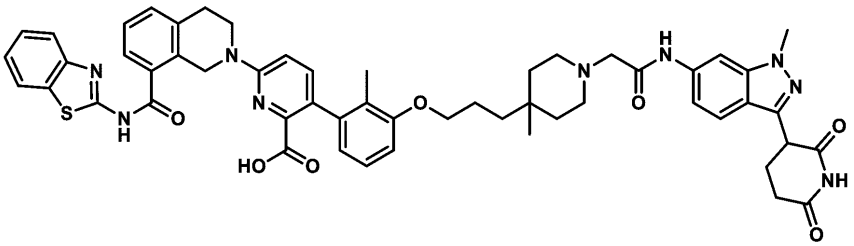
－（３－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］（２８．５ｍｇ、２７．７μｍｏｌ、収率３５．７％、純度９９．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８８．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３６－１１．８３（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｓ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．０９（ｍ，４Ｈ），１．０４－０．９７（ｍ，３Ｈ）

【１２０７】

実施例７１．化合物２６７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１２０８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

エチル２－ジエトキシホスホリル（１．９７ｇ、８．８０ｍｍｏｌ、１．７５ｍＬ、２．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１３．２０ｍＬ、３．０当量）を０℃で添加し、次いで、反応混合物を０℃で１時間撹拌した。その後、ｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミル－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、４．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）を上記混合物に添加し、得られた混合物を２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液（１０ｍＬ）を２５℃で添加することによってクエンチした。次いで、それをＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝６．８５（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，２Ｈ），

３．３７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ）。

【１２０９】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ－３－エトキシ－３－オキソ－プロプ－１－エニル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、純度１０％、１．０当量）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物を脱気し、$Ｈ_2$で３回パージし、次いで、混合物を$Ｈ_2$雰囲気下で２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソープロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（１．０６ｇ、３．５ｍｍｏｌ、収率９７．４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．１８－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．４１（ｓ，１Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９３（ｓ，３Ｈ）。

【１２１０】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、３．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１５２．１２ｍｇ、４．０１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和硫酸ナトリウム溶液（０．４５６ｍＬ）でクエンチし、濾過し、濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、収率５８．１％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．３６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，６Ｈ），０．８８－０．８６（ｍ，３Ｈ）。

【１２１１】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（２５０ｍｇ、９７１．３７μｍｏｌ、１．０当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２１８．０１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（３５１．６７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（$ＳｉＯ_2$、石油エーテル／酢酸エチル１／０～２０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸（２００ｍｇ、４６９．０μｍｏｌ、収率４８．２％）を黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４５－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，１１Ｈ），１．３１－１．２４（ｍ，４Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）。

【１２１２】
工程Ｅ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジンの調製手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、４６９．０６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン（２４０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。
【１２１３】
工程Ｆ．エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン（２４０ｍｇ，７３５．５９μｍｏｌ，１．０当量）およびエチル２－ブロモアセテート（９８．２７ｍｇ，５８８．４７μｍｏｌ，６５．０８μＬ，１．０当量）のCH_3CN（２ｍＬ）中の溶液に、K_2CO_3（３０４．９９ｍｇ、２．２１ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］アセテート（３００ｍｇ、７２７．５μｍｏｌ、収率９８．９％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．５３（ｓ，１Ｈ），２．４８－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２９（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｓ，３Ｈ）。
【１２１４】
工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］アセテート（３００ｍｇ、７２７．５２μｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５３４．７７ｍｇ、８７３．０２μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５２．９８ｍｇ、７２．７５μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１．４６ｍＬ、３当量）を、ジオキサン（３ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１０／１～１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３２０ｍｇ、３９１．１μｍｏｌ、収率５３．７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１２１５】
工程Ｈ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル

カルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１４６．６９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（１３ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝約４に調整し、ＤＣＭ（２ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５μｍｏｌ、収率８６．２％）を白色固体として得た。

【１２１６】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸（１２０ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４７．０８ｍｇ、１８２．２８μｍｏｌ、１．２当量）のピリジン（１ｍＬ）中の溶液に、ＥＤＣＩ（４３．６８ｍｇ、２２７．８５μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０μｍｏｌ、収率６３．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１２１７】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液に。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

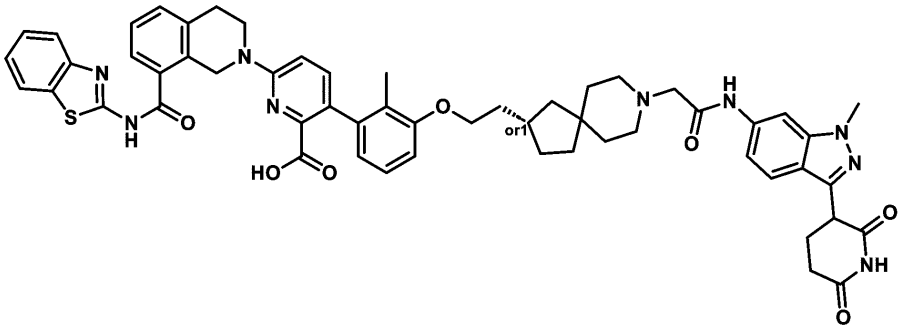
ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４８．９ｍｇ、４９．５μｍｏｌ、収率５１．０％、純度９８．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９６－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．１４（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２３－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．３７（ｍ，９Ｈ），０．９７（ｓ，３Ｈ）。

【１２１８】

実施例７２．化合物２７２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１２１９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－２－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製手順

ＮａＨ（３３１．５４ｍｇ、８．２９ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（１．７７ｇ、７．８９ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、２当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で１５分間滴加した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（１ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、１当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で添加し、混合物を２時間撹拌した。反応混合物を、０℃でＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１５ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いでＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＨＣＯ$_{3}$３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で洗浄し

、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－２－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（０．８ｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率６２．６％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝５．７６（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３２－３．１５（ｍ，５Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５１（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），１．７４－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，１３Ｈ），１．２２－１．１４（ｍ，３Ｈ）

【１２２０】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ－２－（２－エトキシ－２－オキソエチリデン）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（０．８ｇ、２．４７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（０．２ｇ、純度１０％）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、収率８８．５％、純度８９％）を無色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４８．２［Ｍ＋２２］$^+$。

【１２２１】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬＡＨ（１１１．９６ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃下で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃、N_2雰囲気下で$Na_2SO_4・10H_2O$（３００ｍｇ）を添加することによってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、収率８６．２％、純度７５％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．３３（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２８－３．２３（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．３９（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，５Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．９１（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ）

【１２２２】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製手順

トルエン（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－ヒドロキシエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（７５０．０６ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１．１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（４５０ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ、１当量）、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（８７１．０４ｍｇ、３．６１ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（３－ブ

ロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、収率５５．１％、純度７５％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．２８（ｍ，１６Ｈ），１．１０－０．９９（ｍ，１Ｈ）

【１２２３】

工程Ｅ．２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、純度７５％、１当量）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン（３００ｍｇ、７７１．７μｍｏｌ、収率５８．１％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２２４】

工程Ｆ．エチル２－［３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテートの調製手順

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン（３００ｍｇ、８５１．５３μｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（１４２．２１ｍｇ、８５１．５３μｍｏｌ、９４．１８μＬ、１当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３５３．０６ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（７０．６８ｍｇ、４２５．７６μｍｏｌ、０．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物エチル２－［３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテート（２００ｍｇ、４５２．８μｍｏｌ、収率５３．１％、純度９９．２％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１９－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３７（ｍ，４Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，６Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９８（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，１２．４Ｈｚ，１Ｈ）

【１２２５】

工程Ｇ．エチル（Ｓ）－２－（２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテートの調製手順

化合物エチル２－［３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテート（２００ｍｇ、４５２．８８μｍｏｌ、収率５３．１８％、純度９９．２７％）をＳＦＣによって精製して、エチル（Ｒ－２－（２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（５０ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、収率２５．００％）を無色油状物として、エチル（Ｓ－２－（２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（６６ｍ

ｇ、１５０．５μｍｏｌ、収率３３．０％）を無色油状物として得た。

【１２２６】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

（Ｓ）－２－（２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（６６ｍｇ、１５０．５５μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（１２９．１０ｍｇ、２１０．７７μｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２１．９３ｍｇ、３０．１１μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１５０．５５μＬ、１．５当量）のジオキサン（０．７ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１４２．１μｍｏｌ、収率９４．４％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２２７】

工程Ｉ．（Ｓ）－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１４２．１７μｍｏｌ、１当量．）、ＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（１７．９０ｍｇ、４２６．５１μｍｏｌ、３当量）の混合物を２５℃で１０時間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐＨを３に調整し、次いで粉砕し、濾過して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物（Ｓ）－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２２．５μｍｏｌ、収率８６．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２２８】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の（Ｓ－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）

－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２２．５５μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７．９８ｍｇ、１４７．０６μｍｏｌ、１．２当量）、ＥＤＣＩ（３５．２４ｍｇ、１８３．８２μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９４．７μｍｏｌ、収率７７．２％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２２９】

工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４，５］デカン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９４．６７μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１４．８ｍｇ、１４．５μｍｏｌ、収率１５．３％、純度９７．９％）を黄色固体として得た。

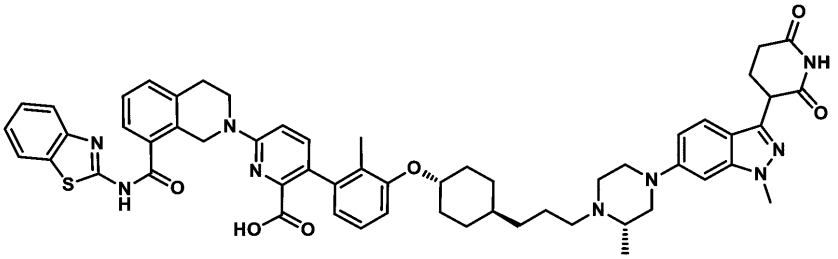
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９８－１２．７１（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．９５－９．６９（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．２２（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５－

４．２８（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８８（ｍ，８Ｈ），３．１７－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．３９－１．２０（ｍ，２Ｈ）

【１２３０】

実施例７３．化合物２７３ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１２３１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１５ｍＬ）中の６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１．８０ｇ、９．００ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＲｕＰｈｏｓ（２７９．７７ｍｇ、６００．００μｍｏｌ、０．２当量）、Cs_2CO_3（２．９３ｇ、９．００ｍｍｏｌ、３．０当量）、および$Pd_2(dba)_3$（２７４．５０ｍｇ、３００．００μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してトルエンを除去した。得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１．２ｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率６１．１％、純度９４．７％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２３２】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル２Ｓ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１．２０ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、純度１０％、１．００当量）、$Pd(OH)_2$（３００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．１０当量）、およびＡｃＯＨ（１１６．２８ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１１０．７４ｕＬ、１．０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（９００ｍ

ｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率７４．５％、純度７０．８％）を褐色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２３３】
工程Ｃ．３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの製造方法
ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の溶媒中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（９００．００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で処理し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、３－［１－メチル－６－［（３Ｓ－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率８６．２％）を灰色がかった緑色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２３４】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、２０５．２２μｍｏｌ、１．０当量）および３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（８４．０８ｍｇ、２４６．２７μｍｏｌ、１．２当量）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１３０．４９ｍｇ、６１５．６７μｍｏｌ、３．０当量）の混合物、次いで混合物を２５℃で３．５時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｓ）－４－［３－［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５５．８μｍｏｌ、収率２７．２％、純度９８．３％）を褐色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１２３５】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４７．３３μｍｏｌ、１．０当量．）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１

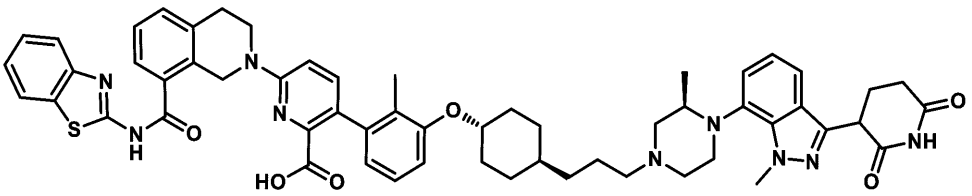
６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭおよびＴＦＡを除去し、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３１．１ｍｇ、２７．９μｍｏｌ、収率５８．９％、純度８９．５％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９５－１２．７９（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１３．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６６－６．５８（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，４Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，６Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．７９（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．０６（ｍ，２Ｈ）。

【１２３６】

実施例７４．化合物２７４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１２３７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボン酸（９００．５５ｍｇ、４．５０ｍｍｏｌ、１．５当量）、Cs_2CO_3（２．９３ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、３当量、および１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（１４５．８０ｍｇ、１４９．８８μｍｏｌ、０．０５当量）の、２－メチル－２－ブタノール（１５ｍＬ）中混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、H_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチ

ル（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（２６０ｍｇ、３８５．９μｍｏｌ、収率１２．８％、純度９２％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２３８】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、４８４．０７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、N_2雰囲気下でＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、４８４．０７μｍｏｌ、純度１０％）、$Pd(OH)_2$（１００ｍｇ、７１．２０μｍｏｌ、純度１０％）およびＡｃＯＨ（８７．２１ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、８３．０５μＬ、３当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、粗製物）を黒褐色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【１２３９】

工程Ｃ．３－［１－メチル－７－［（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

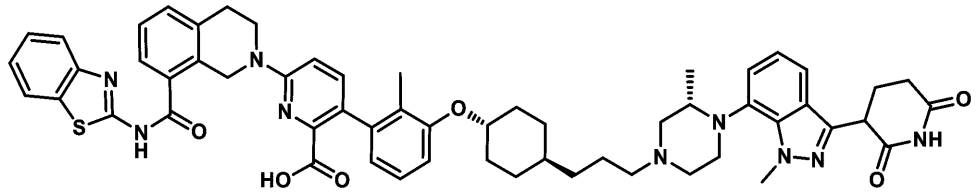
ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、６７９．４７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、１６９．８７μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－７－［（２Ｒ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、粗製物）を淡黄色固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【１２４０】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－［１－メチル－７－［（２Ｒ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（７７．０７ｍｇ、２２５．７５μｍｏｌ、１．１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、２０５．２２μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで$NaBH(OAc)_3$（１３０．４９ｍｇ、６１５．６７μｍｏｌ、３当量）で処理した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４０ｍｇ、１０７．３μｍｏｌ、収率５２．３％、純度８１％）を淡黄色の固体として得た

。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．１［Ｍ／２＋Ｈ］＋。
【１２４１】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４０ｍｇ、１３２．５４μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１０１．９１当量．）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４２．９ｍｇ、３８．９μｍｏｌ、収率２９．３％、純度９０．６％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．１［Ｍ／２＋Ｈ］＋
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８２－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２０（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ），０．８７－０．７７（ｍ，３Ｈ）
【１２４２】
実施例７５．化合物２７４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１２４３】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順
７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．７ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１．０２ｇ、５．１０ｍｍｏｌ、１．５当量）、Cs_2CO_3（３．３２ｇ、１０．１９ｍｍｏｌ、３．０当量）、および１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（１６５．２４ｍｇ、１６９．８７μｍｏｌ、０．０５当量）の２－メチル－２－ブタナール（１５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、３７１．８μｍｏｌ、収率１０．９％、純度７６．８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１２４４】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、４８４．０７μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、N_2下でＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ、４８．４１μｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）および$Pd(OH)_2$（６７．９８ｍｇ、４８．４１μｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で１６時間撹拌した。反応完了後、反応溶液を穏やかなN_2雰囲気下でセライトを通して濾過し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１３２ｍｇ、２９８．９μｍｏｌ、収率６１．７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１２４５】
工程Ｃ．３－［１－メチル－７－［（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（２００ｍｇ、４５２．９８μｍｏｌ、１．０当量）のＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の溶液およびジオキサン（１０ｍＬ）に。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過して、３－［１－メチル－７－［（２Ｓ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１３２ｍｇ、３４９．４μｍｏｌ、７７．１％収率、９０．３％純度）を黄色の油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１２４６】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－［１－メチル－７－［（２Ｓ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（９０ｍｇ、２６３．６２μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に$NaBH(OAc)_3$（１６７．６１ｍｇ、７９０．８５μｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で滴加した。添加後、混合物をこの温度で、０．５時間撹拌し、次いで、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１９２．６８ｍｇ、２６３．６２μｍｏｌ、還元１．０％当量）を０℃で滴加下した。得られた混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。を合わせた有機層を、Na_2SO_4上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２８ｍｇ、１１９．９μｍｏｌ，４５．５％収率、９９％純度）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１２４７】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９５ｍｇ、８９．９３μｍｏｌ、１．０当量）のＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（６ｍＬ）中の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５６．４５ｍｇ、５６．４４μｍｏｌ、収率６２．７５％）を黄色固体として得た。

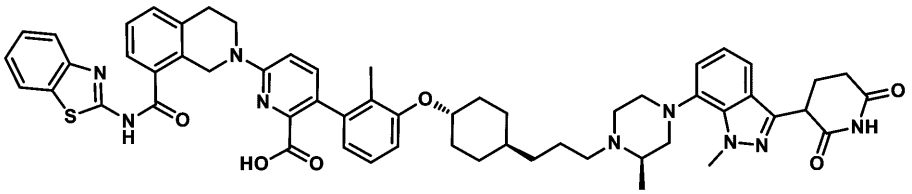
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２

．８８－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，３Ｈ），２．２９－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．８６－０．７７（ｍ，３Ｈ）。

【１２４８】

実施例７６．化合物２７５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１２４９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１５ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ，３．００ｍｍｏｌ，１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸（１．８０ｇ，８．９９ｍｍｏｌ，３当量）、ＲｕＰｈｏｓ（２７９．７７ｍｇ，５９９．５４μｍｏｌ，０．２当量）、Cs_2CO_3（２．９３ｇ，８．９９ｍｍｏｌ，３当量）、および$Pd_2(dba)_3$（２７４．５０ｍｇ，２９９．７７μｍｏｌ，０．１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を１１０℃で１６時間、N_2雰囲気下で撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１ｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率４９．５％、純度９２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２５０】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル２Ｒ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（１．１４ｇ，１．８４ｍｍｏｌ，１当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下でＰｄ／Ｃ（３００ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ，１０％純度，１．００当量）、$Pd(OH)_2$（３００ｍｇ，２１３．６１μｍｏｌ，１０％純度，１．１６ｅ－１当量）、およびＡｃＯＨ（１１０．４６ｍｇ，１．８４ｍｍｏｌ，１０５．２０μＬ，１当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケーキをＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ－４－［３－（２，６

－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（９００ｍｇ、粗製物）を黒褐色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【１２５１】

工程Ｃ．３－［１－メチル－７－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸（９００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５０９．６０ｕＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－７－［（３Ｒ－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（５５０ｍｇ、粗製物）を淡黄色固体として得て、更に精製することなく次の工程に使用した。

【１２５２】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－［１－メチル－７－［（３Ｒ－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（８４．０８ｍｇ、２４６．２７μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、２０５．２２μｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１３０．４９ｍｇ、６１５．６７μｍｏｌ、３当量）で処理した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、２４．４μｍｏｌ、収率１１．９％、純度８６％）を淡黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２５３】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、２８．４０μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、２３７．７８当量．）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン

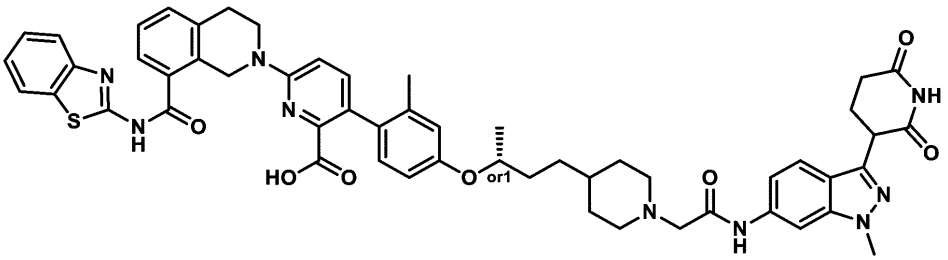
－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１８．９ｍｇ、１８．８μｍｏｌ、収率６６．３％、純度９９．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．９７－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５４－１．１６（ｍ，８Ｈ），１．１３－１．０２（ｍ，５Ｈ）

【１２５４】

実施例７７．化合物２７６ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－１－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１２５５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の３－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）プロパン酸（２ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４．４３ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＰＥＡ（５．０２ｇ、３８．８６ｍｍｏｌ、６．７７ｍＬ、５当量）、およびＮ－メトキシメタンアミン（１．１４ｇ、１１．６６ｍｍｏｌ、１．５当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．７ｇ、５．６ｍｍｏｌ、収率７２．８％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝４．０８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ

），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．１９（ｓ，３Ｈ），２．７７－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，１０Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，２Ｈ）。

【１２５６】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－［メトキシ（メチル）アミノ］－３－オキソ－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．７ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、１１．３２ｍＬ、６当量）を混合物に滴加し、N_2雰囲気下で０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、０℃での飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、CH_2Cl_2（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、５．０ｍｍｏｌ、収率８９．９％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．８７（ｍ，２Ｈ）。

【１２５７】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－オキソブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、５．０９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NaBH_4$（２３１．１３ｍｇ、６．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＥｔＯＨを除去し、次いで、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）およびNH_4Cl（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、４．５ｍｍｏｌ、収率８９．３％、純度９０％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝４．１９－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４２－１．２３（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．１７－１．０３（ｍ，２Ｈ）。

【１２５８】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．０５ｇ、５．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．２ｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１当量）および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．３５ｇ、５．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．３ｍｍｏｌ、収率４９．４％、純度９８．３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．９［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３－６．５５（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４３－１．１９（ｍ，７Ｈ），１．１５－１．０３（ｍ，２Ｈ）。

【１２５９】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸をＳＦＣによってさらに分離して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、９２０．７μｍｏｌ、収率３９．２％、純度９８．１％）を黄色油状物として、およびｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（３５０ｍｇ、８２０．４μｍｏｌ、収率３４．９％、純度９９．９％）を黄色油状物として得た。

【１２６０】

工程Ｆ．４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、９３８．１２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、２３４．５３μＬ、１当量。を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（４００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１２６１】

工程Ｇ．エチル２－［４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

ＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（４００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（２０４．７４ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１３５．５９μＬ、１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（５０８．３１ｍｇ、３．６８ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル２－［４－［（３Ｒ）－（３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（３５０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１２６２】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のエチル２－［４－［（３Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、７２７．５２μＬ、３当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。添加後、混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰

囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１７１．０μｍｏｌ、収率４７．０％、純度９３．２％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１２６３】

工程Ｉ．２－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１８３．３７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２１．９６ｍｇ、９１６．８３μｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ、５ｍＬ）によってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１４０ｍｇ、１７７．２μｍｏｌ、収率９６．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１２６４】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１４０ｍｇ、１７７．２２μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５４．９３ｍｇ、２１２．６６μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５０．９６ｍｇ、２６５．８３μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４５．６μｍｏｌ、収率８２．１％）を赤色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１２６５】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］の調製手順

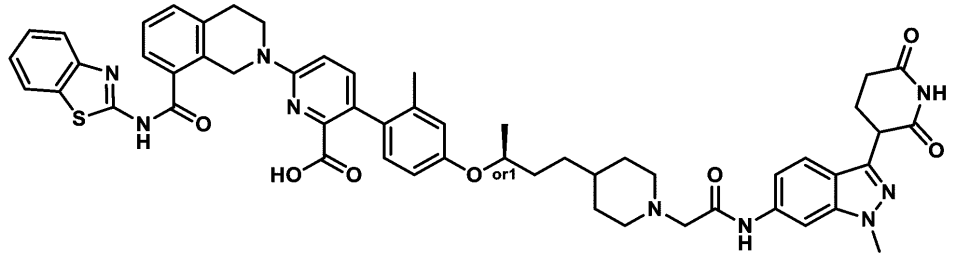
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４５．６０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．１５ｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、７５０．００μＬ、６９．５７当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｒ－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］（９１．９ｍｇ、９３％）を得た。μｍｏｌ、収率６４．２％、純度９９．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．３［Ｍ＋Ｈ］＋

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６４（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，７Ｈ）。

【１２６６】

実施例７８．化合物２７６ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｓ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１２６７】

工程Ａ．４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（３５０．００ｍｇ、８２０．８５μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（３５０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１２６８】

工程Ｂ．エチル２－［４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

CH_3CN（４ｍＬ）中の４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（３５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（１７９．１５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１１８．６４μＬ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（４４４．７９ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル２－［４－［（３Ｓ）－（３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（３４０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１２６９】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のエチル２－［４－［（３Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（１５０．００ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカｓルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、７２７．５２μＬ、３当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。添加後、混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン

－２－カルボン酸（１８０ｍｇ、２１０．７μｍｏｌ、収率５７．９％、純度９５．７％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．８［Ｍ＋Ｈ］＋
【１２７０】
工程Ｄ．２－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１８３．３７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（２１．９６ｍｇ、９１６．８３μｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ　１Ｍ（５ｍＬ）によってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１３０ｍｇ、１６４．５μｍｏｌ、収率８９．７％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．３［Ｍ＋Ｈ］＋
【１２７１】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ピリジン（１ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１３０．００ｍｇ、１６４．５６μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．００ｍｇ、１９７．４７μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４７．３２ｍｇ、２４６．８４μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４５．６μｍｏｌ、収率８８．４％）を赤色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］＋
【１２７２】
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｓ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］の調製手順

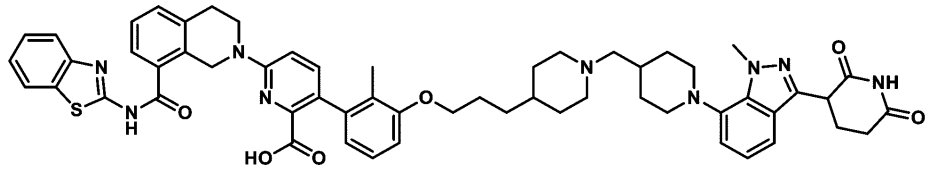
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０．００ｍｇ、１４５．６０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．１５ｇ、１０．１３ｍｍｏｌ、７５０．００μＬ、６９．５７当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（１Ｓ－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（２Ｓ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］（７０．２ｍｇ、７１．２μｍｏｌ、収率４８．９％、純度９８．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２－６．６５（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３５－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６１－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３５（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，７Ｈ）。

【１２７３】

実施例７９．化合物２７９の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１２７４】

工程Ａ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（ジメトキシ

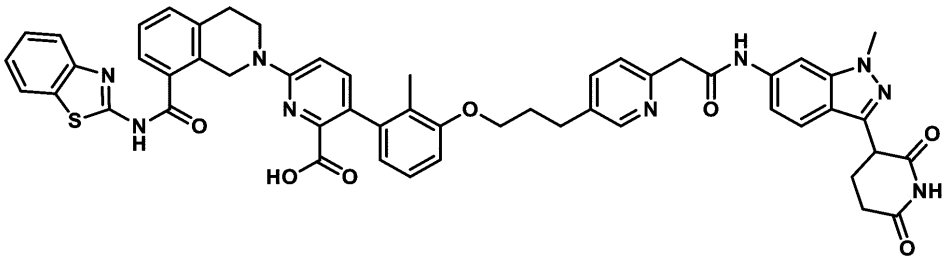
メチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾールの調製手順
７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１ｇ、２．００ｍｍｏｌ、１当量）、４－（ジメトキシメチル）ピペリジン（４７７．３１ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．５当量）、１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４、５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（１９４．４０ｍｇ、１９９．８５μｍｏｌ、０．１当量）、およびCs_2CO_3（１．９５ｇ、６．００ｍｍｏｌ、３当量）の２－メチル－２－ブタノール（１５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を１１０℃で３時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（３６０ｍｇ、６２２．０μｍｏｌ、収率３１．１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７９．５［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１２７５】
工程Ｂ．３－［７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ＥｔＯＨ（２．５ｍＬ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）中の３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（３６０ｍｇ，６２２．０８μｍｏｌ，１当量）、Ｐｄ／Ｃ（１５０ｍｇ，６２２．０８μｍｏｌ，１０％純度，１当量）、$Pd(OH)_2$（１５０ｍｇ，１０６．８１μｍｏｌ，１０％純度，０．１７２当量）およびＡｃＯＨ（１１２．０７ｍｇ，１．８７ｍｍｏｌ，１０６．７４μＬ，３当量）の混合物を脱気し、H_2で３回パージした後、混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。混合物をＴＨＦ（３０ｍＬ）で濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、３－［７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３３０ｍｇ、粗製物）を黒色固体として得、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１２７６】
工程Ｃ．１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒドの調製手順
ＨＣＯＯＨ（３．５ｍＬ）中の３－［７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３３０ｍｇ、８２４．０３μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（２２０ｍｇ、粗製物）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５５．２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１２７７】
工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－（４－ピペリジル）プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ，２２６．６５μｍｏｌ

，１当量）、および１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（２４０．９８ｍｇ、６７９．９５μｍｏｌ、３当量）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液を２５℃で１１時間撹拌した。次いで、混合物に$NaBH(OAc)_3$（１４４．１１ｍｇ、６７９．９５μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。組み合わせた有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２３．９ｍｇ、２１．６μｍｏｌ、収率９．５％、純度９０．５％）をオフホワイトの固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．１２（ｍ，５Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，７Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，６Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，２Ｈ）

【１２７８】

実施例８０．化合物２８０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１２７９】

工程Ａ．メチル２－（－５－ブロモ－２－ピリジル）アセテートの調製手順

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（５－ブロモ－２－ピリジル）酢酸（２．００ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SOCl_2$（２．２０ｇ、１８．５２ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、２当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル２－（５－ブロモ－２－ピリジル）アセテート（２．１ｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝８．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ）
【１２８０】
工程Ｂ．メチル２－［５－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－２－ピリジル］アセテートの調製手順
撹拌棒を備えた１５ｍＬバイアルに、ＤＭＥ（１０ｍＬ）中のメチル２－（５－ブロモ－２－ピリジル）アセテート（９５０ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモプロポキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジメチル－シラン（１．３６ｇ、５．３７ｍｍｏｌ、１．３当量）、ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジル］フェニル］イリジウム（１＋）；４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－（４－ｔｅｒｔ－ブチル－２－ピリジル）ピリジン；ヘキサフルオロホスフェート（４６．３３ｍｇ、４１．２９μｍｏｌ、０．０１当量）、$NiCl_2$Ｄｔｂｂｐｙ（２４．６５ｍｇ、６１．９４μｍｏｌ、０．０１５当量）、ＴＴＭＳＳ（１．０３ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、１．２７ｍＬ、１当量）、およびNa_2Co_3（８７５．３４ｍｇ、８．２６ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。バイアルを密封し、窒素下に置いて添加した。反応物を撹拌し、１０Ｗの青色ＬＥＤランプ（３ｃｍ離して）で照射し、冷却水で反応温度を２５℃に１４時間維持した。反応混合物を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物メチル２－［５－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－２－ピリジル］アセテート（７３０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、収率５１．３％、純度９４％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝８．４０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．６４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７３－２．６５（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｓ，８Ｈ），０．０８－０．０２（ｍ，６Ｈ）
【１２８１】
工程Ｃ．メチル２－［５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－ピリジル］アセテートの調製手順
ＴＨＦ（１．５ｍＬ）中のメチル２－［５－［３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシプロピル］－２－ピリジル］アセテート（３７０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ピリジン；ヒドロフルオリド（１．６５ｇ、１１．６５ｍｍｏｌ、１．５ｍＬ、純度７０％、１０．１９当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物メチル２－［５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－ピリジル］アセテート２００ｍｇ、粗製物を黄色油状物として得た。
【１２８２】
工程Ｄ．エチル２－［５－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－ピリジル］アセテートの調製手順
３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１９６．６５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．１当量）のトルエン（４ｍＬ）溶液に、メチル２－［５－（３－ヒドロキシプロピル）－２－ピリジル］アセテート（２００ｍｇ、９５５．８４μｍｏｌ、１当量）および－２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（２９９．９０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１．３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物メチル２－［５－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－ピリジル］アセテート（１９０ｍｇ、４９７．２μｍｏｌ、収率５２．０％、純度９９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝８．４３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，２Ｈ）

【１２８３】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２６７．３８ｍｇ、４３６．５０μｍｏｌ、１．１当量）、メチル２－［５－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－ピリジル］アセタート（１９０ｍｇ、３９６．８２μｍｏｌ、純度７９％、１当量）、ＫＦ（６９．１７ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、２７．８９μＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５７．８０ｍｇ、７９．３６μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（２ｍＬ）および$H_{2}O$（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピリジル］プロポキシ－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、９７．８μｍｏｌ、収率２４．６％、純度５９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２８４】

工程Ｆ．２－［５－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－ピリジル］酢酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、９７．８４μｍｏｌ、純度５９％、１当量）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）および$H_{2}O$（０．１ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・$H_{2}O$（１２．３２ｍｇ、２９３．５２μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。希釈したＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物２－［５－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－ピリジル］酢酸（１６８ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２８５】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（０．５ｍＬ）中の２－［５－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－ピリジル］酢酸（１６０ｍｇ、２０７．８２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４７．８１ｍｇ、２４９．３８μｍｏｌ、１．２当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４．４１ｍｇ、２４９．３８μｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で２５℃にて１０分間粉砕した。混合物を濾過して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、３８．９μｍｏｌ、収率１８．７％、純度４９．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２８６】

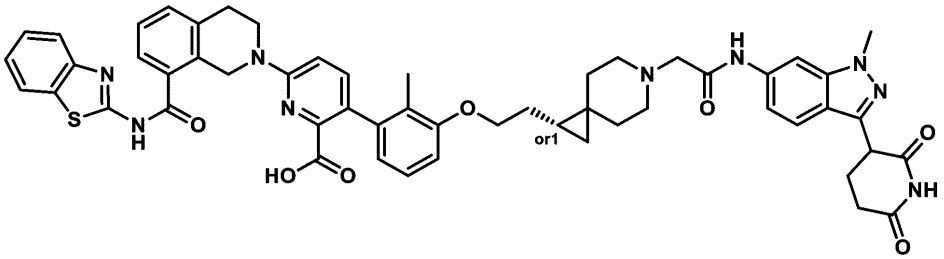
工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、５０．９２μｍｏｌ、純度６４．３％、１当量）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［６－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．３ｍｇ、２０．９μｍｏｌ、収率４１．２％、純度９３．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．４３（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ）

【１２８７】
実施例８１．化合物２８９ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１２８８】
工程Ａ．６－（ｔｅｒｔ－ブチル）１－メチル６－アザスピロ［２．５］オクタン－１，６－ジカルボキシレートの調製手順
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の６－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－カルボン酸（５ｇ、１９．５８ｍｍｏｌ、１当量）、Cs_2CO_3（７．６６ｇ、２３．５０ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物、次いでＭｅＩ（３．３４ｇ、２３．５０ｍｍｏｌ、１．４６ｍＬ、１．２当量）を混合物に添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ　１５ｍＬ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物６－（ｔｅｒｔ－ブチル）１－メチル６－アザスピロ［２．５］オクタン－１，６－ジカルボキシレート（５ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝３．６０（ｓ，３Ｈ），３．４１－３．２６（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）

【１２８９】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－（ｔｅｒｔ－ブチル）１－メチル６－アザスピロ［２．５］オクタン－１，６－ジカルボキシレート（５ｇ、粗製物）の溶液に、ＬＡＨ（１．６９ｇ、４４．５５ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃、N_2雰囲気下でNa_2SO_4・$10H_2O$（１ｇ）を添加することによってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（８．４ｇ、３４．８ｍｍｏｌ、収率９３．８％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝５．７５（ｓ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．３８－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．８７－０．７７（ｍ，１Ｈ）

，０．４３（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），０．１４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）

【１２９０】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル１－ホルミル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順

ＤＭＳＯ（８．２９ｇ、１０６．０８ｍｍｏｌ、８．２９ｍＬ、４当量）のＤＣＭ（６５ｍＬ）中混合物を、N_2雰囲気下、－７０℃で、$(COCl)_2$（６．７３ｇ、５３．０４ｍｍｏｌ、４．６４ｍＬ、２当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液に滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌し、ｔｅｒｔ－ブチル１－（ヒドロキシメチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（６．４ｇ、２６．５２ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中溶液を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１６．１０ｇ、１５９．１２ｍｍｏｌ、２２．１５ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ　１５ｍＬ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－ホルミル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（４．７ｇ、１９．６ｍｍｏｌ、収率７４．１％）を黄色油状物として得た。

【１２９１】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－１－（２－メトキシビニル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順

メトキシメチル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（９．７１ｇ，２５．０７ｍｍｏｌ，２当量）のＴＨＦ（２５ｍＬ）中の混合物を、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、２５．０７ｍＬ、２当量）にN_2雰囲気、０℃で１時間添加し、次いでＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－ホルミル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（３ｇ、１２．５４ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で滴加し、得られた混合物をN_2雰囲気下、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl（５ｍＬ）を０℃で添加することによりクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で希釈し、３ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－１－（２－メトキシビニル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝５．９７（ｄｄ，Ｊ＝０．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６２（ｓ，３Ｈ），１．４６－１．４５（ｍ，１２Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，４Ｈ），１．２８－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．７５（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），０．３５－０．２９（ｍ，２Ｈ）

【１２９２】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順

H_2O（３０ｍＬ）およびCH_3CN（１２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－１－（２－メトキシビニル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（３ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＦＡ（３．８４ｇ，３３．６６ｍｍｏｌ，２．４９ｍＬ，３当量）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（３ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１２９３】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－ヒドロキシエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順

ＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（３ｇ、１１．８４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$NaBH_4$（５３７．５８ｍｇ、１４．２１ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、２５℃で飽和NH_4Cl（５ｍＬ）を０℃で添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル（１ｍＬ）で希釈し、３ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を３ｍＬのH_2Oで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－ヒドロキシエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（１．８ｇ、７．０ｍｍｏｌ、収率５９．５％）を無色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝３．７５－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２６－３．２０（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．６８－０．６１（ｍ，１Ｈ），０．５３－０．５０（ｍ，１Ｈ），０．０７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）

【１２９４】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２－ヒドロキシエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（６１０．３８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量）、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．１８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率９３．９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２９５】

工程Ｈ．１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタンの調製手順

ＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（９ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボン酸（１．３ｇ、３．０６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン（１．３ｇ、粗製物、ＴＦＡ）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２３．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１２９６】

工程Ｉ．エチル２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン（１．３ｇ、２．９７ｍｍｏｌ、１当量、ＴＦＡ）、エチル２－ブロモアセテート（５４４．８９ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、３６０．８５μＬ、１．１当量）、ＴＥＡ（１．５０ｇ、１４．８３ｍｍｏｌ、２．０６ｍＬ、５当量

）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート（１ｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率８０．６％、純度９８．０％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２９７】

工程Ｊ．エチル（Ｒ）２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテートの調製手順

エチル２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、エチル（Ｓ－２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート（４５０ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、収率４５．００％）を無色油状物として、およびエチル（Ｒ－２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート（３９０ｍｇ、９５０．４μｍｏｌ、収率３９．００％）を無色油状物として得た。

【１２９８】

工程Ｋ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

エチル（Ｒ）－２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート（１００．００ｍｇ、２４３．７０μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１７９．１３ｍｇ、２９２．４４μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３５．５０ｍｇ、４８．７４μｍｏｌ、０．２当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、４８７．４０μＬ、３当量）のジオキサン（１ｍＬ）中混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下、N_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１５９．３μｍｏｌ、収率６５．４％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１２９９】

工程Ｌ．（Ｒ）－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（０．８ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１５９．３１μｍｏｌ、１当量）、$LiOH・H_2O$（２０

．０６ｍｇ、４７７．９３μｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物（Ｒ）－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２６．９μｍｏｌ、収率７９．７％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３００】

工程Ｍ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（０．５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸（９０ｍｇ、１１４．２２μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．４０ｍｇ、１３７．０６μｍｏｌ、１．２当量）、ＥＤＣＩ（３２．８４ｍｇ、１７１．３３μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をH_2OｍＬ（１０ｍＬ×３）で希釈し、酢酸エチル２４ｍＬ（８ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３０１】

工程Ｎ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

ＴＦＡ（０．８ｍＬ）およびＤＣＭ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８７．５３μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取

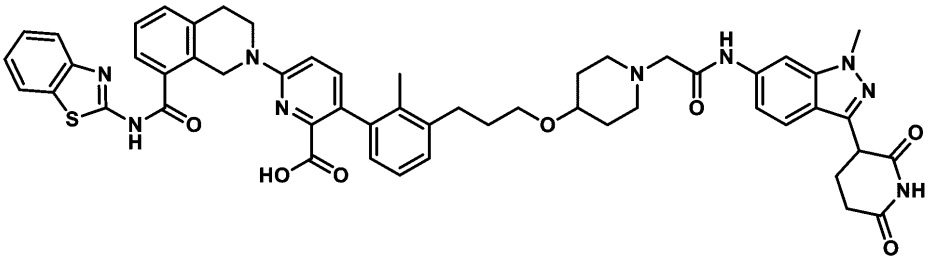
ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（純度９８．７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９８－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．４４－９．４４（ｍ，１Ｈ），８．０７－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，６Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．９２－０．６８（ｍ，１Ｈ），０．６１－０．３５（ｍ，１Ｈ），０．２３－０．００（ｍ，１Ｈ）

【１３０２】

実施例８２．化合物２９０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３０３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸（１０ｇ、４９．６９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を０℃に冷却した。その後、ＮａＨ（２．３８ｇ、５９．６２ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次に、３－ブロモプロプ－１－イン（７．３９ｇ、４９．６９ｍｍｏｌ、５．３５ｍＬ、１．０当量）を加えた。得られた反応混合物を２５℃で１５．５時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（１ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液

）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸（８．１ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、収率６０．１％、純度８８％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．３６－１．３０（ｍ，２Ｈ）
【１３０４】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸（２．１ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－３－ヨード－２－メチル－ベンゼン（２．６１ｇ、８．７８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＥＡ（２．６６ｇ、２６．３３ｍｍｏｌ、３．６６ｍＬ、３．０当量）、ＣｕＩ（３３４．２５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、０．２当量）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（６１５．９３ｍｇ、８７７．５２μｍｏｌ、０．１当量）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした後、混合物をＮ$_2$雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１５０ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ（水溶液）（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、６．３ｍｍｏｌ、収率７１．５％、純度９９％）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．６３（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，２Ｈ），３．７８－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．６８－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４０（ｓ，１１Ｈ）。
【１３０５】
工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）－ブロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（１．５ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ｒｈ／Ａｌ$_2$Ｏ$_3$（７５．６１ｍｇ、７３４．７０μｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（１．４ｇ、３．５ｍｍｏｌ、収率９５．７％）を黄色油状物として得る。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$
【１３０６】
工程Ｄ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジンの調製手順
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（１．４ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を除去し、粗生成物４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン（１．０１ｇ、３．２ｍｍｏｌ、収率９５．３％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３０７】
工程Ｅ．エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
CH_3CN（５ｍＬ）中のエチル２－ブロモアセテート（４２０．１０ｍｇ、２．５２ｍｍｏｌ、２７８．４０μＬ、１．１当量）および４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン（８００ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）およびＫＩ（３８０．８４ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＥＡ（６９６．４４ｍｇ、６．８８ｍｍｏｌ、９５７．９７μＬ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ（水溶液）（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（３０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］－１－ピペリジル］アセテート（７８５ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、収率６７．００％、純度７８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１３０８】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）プロポキシ］－１－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（６１５．１１ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７３．１３ｍｇ、１００．４２μｍｏｌ、０．１当量）、K_2CO_3（４１６．３５ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、３．０当量）の、ジオキサン（８ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をマイクロ波下、N_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してジオキサン（８ｍＬ）を除去した。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０～８０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３５３ｍｇ、４２４．８μｍｏｌ、収率４２．３％、純度９６．８％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１３０９】
工程Ｇ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３３３ｍｇ、４１４．１８μｍｏｌ、１．０当量）

のＴＨＦ（１０ｍＬ）中溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（６９．５２ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、４．０当量）およびH_2O（１０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。次いで、H_2O（３０ｍＬ）を混合物に添加し、そのｐＨをＨＣｌ（１Ｎ）で３～４に調整した。混合物を濾過して、２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸（２５３ｍｇ、３２６．０μｍｏｌ、収率７８．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３１０】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（８ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸（２００ｍｇ、２５７．７５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（７４．１２ｍｇ、３８６．６２μｍｏｌ、１．５当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６６．５７ｍｇ、２５７．７５μｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１５ｍｇ，、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３１１】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４７．６１μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）の溶液を、３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０．０ｍｇ、９３．３μｍｏｌ、収率６３．２％、純度９９．５％）を黄色固体として得た。

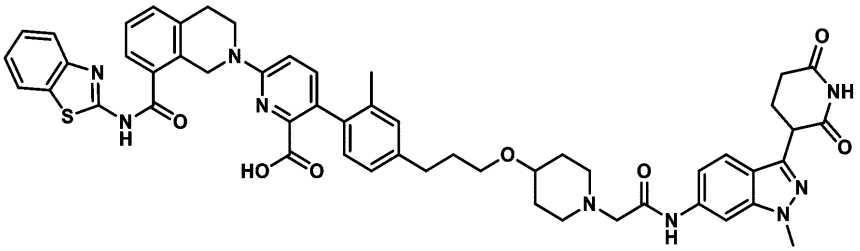
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０７－１２．６４（ｍ，１Ｈ

），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０９－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．８８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５３（ｍ，２Ｈ）

【１３１２】

実施例８３．化合物２９１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３１３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を０℃に冷却した。ＮａＨ（４７６．９４ｍｇ、１１．９２ｍｍｏｌ、純度６０％、１．２当量）を混合物に０℃で添加した。反応混合物を０℃で０．５時間撹拌した。次いで、３－ブロモプロプ－１－イン（１．１８ｇ、９．９４ｍｍｏｌ、８５６．６２μＬ、１当量）を混合物に添加した。反応混合物を２５℃で１２時間撹拌した。完了したら、反応混合物を水（２０ｍＬ）でクエンチし、次いで酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）抽出した。有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸（２．４ｇ、８．８ｍｍｏｌ、収率８８．８％、純度８８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８４．２［Ｍ－５６＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝４．１７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ）

【１３１４】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－プロプ－２－イノキシピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、８．３６ｍｍｏｌ、１当量）、１－ブロモ－４－ヨード－２－メチル－ベンゼン（２．４８ｇ

、８．３６ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（２．５４ｇ、２５．０７ｍｍｏｌ、３．４９ｍＬ、３当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（５８６．６０ｍｇ、８３５．７４μｍｏｌ、０．１当量）およびＣｕＩ（３１８．３３ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、０．２当量）を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下にて６０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩溶液（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（２．４ｇ、４．８ｍｍｏｌ、収率５７．０％、純度８１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０８．１［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，２Ｈ），３．７６－３．５６（ｍ，３Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，２Ｈ）

【１３１５】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）－プロプ－２－イノキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｒｈ／Ａｌ$_2$Ｏ$_3$（１．１１ｇ、５３８．７８μｍｏｌ、純度５％、０．１当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下で２５℃で２時間撹拌した。反応溶液を濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、４．８ｍｍｏｌ、収率９０．８％、純度９１．７％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，１Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．３８（ｍ，３Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）

【１３１６】

工程Ｄ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、４．８５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン（２ｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，１Ｈ），３．４０（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３５－３．１４（ｍ，４Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｓ，１Ｈ），２．１０－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８１（ｍ，２Ｈ）

【１３１７】

工程Ｅ．エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］

－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
　CH_3CN（２０ｍＬ）中の４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］ピペリジン（２ｇ、５．７４ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、エチル２－ブロモアセテート（８６２．０５ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ、５７１．２７μＬ、０．９当量）およびK_2CO_3（２．３８ｇ、１７．２１ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］－１－ピペリジル］アセテート（１．８ｇ、４．３ｍｍｏｌ、収率７４．８％、純度９４．９％）を黄色油状物として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．２６（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，４Ｈ），１．７１－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【１３１８】
　工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
　ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．７０ｇ、１３．２６ｍｍｏｌ、１．９２ｍＬ、５当量）、Ｎ，Ｎ－ジエチルエタンアミン（８０５．２５ｍｇ、７．９６ｍｍｏｌ、１．１１ｍＬ、３当量）およびシクロペンチル（ジフェニル）ホスファンの；ジクロロパラジウム；アイロン（１９４．０９ｍｇ、２６５．２６ｕｍｏｌ、０．１当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）およびCH_3CN（１０ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応物を濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２ｇ、３．２ｍｍｏｌ、収率４１．０％）を白色固体として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１３１９】
　工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
　ジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のエチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）プロポキシ］－１－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（７３８．１３ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（７３．１３ｍｇ、１００．４２μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2C

O_3（４１６．３５ｍｇ、３．０１ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を１００℃で１時間、N_2雰囲気下でマイクロ波中で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５１％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、５９０．８μｍｏｌ、収率５８．８％、純度９５％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０３．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１３２０】

工程Ｈ．２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（８ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２４８．７５μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（４１．７５ｍｇ、９９５．０２μｍｏｌ、４当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。残渣をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。次いで混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩溶液（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸（２６０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

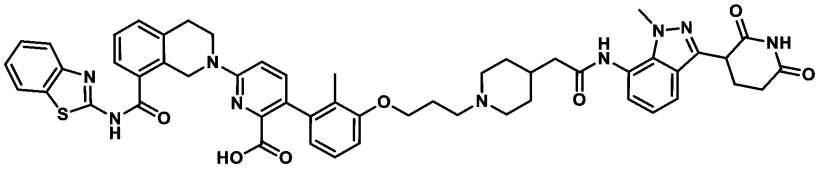
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３２１】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

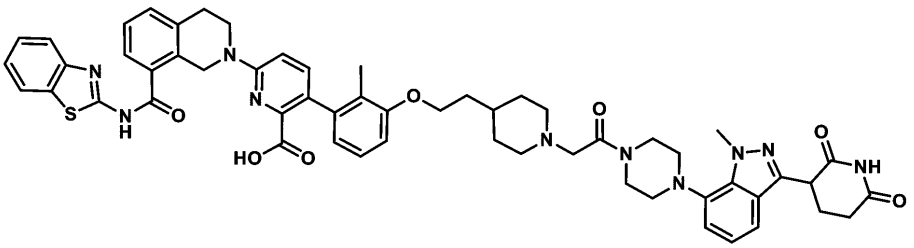
ピリジン（２ｍＬ）中の２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］プロポキシ］－１－ピペリジル］酢酸（２００．０ｍｇ、２５７．７５μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７９．８８ｍｇ、３０９．３０μｍｏｌ、１．２当量）、ＥＤＣＩ（７４．１２ｍｇ、３８６．６２μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、でＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩溶液（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェ

ニル］ピリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１３２２】
工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４７．６１μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４６．３ｍｇ、４７．３μｍｏｌ、収率３２．０％、純度９８．９％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝４．４，６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．６２－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｓ，２Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ）
【１３２３】
実施例８４．化合物１２２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【１３２４】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７

－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（２ｍＬ）の２－［１－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－ピペリジル］酢酸（１０７．７９ｍｇ、１３８．９２μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７１．７６ｍｇ、２７７．８４μｍｏｌ、２．０当量）、ＨＡＴＵ（１０５．６４ｍｇ、２７７．８４μｍｏｌ、２．０当量）、ＤＩＥＡ（１７．９５ｍｇ、１３８．９２μｍｏｌ、２４．２０μＬ、１当量）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、８８．５μｍｏｌ、収率６３．７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．８［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$
【１３２５】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、８８．５６μｍｏｌ、１当量）の混合物を、４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－１－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２５ｍｇ、２４．４μｍｏｌ、収率２７．６％、純度９３．９％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９１（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４５－７．３５（ｍ，６Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．０５－２．９４（ｍ，６Ｈ），２．７３－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，２Ｈ）
【１３２６】
実施例８５．化合物１４５の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３２７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製方法

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１３１．２５μｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５０．８９ｍｇ、３９３．７４μｍｏｌ、６８．５８μＬ、３．００当量）、ＨＡＴＵ（５９．８８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．２０当量）および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．５３ｍｇ、１４４．３７μｍｏｌ、１．１０当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１１９．８μｍｏｌ、収率９１．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３２８】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製方法

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１２１．３５μｍｏｌ、１．００当量．）の溶液に、ＴＦＡ（１．６７ｇ、１４．６３ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ、１２０．５７当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８

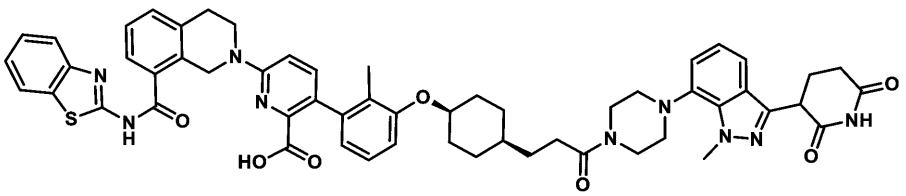
－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．６ｍｇ、１８．４μｍｏｌ、収率１５．１％、純度９５．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．２８（ｍ，７Ｈ），７．１０－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，３Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，６Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２０（ｍ，４Ｈ）

【１３２９】

実施例８６．化合物１４６ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３３０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（７３７．４６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．３当量）、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（４００ｍｇ、９２６．１０μｍｏｌ、純度８５．５％、１当量）、ＫＦ（１６１．４２ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、６５．０９μＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３４．８９ｍｇ、１８５．２２μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（４ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（

３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６３０ｍｇ、７３４．１μｍｏｌ、収率７９．３％、純度９０．３％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３３１】

工程Ｂ．３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］フェニル］プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６００ｍｇ、７７４．２３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（９７．４７ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ、３当量）添加した。混合物を２５℃で４０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。希釈したＨＣｌを徐々に添加することによって混合物のｐＨを約３に調整した。混合物を濾過して、３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］プロパン酸（５５７ｍｇ、６１８．９６μｍｏｌ、収率７９．９５％、純度８３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３３２】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］シクロヘキシル］プロパン酸（２００ｍｇ、２６７．７７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１５２．７２ｍｇ、４０１．６５μｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＰＥＡ（１０３．８２ｍｇ、８０３．３１μｍｏｌ、１３９．９２μＬ、３当量）および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３１．４９ｍｇ、４０１．６５μｍｏｌ、１．５当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で摩砕し、濾過して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７０ｍｇ、１８０．９μｍｏｌ、収率６７．５％、純度７０．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３３３】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

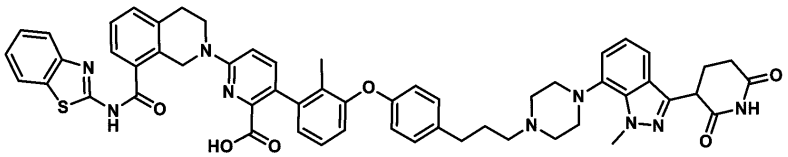
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－３－オキソ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、２２７．２１μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６７．２ｍｇ、６６．５μｍｏｌ、収率２９．２％、純度９８．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９９－１２．２３（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．５３－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），３．２５－３．１０（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０１－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．６７－１．１８（ｍ，１０Ｈ）

【１３３４】

実施例８７．化合物１５０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３３５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（４－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１３７．９６μｍｏｌ、１．０当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５４．２０ｍｇ、１６５．５５μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＣＯＯＨ（６．６３ｍｇ、１３７．９６μｍｏｌ、１．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（４３．８６ｍｇ、２０６．９４μｍｏｌ、１．

５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３３６】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

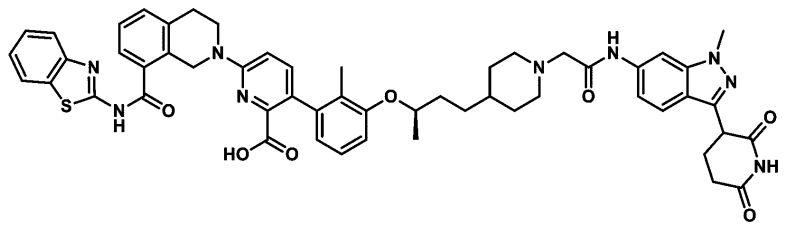
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１４４．７５μｍｏｌ、１当量）の混合物を、N_2雰囲気下４０℃で２１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０．１ｍｇ、２９．９μｍｏｌ、収率２０．６％、純度９７．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，３Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，３Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．５５（ｍ，７Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ）

【１３３７】

実施例８８．化合物１６２ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－１－メチル

－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【１３３８】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｓ）－３－ヒドロキシブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．０８ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（７８４．８５ｍｇ、４．２０ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．２２ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、３．０ｍｍｏｌ、収率７２．６％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，）δ＝７．１３（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０１（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．５８（ｍ，５Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１６－１．０５（ｍ，２Ｈ）。
【１３３９】
工程Ｂ．４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、３．０５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１０／１～３／１）によって精製して、４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（６５０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、収率６５．３％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，）δ＝９．５９（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｍ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７１－１．３７（ｍ，７Ｈ），１．２８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。
【１３４０】
工程Ｃ．エチル２－［４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製のための手順
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（３ｍＬ）中の４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（６５０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１当量）、およびエチル２－ブロモアセテート（３３２．７０ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、２２０．３３μＬ、１当量）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２７５．３４ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１０／１～２／１）によって精製して、エチル２－［４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（６００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、収率７３．０４％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$，）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ

），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｓ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．５６（ｍ，６Ｈ），１．３６－１．２６（ｍ，９Ｈ）。

【１３４１】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）および水（１ｍＬ）中のエチル２－［４－［（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（７００ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．０４ｇ、１．７０ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１２３．６３ｍｇ、１６９．７５μｍｏｌ、０．１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、３．４０ｍＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～２／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、収率６１．２１％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$，）δ＝７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－４．８５（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．１０（ｍ，４Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，５Ｈ），１．６８（ｓ，４Ｈ），１．５０－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，４Ｈ），１．１４（ｓ，９Ｈ）。

【１３４２】

工程Ｅ．２－［４－［（３Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（０．５ｍＬ）、H_2O（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２４４．４９μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（５１．３０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。残渣をＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出

した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～３／１）によって精製して、２－［４－［（３Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１６０ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、収率８２．８４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３４３】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（８０ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８．７７ｍｇ、１１１．４０μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５７．７６ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（３９．２６ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、５２．９２μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。沈殿が生じたら、２５℃で水（２ｍＬ）を加えることによって混合物をクエンチした。混合物を次いで濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０μｍｏｌ、収率９５．８％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］

【１３４４】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

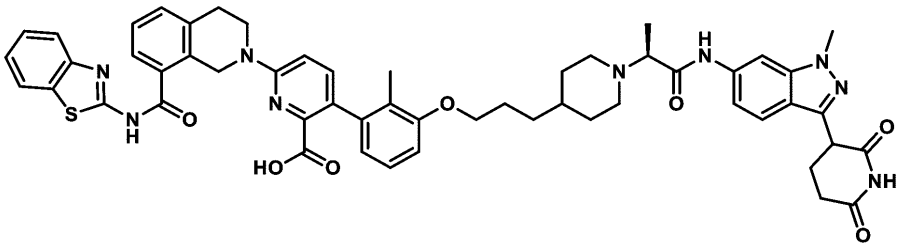
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３１．６ｍｇ、３１．２μｍｏｌ、収率３２．１％、純度９５．９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．７［Ｍ＋Ｈ］

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，）δ＝１３．０７－１２．６５（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．９９－９．７２（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．４５－１．２１（ｍ，９Ｈ）。

【１３４５】

実施例８９．化合物１６４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３４６】

工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパノエート（４５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（７３５．３０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．１当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、２．１８ｍＬ、３当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（７９．４７ｍｇ、１０９．１３μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、６９０．７μｍｏｌ、収率６３．２％、純度９４．１％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３４７】

工程Ｂ．（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（１－エトキシ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、７３３．４７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（９２．３４ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１．５ｍＬ）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで希釈した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（６００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３４８】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３６．４０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を２ｍＬのH_2Oの添加によってクエンチした。反応混合物を濾過し、５ｍＬの水で洗浄した。添加後、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）に希釈した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を赤色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３４９】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－

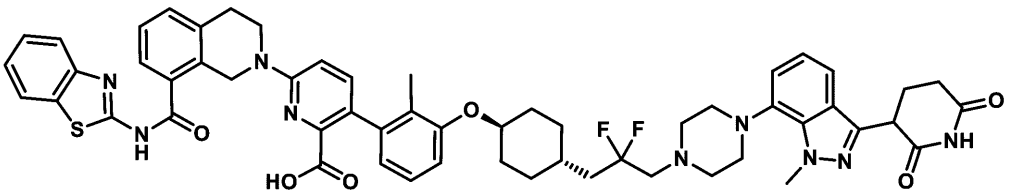
メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、８９．７１μｍｏｌ、純度９２．４２％、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１５０．５６当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６３．４ｍｇ、６４．２μｍｏｌ、収率７１．６％、純度９８．６％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２２－１２．３５（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄｄ，Ｊ＝１．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．１２（ｍ，７Ｈ）。

【１３５０】

実施例９０．化合物１６８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３５１】

工程Ａ．３－［７－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（２７０ｍｇ，５４５．１３μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５１．７０ｍｇ，４６３．３６μｍｏｌ，０．８５当量）、およびK_2CO_3（１８８．３５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２．５ｇ）当量）のCH_3CN（１．５ｍＬ）中の混合物を、５０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－［７－

［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２２３．０μｍｏｌ、収率４０．９％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３５２】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１９１．２５ｍｇ、３１２．２２μｍｏｌ、１．４当量）、３－［７－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２２３．０１μｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３２．４８ｍｇ、４４．６０μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、２２３．０１μＬ、１．５当量）のジオキサン（０．４ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロプロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１８５．５ｕｍｏｌ、収率８３．２％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７９．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３５３】

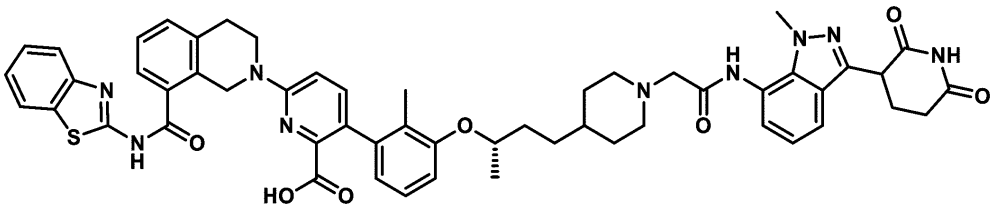
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１８５．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（９７．３ｍｇ、９１．９μｍｏｌ、収率４９．６％、純度９６．６％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２３．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９７－１２．４４（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．１３－６．９１（ｍ，５Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．７７（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．５８（ｍ，５Ｈ），２．３９－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．８４（ｍ，１２Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，２Ｈ）。
Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝－７３．６７，－９４．９５。

【１３５４】

実施例９１．化合物１６９ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３５５】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（７２．２０ｍｇ、１８９．９μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（８１．８０ｍｇ、６３２．９３μｍｏｌ、１１０．２４μＬ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１１６．５μｍｏｌ、収率９２．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１３５６】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－［３－［１－［２

－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

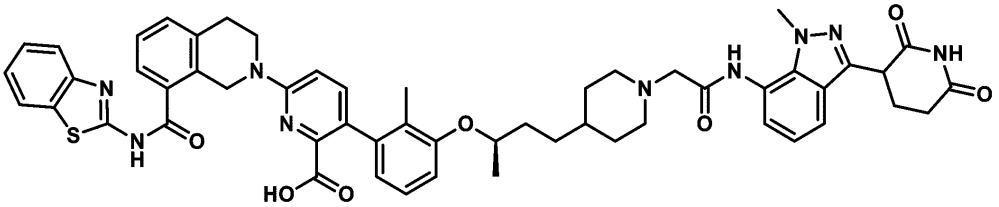
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１１６．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１３．２８ｍｇ、１１６．４８μｍｏｌ、８．６２μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２０．７ｍｇ、１９．５μｍｏｌ、収率１６．８％、純度９１．９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．９１（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４９－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｂｒｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．１８（ｍ，８Ｈ）。

【１３５７】

実施例９２．化合物１６９ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－１－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３５８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル－オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［（３Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（８０ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８．７７ｍｇ、１１１．４０μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５７．７６ｍｇ、１５１．９１μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（３９．２６ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、５２．９２μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を２５℃の水（２ｍＬ）でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９７．１μｍｏｌ、収率９５．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１３５９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

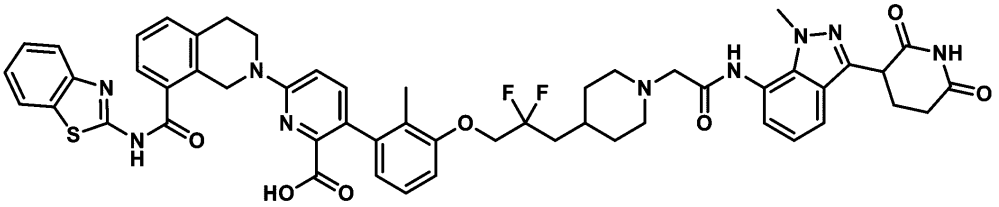
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（１Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３１．９ｍｇ、３２．３μｍｏｌ、収率３３．３％、純度９８．８％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１２．９５－１２．７８（ｍ，１Ｈ），１２．７３－１２．３８（ｍ，１Ｈ），１０．９１（ｓ，１Ｈ），１０．０４－９．４６（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４６－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．１９（ｍ，９Ｈ）。

【１３６０】

実施例９３．化合物１７０の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３６１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２３．１６μｍｏｌ、１当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．１７ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５６．２０ｍｇ、１４７．８０μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（４７．７５ｍｇ、３６９．４９μｍｏｌ、６４．３６μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）に加え、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１３６２】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－メチル－１－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０４．５４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．６９ｇ、１４．８６ｍｍｏｌ、１．１ｍＬ、１４２．１１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エ

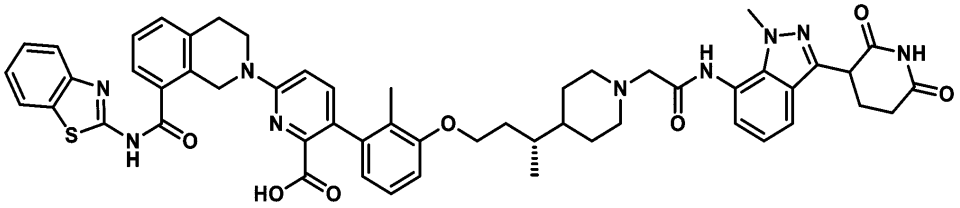
チル］－４－ピペリジル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３５．５ｍｇ、３５．４μｍｏｌ、収率３３．９％、純度９９．１％、ＦＡ）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２７－１１．９９（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ，２Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．６５（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．３７（ｍ，２Ｈ）

【１３６３】

実施例９４．化合物１７３ｂの調製



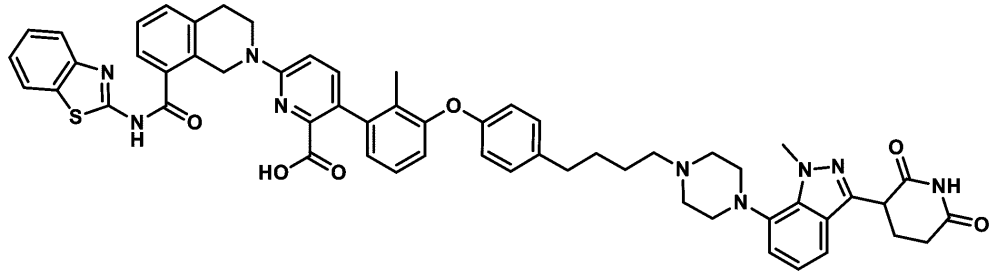
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３６４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［４－［（１Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（７２．２０ｍｇ、１８９．８９μｍｏｌ、１．５当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＤＩＥＡ（４９．０８ｍｇ、３７９．７７μｍｏｌ、６６．１５μＬ、３当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９１μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）に添加し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル

］ピリジン－２－カルボン酸（１０５ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１３６５】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１０５ｍｇ、１０１．９２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、６６．２６当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２．３ｍｇ、２２．２μｍｏｌ、収率２１．８％、純度９６．９％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３７－１１．９１（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９６－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｓ，３Ｈ），４．０６－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．１５（ｍ，２Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）
【１３６６】
実施例９５．化合物１７５の調製



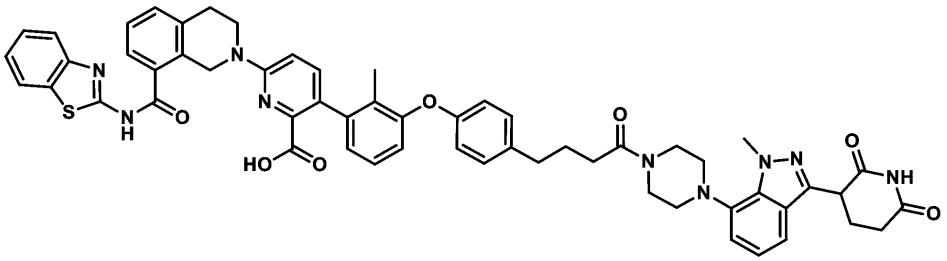
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３６７】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－３－（２－メチル－３－（４－（４－オキソブチル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（７５．００ｍｇ，１０１．５０μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．８８ｍｇ，１２１．８０μｍｏｌ，１．２当量）、４Ａ　ＭＳ（１０ｍｇ、１０１．５０μｍｏｌ、１．００当量）およびＨＣＯＯＨ（９７．５２ｕｇ、２．０３μｍｏｌ、０．０２当量）のＥｔＯＨ（２．４ｍＬ）およびＴＨＦ（２．４ｍＬ）中溶液を２５℃で２時間撹拌した。$NaBH_3CN$（１９．１４ｍｇ，３０４．５１μｍｏｌ，３当量）を混合物に添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。混合物をH_2Oで（２ｍＬ×２）希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。それを更に精製することなく次の工程で使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１３６８】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＴＦＡ（０．８ｍＬ）およびＤＣＭ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７５．７３μｍｏｌ、１当量）の混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．２ｍｇ、２７．９μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９８．３％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１９－７．１３（ｍ，３Ｈ），７．０２－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，６Ｈ），２

．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４８（ｍ，２Ｈ）

【１３６９】

実施例９６．化合物１９１の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３７０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＡＣ（２ｍＬ）中の４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（１００ｍｇ、１３２．４７μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（７５．５５ｍｇ、１９８．７０μｍｏｌ、１．５当量）、およびＤＩＥＡ（５１．３６ｍｇ、３９７．４１μｍｏｌ、６９．２２μＬ、３当量）の混合物を２５℃で０．２５時間撹拌した。３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．０４ｍｇ、１５８．９６μｍｏｌ、１．２当量）を混合物に加え、２５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（２ｍＬ×２）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈイル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得て、それを他の精製をせずに次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１３７１】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．８ｍＬ）およびＴＦＡ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－

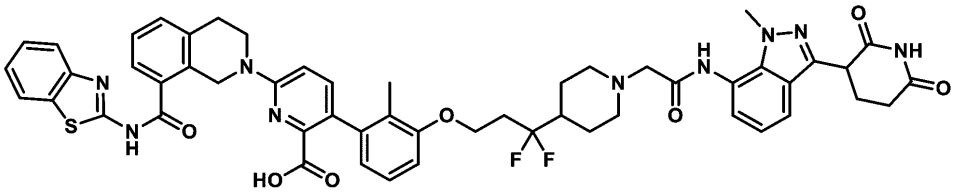
４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９３．９６μｍｏｌ、１当量）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３３．１ｍｇ、３０．５μｍｏｌ、収率３２．５％、純度９３．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２０－１２．３３（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．３６（ｍ，６Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．９０－６．８１（ｍ，４Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．５６－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），４．００－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５５（ｍ，６Ｈ），２．４３－２．２４（ｍ，６Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ）

【１３７２】

実施例９７．化合物１９６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３７３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（０．５０ｍＬ）の中の２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－１，１－ジフルオロプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（５０．０ｍｇ、６１．６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７．５ｍｇ、６７．７μｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（２８．１ｍｇ、７３．９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（２３．９ｍｇ、１８５μｍｏｌ、３２．２μＬ、３．０当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダ

ゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３０．０ｍｇ、２８．５μｍｏｌ、収率４６．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１３７４】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

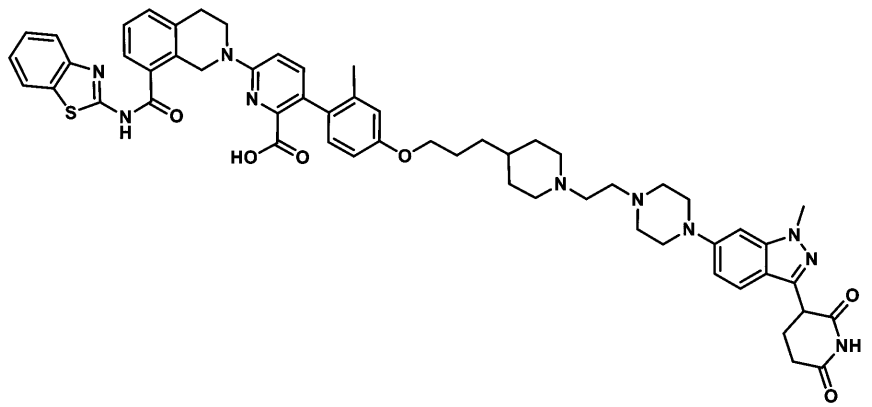
CH_2Cl_2（１．００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３０．０ｍｇ、２８．５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（９２４ｍｇ、８．１０ｍｍｏｌ、６００μＬ、２８４当量）を添加した。混合物を２０℃で６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－３，３－ジフルオロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１０．６４ｍｇ、１０．６μｍｏｌ、収率３７．１％、純度９９．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０１－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１２．７１－１２．４１（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０３（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．２３－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５６（ｍ，２Ｈ）。

【１３７５】

実施例９８．化合物１９９の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３７６】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

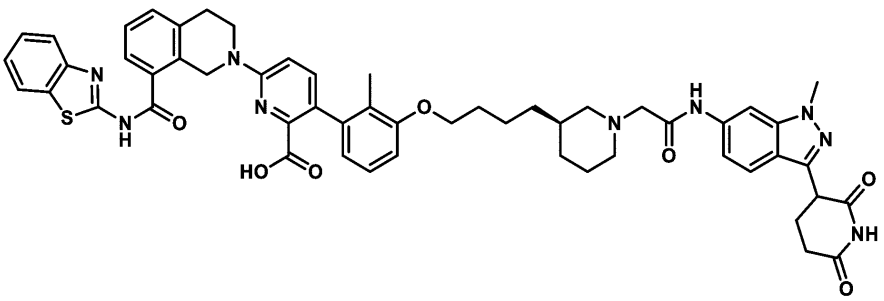
ＩＰＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８３．７２ｍｇ、２５５．７４μｍｏｌ、０．９当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１８０．６７ｍｇ、８５２．４６μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－４－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２８４．１５μｍｏｌ、１．０当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物を０℃で１時間撹拌し、次いで、混合物を２５℃に温め、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭおよびＩＰＡを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．１７ｍｇ、２０．８μｍｏｌ、収率７．３％、純度９９．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．２８（ｍ，６Ｈ），６．９８－６．８０（ｍ，４Ｈ），６．７９－６．７５（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．６５（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．２３－３．１７（ｍ，６Ｈ），３．０３－３．９７（ｍ，４Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，７Ｈ），２．３５－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．０６（ｍ，２Ｈ）

【１３７７】

実施例９９．化合物２０２ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－

（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１３７８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（９１ｍｇ、１１５．１９μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．７０ｍｇ、１３８．２３μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（５２．５６ｍｇ、１３８．２３μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（４４．６６ｍｇ、３４５．５８μｍｏｌ、６０．１９μＬ、３当量）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を紫色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３７９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４．２ｍｇ、２４．６μｍｏｌ、収率２５．３％、純度９８．８％）を黄色固体として得た。

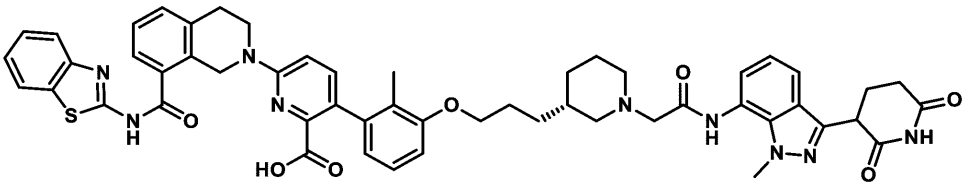
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．１０－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１

（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，４Ｈ），１．７７－１．４０（ｍ，９Ｈ），１．３０－１．２３（ｍ，２Ｈ）。

【１３８０】

実施例１００．化合物２１０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３８１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１９３．３１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４９．９３ｍｇ、１９３．３１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（８０．８５ｍｇ、２１２．６４μｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＰＥＡ（７４．９５ｍｇ、５７９．９３μｍｏｌ、１０１．０１μＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を水（５ｍＬ）で摩砕し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３２ｍｇ、１０５．２μｍｏｌ、収率５４．４％、純度８１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１３８２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリ

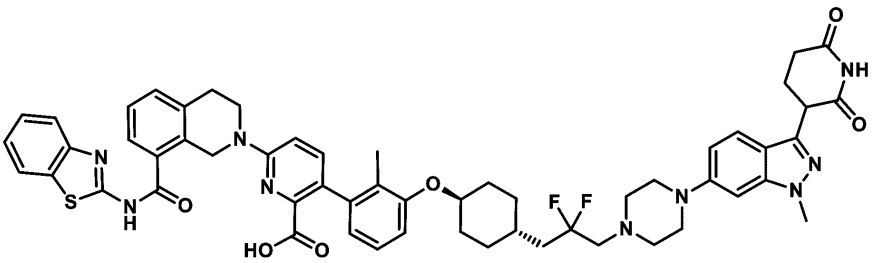
ジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３２ｍｇ、１０５．８６μｍｏｌ、純度８１．５％、１当量）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５４．６１ｍｇ、５５．０μｍｏｌ、収率５１．９％、純度９６．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０１－１２．３６（ｍ，２Ｈ），１０．９２（ｓ，１Ｈ），１０．５５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４４－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２７（ｓ，２Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．７６（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，２Ｈ）

【１３８３】

実施例１０１．化合物２１２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３８４】

工程Ａ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のエチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパノアート（２００ｍｇ、４９３．４９μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１５．９２ｍｇ、４１９．４７μｍｏｌ、０．８５当量）の混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃、Ｎ$_{2}$雰囲気下でＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$・１０Ｈ$_{2}$Ｏ（１００ｍｇ）を添加することによってクエンチし、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール（１３０ｍｇ、３５７．９μｍｏｌ、収率７２．５％）を無色油状物と

して得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，２Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．５５（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．５７（ｍ，５Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１１（ｍ，２Ｈ）。
　Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝－１０３．５７６
【１３８５】
　工程Ｂ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートの調製手順
　ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１．５ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール（２００ｍｇ、５５０．６１μｍｏｌ、１当量）およびピリジン（６５．３３ｍｇ、８２５．９１μｍｏｌ、６６．６６μＬ、１．５当量）の溶液に、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（１７０．８８ｍｇ、６０５．６７μｍｏｌ、９９．９３μＬ、１．１当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｎクエン酸（２ｍＬ）および１Ｎ　ＮａＨＣＯ$_{3}$（２ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（２７０ｍｇ、５４５．１３μｍｏｌ、収率９９．００％）を無色油状物として得た。
【１３８６】
　工程Ｃ．３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
　３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（２７０ｍｇ，５４５．１３μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５１．７０ｍｇ，４６３．３６μｍｏｌ，０．８５当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１８８．３５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、２．５当量）のＣＨ$_{3}$ＣＮ（１．５ｍＬ）中の混合物を、５０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２０ｍｇ、１７８．４μｍｏｌ、収率３２．７％）を白色固体として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１３８７】
　工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
　３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５３．００ｍｇ、２４９．７８μｍｏｌ、１．４当量）、３－［６－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン

－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１２０ｍｇ、１７８．４１μｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２５．９９ｍｇ、３５．６８μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１７８．４１μＬ、１．５当量）のジオキサン（０．４ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．７μｍｏｌ、収率５１．９％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８０．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【１３８８】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．７４μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３７．０ｍｇ、３５．５μｍｏｌ、収率３８．３％、純度９８．１％）を白色固体として得た。

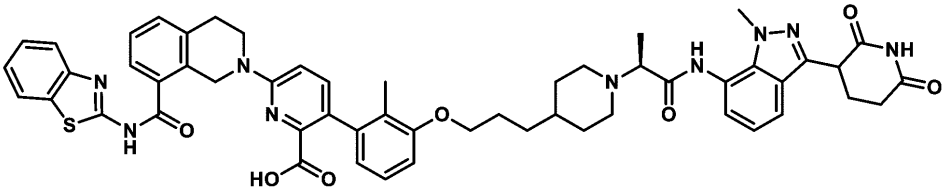
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２２．６［Ｍ＋Ｈ］＋。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．５４－１１．９６（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８６（ｍ，４Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．５９（ｍ，８Ｈ），２．３４－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．９８－１．８６（ｍ，７Ｈ），１．７３－１．６６（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１８（ｍ，２Ｈ）。

Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－７３．５６，－９４．８３。

【１３８９】

実施例１０２．化合物２１６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３９０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９１μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３６．４０ｍｇ、１８９．８９μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、$Ｈ_{2}Ｏ$（２ｍＬ）を添加することによりクエンチした。反応混合物を濾過し、固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。混合物を$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１３９１】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、８７．３３μｍｏｌ、純度８９．９７％、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１５４．６６当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（

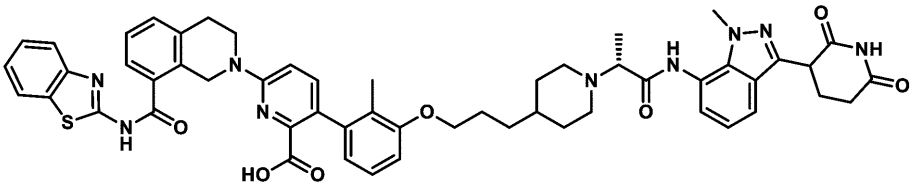
２Ｓ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５１．４ｍｇ、５２．５μｍｏｌ、収率６０．１％、純度９９．３％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１６－１２．５４（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），１０．０５－９．７３（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．０９（ｍ，９Ｈ）。

【１３９２】

実施例１０３．化合物２１６ｂの調製



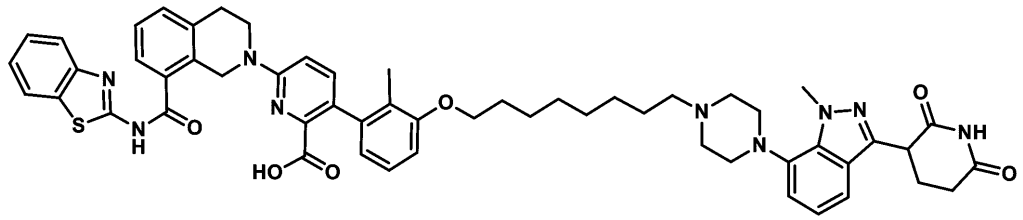
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３９３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）プロパン酸（１００ｍｇ、１１２．９３μｍｏｌ、純度８９．２１％、１当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．００ｍｇ、１３５．５１μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３２．４７ｍｇ、１６９．３９μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）を添加することによりクエンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケーキを水（５ｍＬ）で洗浄した。次いで、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）に希釈した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）

ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１３９４】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－１－イル）－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１３９．１４当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（２Ｒ）－１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５５．０ｍｇ、５５．０μｍｏｌ、収率５６．７％、純度９７．５％）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．４１－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．１７（ｍ，７Ｈ）。
【１３９５】
実施例１０４．化合物２１７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【１３９６】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（８－オキソオクトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ，１３９．１０μｍｏｌ，１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５４．６５ｍｇ、１６６．９２μｍｏｌ，１．２当量）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８８．４４ｍｇ、４１７．３０μｍｏｌ，３当量）、およびＡｃＯＨ（８．３５ｍｇ、１３９．１０μｍｏｌ、７．９６μＬ、１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下、２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１３９７】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

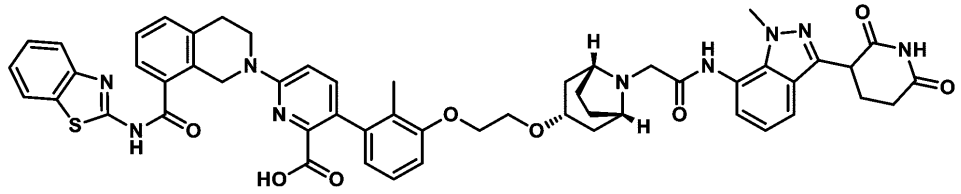
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０．００ｍｇ、８７．３５μｍｏｌ、１当量）の溶液。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［８－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］オクトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．５ｍｇ、２０．４μｍｏｌ、収率２３．４％、純度９６．９％、ＦＡ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９０－１２．８２（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３９（ｍ，７Ｈ），７．１１－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．２２（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２５（ｍ，７Ｈ）。

【１３９８】

実施例１０５．化合物２２４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１３９９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）酢酸（１１０ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（６２．４３ｍｇ、１６４．１９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（５３．０５ｍｇ、４１０．４７μｍｏｌ、７１．４９μＬ、３当量）を添加した。次いで、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．８７ｍｇ、１５０．５０μｍｏｌ、１．１当量）を混合物に加え、２５℃で１２時間撹拌した。ＤＣＭ　２０ｍＬおよび水２０ｍＬを添加し、層を分離した。水性物をＤＣＭ　２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．７μｍｏｌ、収率６９．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４００】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．７６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦ

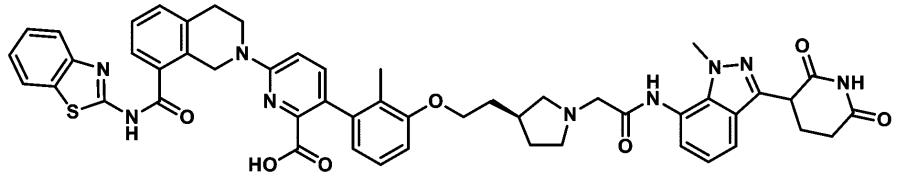
Ａ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ、２８２．０７当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｒ，３ｓ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．７ｍｇ、１８．８μｍｏｌ、収率１９．７％、純度９４．０％、ＦＡ）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．９９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ），４．０８－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．７６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．７２－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，７Ｈ），１．６６（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）

【１４０１】

実施例１０６．化合物２３１ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４０２】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の２－［（３Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（１１０ｍｇ、１４７．０８μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７．９９ｍｇ、１４７．０８μｍｏｌ、１当量）、およびＥＤＣＩ（４２．２９ｍｇ、２２０．６２μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を水５ｍＬで希釈し、酢酸エチル１０ｍＬ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×

２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１８６ｍｇ、粗製物）を赤色の油状物として得た。

【１４０３】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

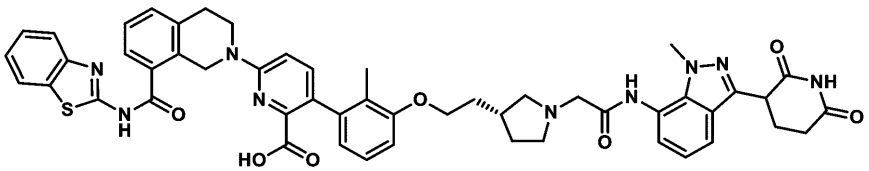
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１０１．２０μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、N_2雰囲気下で２５℃で２４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－６－フルオロ－１－ジオキソ－イソインドリン－６－イル］ピペラジン－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４８．５ｍｇ、５１．３μｍｏｌ、収率５０．７％、純度９８．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８９－１２．８３（ｍ，１Ｈ），１２．６７－１２．４５（ｍ，１Ｈ），１０．９１（ｓ，１Ｈ），１０．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），１０．２９－１０．０７（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７１－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２５－７．０６（ｍ，３Ｈ），７．０１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４３－４．３７（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｓ，５Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７１－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．２６（ｍ，６Ｈ），２．２３－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，５Ｈ）

【１４０４】

実施例１０７．化合物２３１ｂの調製



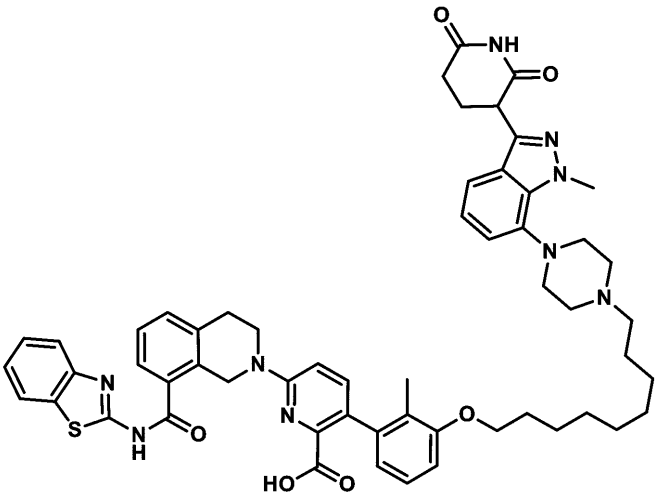
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］

ピリジン－２－カルボン酸
【１４０５】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピロリジン－１－イル］酢酸（６５ｍｇ、８６．９１μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６．９４ｍｇ、１０４．２９μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（３３．０５ｍｇ、８６．９１μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＰＥＡ（３３．７０ｍｇ、２６０．７３μｍｏｌ、４５．４１μＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）に添加し、次いで濾過した。混合物を濃縮して、残渣を減圧下で得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１４０６】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、７０．８４μｍｏｌ、１当量）の溶液を、４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭおよびＴＦＡを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－６－フルオロ－１－ジオキソ－イソインドリン－６－イル］ピペラジン－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４．２ｍｇ、２５．８μｍｏｌ、収率３６．５％、純度９９．３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．５５－１２．１２（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．９０（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１

Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），４．０１－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．５９－１．５２（ｍ，１Ｈ）。

【１４０７】

実施例１０８．化合物２３７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４０８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４４．６７ｍｇ，１３６．４４μｍｏｌ，１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（９－オキソノノキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ，１３６．４４μｍｏｌ，１当量）およびＡｃＯＨ（８．１９ｍｇ，１３６．４４μｍｏｌ，７．８０μＬ，１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、$NaBH(OAc)_3$（２８．９２ｍｇ、１３６．４４μｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９５．７μｍｏｌ、収率７０．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２３．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１４０９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

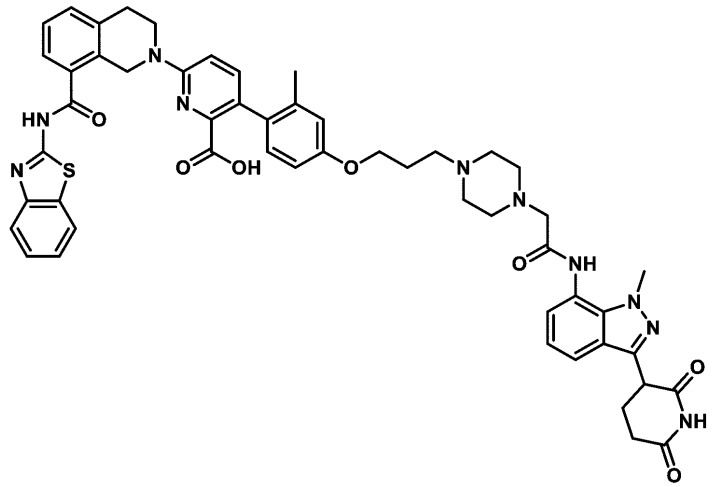
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９５．７６μｍｏｌ、１当量）のＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［９－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ノノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３５．９ｍｇ、３５．３μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９７．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３８－１２．４０（ｍ，１Ｈ），１０．９２（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．３８（ｓ，２Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９０（ｍ，４Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０３（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９８－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．４４－３．４２（ｍ，５Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．６４（ｍ，６Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３６（ｓ，８Ｈ）。

【１４１０】

実施例１０９．化合物２４２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４１１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（８０ｍｇ、１０２．９７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（７８．３０ｍｇ、２０５．９４μｍｏｌ、２当量）、ＤＩＰＥＡ（３９．９２ｍｇ、３０８．９０μｍｏｌ、５３．８１μＬ、３当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５３．１９ｍｇ、２０５．９４μｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）の添加によってクエンチした。反応混合物を濾過し、水（５ｍＬ）で洗浄した。次いで、混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４１２】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９８．３１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、５００．００μＬ、６８．６９当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３．２ｍｇ、１２．３μｍｏｌ、収率１２．５％、純度８９．４％）を黄色固体として得た。

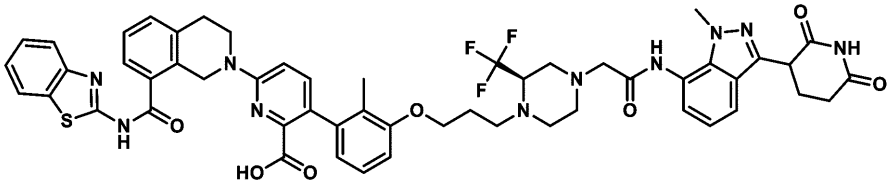
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｓ，２Ｈ），４．０７－３

．９５（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．６４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．９６（ｓ，１Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，２Ｈ）。

【１４１３】

実施例１１０．化合物２４６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１４１４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１．５ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（９０ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．０当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．５１ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３０．６３ｍｇ、１５９．７７μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬｘ５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４１５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ－２－オキソエチル）－２－（トリフル

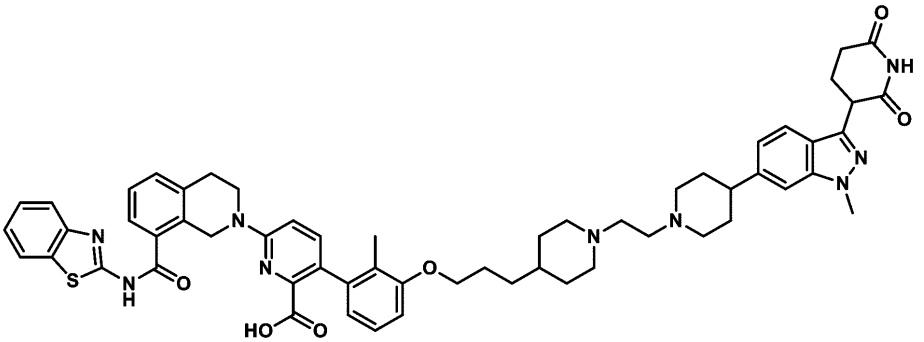
オロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、７３．２８当量）を添加し、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（７２．０ｍｇ、６９．５μｍｏｌ、収率７５．４％、純度９９．３％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１３－１２．１４（ｍ，２Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．９０－９．６２（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，３Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．９５－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，６Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，５Ｈ）。

【１４１６】

実施例１１１．化合物２５５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４１７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸の調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（３．２ｇ、６．４０ｍｍｏｌ、１．００当量）ｔｅｒｔ－ブチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸（２ｇ、６．４７ｍｍｏｌ、１．０１当量）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（４．０７ｇ、１９．１９ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ａｄ$_{2}$ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ$_{3}$

（４６５．７３ｍｇ、６３９．５１μｍｏｌ、０．１０当量）、およびＨ$_2$Ｏ（３．２０ｇ，１７７．６３ｍｍｏｌ，３．２０ｍＬ，２７．７８当量）のジオキサン（２５ｍＬ）溶液を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物を６０℃で１６時間、Ｎ$_2$雰囲気下で撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ、収率９０．８％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，８Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｓ，１Ｈ），５．４６（ｓ，２Ｈ），５．４３（ｓ，２Ｈ），４．０８－４．０６（ｍ，３Ｈ），４．０５－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．５９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）

【１４１８】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸（３．５ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ／Ｃ（３ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、純度１０％、１．００当量）、およびＥｔＯＨ（１５ｍＬ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中混合物を脱気し、Ｈ$_2$（１５Ｐｓｉ）で３回パージし、次いで混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）雰囲気下２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１カルボン酸（２．５ｇ、粗製物）を黒色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ４２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４１９】

工程Ｃ．３－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．５ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過して、粗製物３－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１．５ｇ、４．６ｍｍｏｌ、収率７８．４％）を白色固体として得た。

【１４２０】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＩＰＡ（０．１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１１３．６６μｍｏｌ、１．００当量）および３－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３７．１０ｍｇ、１１３．６６μｍｏｌ、１．００当量）の溶液を２５℃で１５時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７２．２７ｍｇ、３４０．９８μｍｏｌ、３当量）を溶液に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応

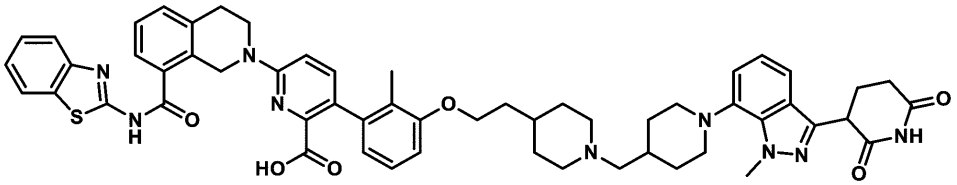
混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４．０ｍｇ、１１．９μｍｏｌ、収率１０．５％、純度９０．５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，２Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９４（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，８Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，６Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６５（ｍ，８Ｈ），１．６２－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２４（ｍ，４Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【１４２１】

実施例１１２．化合物２６１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４２２】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＩＰＡ（０．１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１８９．９９μｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）、および１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（７４．０７ｍｇ、２０８．９９μｍｏｌ、１．１当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１２０．８０ｍｇ、５６９．９７μｍｏｌ、３．０当量）を０℃で添加した。添加後、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジ

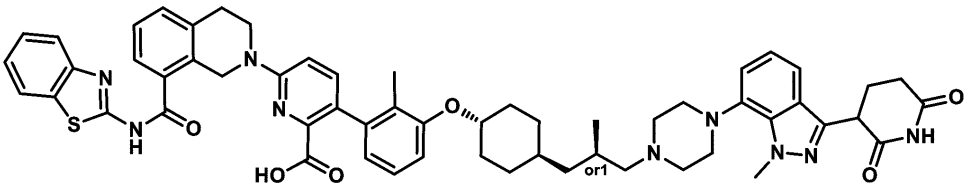
ル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３６．１ｍｇ、３３．８μｍｏｌ、収率１７．８％、純度９６．５％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，２Ｈ），６．９５－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），４．０２－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２５－３．２１（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．８６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，７Ｈ），１．７２－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１９（ｍ，２Ｈ）

【１４２３】

実施例１１３．化合物２８４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１４２４】

工程Ａ．３－（７－（４－（（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２８．６９ｍｇ、３５３．７０μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１８７．４１ｍｇ、８８４．２６μｍｏｌ、３当量）を添加した。次いで、（Ｒ－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（１００ｍｇ、２９４．７５μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃で１５時間撹拌した。ＤＣＭ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、３－（７－（４－（（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０

ｍｇ、１２２．９５μｍｏｌ、収率４１．７１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）
【１４２５】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
３－（７－（４－（（Ｒ－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０．００ｍｇ，１２２．９５μｍｏｌ，１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（９０．３８ｍｇ，１４７．５５μｍｏｌ，１．２当量）、ＫＦ（２１．４３ｍｇ，３６８．８６μｍｏｌ，８．６４μＬ，３当量）、H_2O（０．１ｍＬ）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（８．９５ｍｇ、１２．３０μｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２．６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ）－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８５．２μｍｏｌ、収率６９．３％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１４２６】
工程Ｃ．［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製方法
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８５．２０μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（２．３１ｇ、２０．２６ｍｍｏｌ、１．５０ｍＬ、２３７．７８当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－

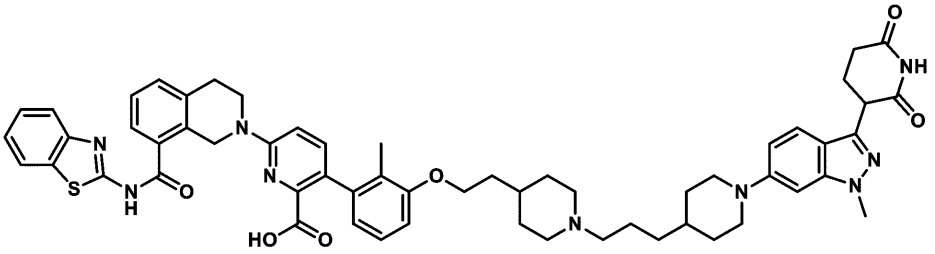
（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４０．４ｍｇ、３９．５μｍｏｌ、収率４６．３％、純度９７．７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１２．６８－１２．４７（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．９９－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１１（ｍ，６Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６３－２．５２（ｍ，４Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１８－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）

【１４２７】

実施例１１４．化合物２８７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４２８】

工程Ａ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２００．００ｍｇ、３９９．６９μｍｏｌ、１．０当量）、４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン（９７．３１ｍｇ、５１９．６０μｍｏｌ、１．３当量）、Cs_2CO_3（３９０．６８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、３．０当量）、および１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（３８．８８ｍｇ、３９．９７μｍｏｌ、０．１当量）の２－メチル－２－ブタノール（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精

製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（１５０ｍｇ、２３６．６μｍｏｌ、収率５９．２％、純度９５．７％）を緑色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．２４（ｍ，８Ｈ），６．８３－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｓ，６Ｈ），２．７３－２．６４（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，４Ｈ）

【１４２９】

工程Ｂ．３－［６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（１５０ｍｇ、２４７．２２μｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_{2}$下でＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（１００ｍｇ，７１２．０５μｍｏｌ，２．８８当量）およびＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ，純度１０％）を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下で２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－［６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（９０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．８３－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．４６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｓ，６Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，４Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，４Ｈ）

【１４３０】

工程Ｃ．３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロパナールの調製手順

３－［６－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（９０ｍｇ、２１０．０２μｍｏｌ、１．０当量）およびＨＣＯＯＨ（１０．０９ｍｇ、２１０．０２μｍｏｌ、１ｍＬ、１．０当量）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロパナール（７５ｍｇ、粗製物）を淡紅色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４３１】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（３ｍＬ）およびｔ－ＢｕＯＨ（１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］

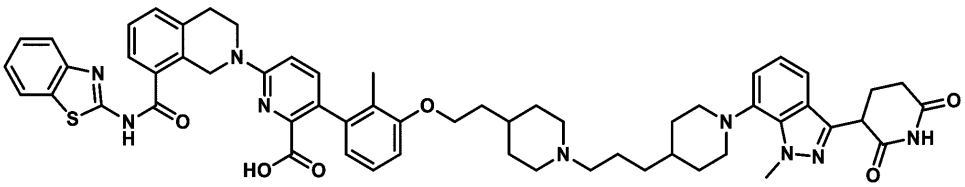
－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１４６．１５μｍｏｌ、１．０当量）、および３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロパナール（７２．６６ｍｇ、１８９．９９μｍｏｌ、１．３当量）の溶液を、２０℃で３時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２７８．７７ｍｇ、１．３２ｍμｍｏｌ、９．０当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を２０℃に加温し、２０℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭおよびｔ－ＢｕＯＨを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５８．６９ｍｇ、５７．３８μｍｏｌ、収率３９．２６％、純度９９．１６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，４Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７０－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５２（ｓ，３Ｈ），１．４３－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．１１（ｍ，６Ｈ）

【１４３２】

実施例１１５．化合物２８８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４３３】

工程Ａ．４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）$_2$（１．８３ｇ、１４．４２ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ、２．０当量）の溶液に、ＤＭＳＯ（２．２５ｇ、２８．８４ｍｍｏｌ、２．２５ｍＬ、４．０当量）をＮ$_2$雰囲気下、－７０℃でゆっくりと滴加し、次いで混合物を－７０℃で１時間撹拌した。混合物に、ベンジル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、７．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）を－７０℃でゆっくり滴加し、混合物を１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（４．３８ｇ、４３．２７ｍｍｏｌ、６．０２ｍＬ、６．０当量）を－７０℃でゆっくりと滴加し、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下で２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上

で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣ベンジル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．９７ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６９－９．６３（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．２０（ｍ，５Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．０４－３．９３（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．４２（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９１（ｍ，２Ｈ）
【１４３４】
工程Ｂ．ベンジル４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中のベンジル４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．９７ｇ、７．１５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴｓＯＨ（１．４８ｇ、８．５９ｍｍｏｌ、１．２当量）および４Ａ　ＭＳ（３ｇ、７．１５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を８０℃で２４時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液でｐＨ＝８へと処理し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ベンジル４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．９ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４０－７．２８（ｍ，５Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．２０（ｓ，６Ｈ），２．８４－２．６６（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．９１（ｍ，２Ｈ）
【１４３５】
工程Ｃ．４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジンの調製手順
ベンジル４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．９ｇ，５．９１ｍｍｏｌ，１．０当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_2$下でＰｄ／Ｃ（５００ｍｇ，純度１０％）を添加した。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で数回パージした。混合物をＨ$_2$（５０ｐｓｉ）下で５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％メタノール／ジクロロメタンの溶離液）によって精製し、４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン（６５５ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率５３．２％、純度９０．０％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．２９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），３．１９（ｓ，６Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．８－２．４０（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９２（ｍ，２Ｈ）
【１４３６】
工程Ｄ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾールの調製手順
７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２００ｍｇ、３９９．６９μｍｏｌ、１．０当量）、４－（３，３－ジメトキシプロピル）ピペリジン（９７．３１ｍｇ、５１９．６０μｍｏｌ、１．３当量）、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（３９０．６８ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、３．０当量）、および１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（３８．８８ｍｇ、３９．９７μｍｏｌ、０．１当量）の２－メチル－２－ブタノール（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下で１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲル

クロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（１００ｍｇ、１４８．３μｍｏｌ、収率３７．１％、純度９０．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．０１－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８９（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），４．３５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，８Ｈ），２．７１－２．６３（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．２９（ｍ，２Ｈ）

【１４３７】

工程Ｅ．３－［７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（１００ｍｇ，１６４．８１μｍｏｌ，１．０当量）のＴＨＦ（１ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、Ｎ$_{2}$下でＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（２３．１５ｍｇ，１６４．８１μｍｏｌ，１．０当量）およびＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ，純度１０％）を加えた。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下で２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－［７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６５ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．３９－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９５（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，６Ｈ），３．２１－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，３Ｈ）

【１４３８】

工程Ｆ．３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロパナールの調製手順

３－［７－［４－（３，３－ジメトキシプロピル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６０ｍｇ、１４０．０２μｍｏｌ、１．０当量）およびＨＣＯＯＨ（６．７３ｍｇ、１４０．０２μｍｏｌ、１ｍＬ、１．０当量）の混合物を９０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロパナール（６０ｍｇ、粗製物）を淡紅色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４３９】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）およびｔ－ＢｕＯＨ（０．５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イ

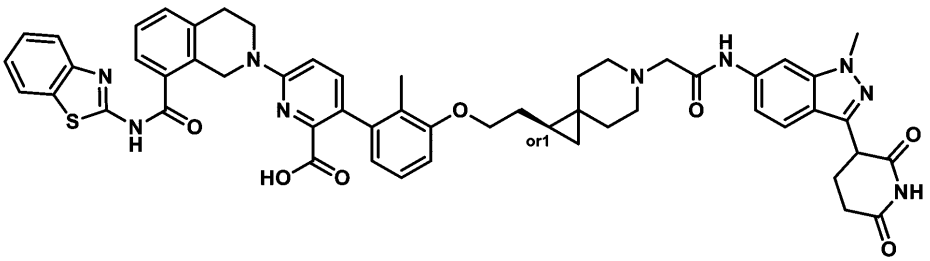
ル］－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１２３．５０μｍｏｌ、１．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２３５．５７ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、９．０当量）の溶液に、次いで３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロパナール（５６．６８ｍｇ、１４８．２０μｍｏｌ、１．２当量）を０℃で滴下した。添加後、混合物を２０℃に温め、２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭおよびｔ－ＢｕＯＨを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［３－［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］プロピル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４６．３ｍｇ、４１．８μｍｏｌ、収率３３．８％、純度９５．６％、ＦＡ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．２９（ｍ，５Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，４Ｈ），３．０－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５４（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，３Ｈ），１．２９－１．１４（ｍ，４Ｈ）

【１４４０】

実施例１１６．化合物２８９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１４４１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

エチル（Ｓ）－２－（１－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）アセテート（１００ｍｇ、２４３．７０μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１７９．１３ｍｇ、２９２．４４μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３５．５０ｍｇ、４８．７４μｍｏｌ、０．２当量）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、４８７．４０ｕＬ、３当量）のジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をマイクロ波下、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１７１．６μｍｏｌ、収率７０．４％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４４２】

工程Ｂ．（Ｓ）－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（０．８ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（６－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１４０ｍｇ、１７１．５７μｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ・H_2O（２１．６０ｍｇ、５１４．７０μｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮して、（Ｓ－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸（１２０ｍｇ、１５２．３μｍｏｌ、収率８８．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４４３】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１．２ｍＬ）中の（Ｓ）－２－（１－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－イル）酢酸（１１０ｍｇ、１３９．６０μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４３．２７ｍｇ、１６７．５２μｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣＩ（４０．１４ｍｇ、２０９．４０μｍｏｌ、１．５当量）の混合物

を２５℃で２時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ×３）で希釈し、酢酸エチル（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１４４４】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

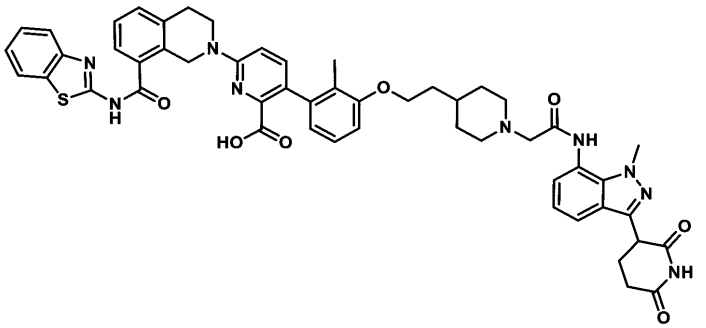
ＴＦＡ（０．１ｍＬ）およびＤＣＭ（０．１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－１－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９７．２６μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１Ｓ）－６－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（純度９８．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９４－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１０．９３－１０．８２（ｍ，１Ｈ），１０．１９－９．７４（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３４（ｍ，５Ｈ），７．２１－７．０７（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５４（ｍ，６Ｈ），２．３６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４７－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．７２（ｍ，１Ｈ），０．６６－０．４１（ｍ，１Ｈ），０．３６－０．１７（ｍ，１Ｈ）

【１４４５】

実施例１１７．化合物１０１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４４６】

工程Ａ．２－（ｔｅｒｔ－ブチル）８－メチル３，４－ジヒドロイソキノリン－２，８（１Ｈ）－ジカルボキシレートの調製手順［ＳＭＩＬＥｓ：Ｏ＝Ｃ（Ｎ１ＣＣ２＝Ｃ（Ｃ（ＯＣ）＝Ｏ）Ｃ＝ＣＣ＝Ｃ２ＣＣ１）ＯＣ（Ｃ）（Ｃ）Ｃ］

ＤＭＦ（６００ｍＬ）中の２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボン酸（６２ｇ、２２３．５７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＭｅＩ（３８．０８ｇ、２６８．２９ｍｍｏｌ、１６．７０ｍＬ、１．２当量）およびK_2CO_3（６１．８０ｇ、４４７．１５ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。混合物を氷水（８００ｍＬ）（ｐＨ＞８）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を組み合わせ、ブライン（３００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、生成物を得た。褐色の油状物としての粗生成物２－（ｔｅｒｔ－ブチル）８－メチル３，４－ジヒドロイソキノリン－２，８（１Ｈ）－ジカルボキシレート（６６ｇ、粗製物）を、更に精製することなく次の工程に使用した。

【１４４７】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸の調製手順

２－ＭｅＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の１，３－ベンゾチアゾール－２－アミン（３５．７３ｇ、２３７．８７ｍｍｏｌ、１．０５当量）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、４５３．０８ｍＬ、２当量）を０℃で添加し、溶液を０℃で３０分間撹拌した。次いで、２－ＭｅＴＨＦ（３５０ｍＬ）中の２－（ｔｅｒｔ－ブチル）８－メチル３，４－ジヒドロイソキノリン－２，８（１Ｈ）－ジカルボキシレート（６６．８７ｇ、２２６．５４ｍｍｏｌ、純度９８．７％、１当量）の溶液を、上記溶液に０℃で添加し、再び３０分間撹拌した。得られた混合物を６０℃に温め、１７時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１Ｌ）に注ぎ、ＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、２５ºＣでＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）から再結晶させることにより精製した。濾液を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に溶解し、次いで、溶液を１０％のクエン酸（１００ｍＬ×３）およびブライン（１５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル＝１／１（６００ｍｌ）から２５℃で再結晶させることにより精製した。第２の再結晶化母液を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％のＤＣＭ／石油エーテルの溶離液）によって精製して、生成物（５ｇ）を得た。生成物の３つのバッチを組み合わせて、ｔｅｒｔ－ブチル８－（１，３－ベンゾチアゾー

ル－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸（６６．７ｇ、１６２．８８ｍｍｏｌ、２工程の収率７２．８５％）を淡黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．８７－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），３．６４（ｓ，２Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），１．５７－１．３４（ｍ，９Ｈ）

【１４４８】

工程Ｃ．Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

ＤＣＭ（１０００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボン酸（６１．７ｇ、１５０．６７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＨＣｌ／ジオキサン（６００ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１、Ｒ$_{f}$＝０）は、反応が完了したことを示した。反応混合物を真空中で濃縮して、Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（５９ｇ、粗製物、２ＨＣｌ）を白色固体として得た。固体を更に精製することなく次の工程で使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．６３（ｂｒｓ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．６１（ｍ，２Ｈ），７．５５－７．２２（ｍ，４Ｈ），４．４７－４．３６（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ）

【１４４９】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＡ（３００ｍＬ）中のＮ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（３０ｇ、７３．７６ｍｍｏｌ、純度９４％、１当量、２ＨＣｌ）の混合物に、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１２０．１７ｇ、３６８．８１ｍｍｏｌ、５当量）およびｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－２－カルボン酸（２１．８０ｇ、７４．５０ｍｍｏｌ、１．０１当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物にｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－６－クロロ－ピリジン－２－カルボン酸（５．８ｇ、１９．８３ｍｍｏｌ、２．６９　ｅ$^{-1}$当量）を加え、１２０℃で７時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、氷水（１Ｌ）に注いだ。混合物を１０分間撹拌し、濾過した。ケーキをＥｔＯＨで洗浄し、回収した。ケーキをＥｔＯＨ（２００ｍＬ）で２５°Ｃで３０分間粉砕して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸（２４．６ｇ、４３．５０ｍｍｏｌ、収率５８．９８％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．７０（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｓ，２Ｈ），３．７７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｓ，９Ｈ）

【１４５０】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－

テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボキシレート（１．５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、１当量）、４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（７４６．８４ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ、８４６．７６μＬ、２．２当量）、ＴＥＡ（８３６．０５ｍｇ、８．２６ｍｍｏｌ、１．１５ｍＬ、３．１１当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０８．３１ｍｇ、１３２．６３μｍｏｌ、０．０５当量）を、ＣＨ$_3$ＣＮ（１５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で３０分間加熱した。反応混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝６／１～１／２）によって精製して、表題生成物を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（９．２ｇ、１４．２７ｍｍｏｌ、収率５５．０％、純度９５％）が白色固体として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１３．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，９Ｈ），１．２２（ｓ，１２Ｈ）
【１４５１】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－カルボン酸（５ｇ、２１．８０ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（４．０８ｇ、２１．８０ｍｍｏｌ、１当量）およびＰＰｈ$_3$（７．４３ｇ、２８．３５ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いでＤＩＡＤ（５．２９ｇ、２６．１６ｍｍｏｌ、５．０９ｍＬ、１．２当量）を０℃で滴下添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下で２５℃で１２時間撹拌した。混合物溶液をＨ$_2$Ｏ（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡＣ　１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ　１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸８．２ｇ、１８．５ｍｍｏｌ、収率８４．９％、純度９０％）を褐色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４４．０［Ｍ－５６］$^+$
【１４５２】
工程Ｇ．４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジンの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸（８．２ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣＩ／ジオキサン（１００ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン（２．６ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。
【１４５３】

工程Ｈ．エチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
CH_3CN（３０ｍＬ）中の４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン（３ｇ、１０．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、エチル２－ブロモアセテート（２．０２ｇ、１２．０７ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、１．２当量）およびＴＥＡ（３．０５ｇ、３０．１８ｍｍｏｌ、４．２０ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を２０℃で１２時間撹拌した。混合溶液をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５／１）によって精製した。化合物エチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－１－ピペリジル］アセテート（３ｇ、７．７ｍｍｏｌ、収率７６．８％、純度９９％）を白色液体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$（^{80}Ｂｒ）
【１４５４】
工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中のエチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－１－ピペリジル］アセテート（７００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ジｔｅｒｔ－ブチル（シクロペンチル）ホスファン；ジクロロパラジウム；アイロン、２３７．４３ｍｇ、３６４．２９μｍｏｌ、０．２当量、ＫＦ、１．５Ｍ、１．８２ｍＬ、１．５当量およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．２３ｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．１当量．）を添加した。添加後、混合物を９０℃で２時間撹拌した。混合溶液をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６００ｍｇ、７２１．５μｍｏｌ、収率３９．６％、純度９５％）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１４５５】
工程Ｊ．２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６００ｍｇ、７５９．５１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiOH・H_2O$（９５．６２ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。ｐＨをクエン酸で５に調整した。混合物溶液をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬｘ３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物２－［４－［２－［３－［６－［８－

（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］－１－ピペリジル］酢酸（４１０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４５６】

工程Ｋ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］－１－ピペリジル］酢酸（１１０ｍｇ、１４４．３７μｍｏｌ、１当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．４７ｍｇ、１８７．６８μｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（７１．３６ｍｇ、１８７．６８μｍｏｌ、１．３当量）およびＤＩＥＡ（５５．９８ｍｇ、４３３．１１μｍｏｌ、７５．４４μＬ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で処理し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．７［Ｍ＋Ｈ］＋

【１４５７】

工程Ｌ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７０ｍｇ、６９．８５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１９３．３７当量）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２３．１ｍｇ、２４．４μｍｏｌ、収率３５％、純度９９％）を白色固体として得た。

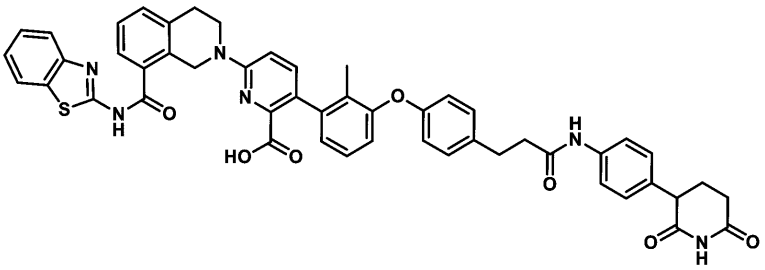
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．００（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．２８（ｍ，７Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ）

，４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，２Ｈ）

【１４５８】

実施例１１８．化合物１０２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４５９】

工程Ａ．２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ニトロフェニル）ピリジンの調製手順

（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）ボロン酸（４ｇ、１１．９３ｍｍｏｌ、１当量）、１－ブロモ－４－ニトロ－ベンゼン（２．６５ｇ、１３．１３ｍｍｏｌ、１．１当量）の１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）およびH_2O（４ｍＬ）中の溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（８７３．２６ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、０．１当量）およびNa_2CO_3（３．７９ｇ、３５．８０ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５０／１）によって精製して、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ニトロフェニル）ピリジン（４．６ｇ、１１．１ｍｍｏｌ、収率９３．４％）を黄色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２１（ｍ，１０Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），５．３３（ｓ，２Ｈ）

【１４６０】

工程Ｂ．３－（４－アミノフェニル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

２，６－ジベンジルオキシ－３－（４－ニトロフェニル）ピリジン（４．６ｇ，１１．１５ｍｍｏｌ，１当量）のＴＨＦ（４０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の溶液に、N_2雰囲気下で、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１．５７ｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１０％純度、０．１当量）およびＰｄ／Ｃ（１．１７ｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１０％純度、０．１当量）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（５０ｐｓｉまたはａｔｍ．）下で５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～２０／１）によって精製して、３－（４－アミノフェニル）ピペリジン－２，６－ジオン（９００ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ、収率３９．５％）を白色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．７９－１０．６８（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．７８（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．４５（ｍ，２Ｈ），４．９８（ｂｓ，２Ｈ），３．６６－３．５２（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．

１２－１．９４（ｍ，２Ｈ）
【１４６１】
工程Ｃ．メチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエートの調製手順
ＮＭＰ（１０ｍＬ）中のメチル３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（１ｇ、５．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、１，３－ジブロモ－２－メチル－ベンゼン（４．１６ｇ、１６．６５ｍｍｏｌ、３当量）、ＣｕＩ（５２８．４４ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、０．５当量）、Cs_2CO_3（２．１７ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびジピバロイルメタン（２５５．６５ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、２８５．６５μＬ、０．２５当量）を２５℃で添加した。反応混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物メチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエート（１．６８ｇ、４．３３ｍｍｏｌ、収率７８．０２％、純度９０％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．３５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．１６（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７７（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．６１（ｍ，３Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ）
【１４６２】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ジオキサン（１０ｍＬ）中のメチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエート（１ｇ、２．８６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．９３ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、１．１当量）、ＡｄｎＢｕＰ Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（４１７．０９ｍｇ、５７２．７１μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_3PO_4（１．５Ｍ、５．７３ｍＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物をN_2で３回パージし、N_2雰囲気下で８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１ｇ、１．３０ｍｍｏｌ、収率４５．３４％、純度９８％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１４６３】
工程Ｅ．３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］フェニル］プロパン酸の調製手順
ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－

イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（３－メトキシ－３－オキソ－プロピル）フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５００ｍｇ、６６２．３５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、１．９９ｍＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌでｐＨ＝６に酸性化し、濾過して、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］フェニル］プロパン酸（６１６ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４６４】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］フェニル］プロパン酸（１５０ｍｇ、２０２．４７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（７８．５０ｍｇ、６０７．４０μｍｏｌ、１０５．８０μＬ、３当量）、ＨＡＴＵ（９２．３８ｍｇ、２４２．９６μｍｏｌ、１．２当量）および３－（４－アミノフェニル）ピペリジン－２，６－ジオン（４５．４８ｍｇ、２２２．７１μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）にゆっくりと添加した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１０７．９μｍｏｌ、収率５３．３％）を白色固体として得て、さらに精製せずに次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４６５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、９７．０８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１３９．１３当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）アニリノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２９．２ｍｇ、３１．７μｍｏｌ、収率３２．６％、純度９４．４％）を黄色固体として得た。

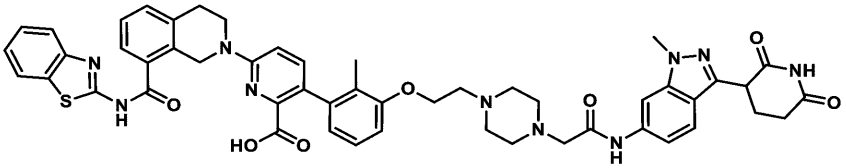
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．９２－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１０．８４－１０．７７（ｍ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０

Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．０９（ｍ，６Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，３Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，２Ｈ），２．２１－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ）

【１４６６】

実施例１１９．化合物１０３の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４６７】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（２－ブロモプエトキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

CH_3CN（４０ｍＬ）中の１，２－ジブロモエタン（３６．１６ｇ、１９２．４８ｍｍｏｌ、１４．５２ｍＬ、８当量）の溶液に、Cs_2CO_3（１５．６８ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、２当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（４．５ｇ、２４．０６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で１５時間撹拌した。溶液を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～２０／１）によって精製して、１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ－２－メチル－ベンゼン（４．５ｇ、１５．３ｍｍｏｌ、収率６３．６％）を黄色の油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）。

【１４６８】

工程Ｂ．エチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のエチル２－ピペラジン－１－イルアセテート（５８５．８３ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．５４ｇ、１１．９１ｍｍｏｌ、２．０７ｍＬ、３．５当量）および１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－メチル－ベンゼン（１ｇ、３．４０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を、水（１０ｍＬ）と酢酸エチル（３０ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１００）によって精製した。化合物エチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペラジン－１－イル］アセテート（２．６ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、収率９５．４２％、純度９６．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，８Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．２９－１．２６（ｍ，３Ｈ）。

【１４６９】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－エチル］ピペラジン－１－イルアセテート（１ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．２７ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、０．８当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５Ｍ、２．６０ｍＬ、１．５当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢＧ$_{3}$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$）（３７８．０３ｍｇ、５１９．０８μｍｏｌ、０．２当量）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で８０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］エトキシ－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．３ｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率６３．３％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４７０】

工程Ｄ．２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．３ｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１Ｍ、４．９３ｍＬ、３当量）を添加した。次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製した。化合物２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸（２５０ｍｇ、３２７．６μｍｏｌ、収率１９．９％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４７１】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（０．１ｍＬ）中の２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］ピペラジン－１－イル］酢酸（１４０ｍｇ、１８３．５１ｕｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５６．８７ｍｇ、２２０．２１ｕｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＤＩＰＥＡ（７１．１５ｍｇ、５５０．５２μｍｏｌ、９５．８９μＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（８３．７３ｍｇ、２２０．２１ｕｍｏｌ、１．２当量）を加えた。次いで、混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）にゆっくりと添加すると、灰色の固体が沈殿した。合わせた溶液を濾過し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２０ｍｇ、粗製物）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１４７２】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

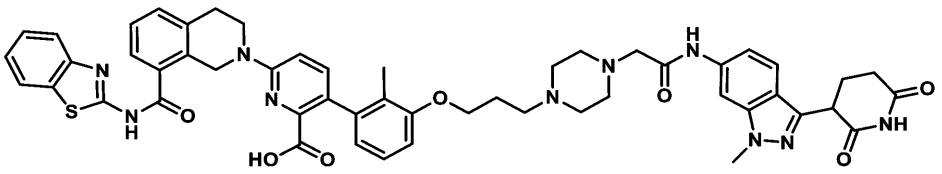
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１３．４６ｍｇ、１１３．１０μｍｏｌ、１当量）、およびＴＦＡ（１２．９０ｍｇ、１１３．１０ｕｍｏｌ、８．３７μＬ、１当量）の混合物を、２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５３ｍｇ、５６．０μｍｏｌ、収率４９．５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９９－１２．６８（ｍ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），９．８５－９．７３（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．３９（ｍ，４Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８８．９Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４４－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｓ，２Ｈ），３．０４－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９４（ｓ，３Ｈ）

【１４７３】

実施例１２０．化合物１０４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４７４】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

CH_3CN（２５ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１０．７９ｇ、５３．４７ｍｍｏｌ、５．４５ｍＬ、５当量）、およびCs_2CO_3（１０．４５ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（２．４ｇ、７．０ｍｍｏｌ、収率６５．８％、純度９０％）を白色の固体として得た。

【１４７５】

工程Ｂ．エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチル－ベンゼン（２．１５ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ピペラジン－１－イルアセテート（１．２ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＰＥＡ（３．６０ｇ、２７．８７ｍｍｏｌ、４．８５ｍＬ、４当量）の混合物を、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテート（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率４６．０％、純度９５％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$（^{80}Ｂｒ）。

【１４７６】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のエチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペラジン－１－イル］アセテート（３８０ｍｇ、９５１．６１μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（８１６．０７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３８．６１ｍｇ、１９０．３２μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、９５１．６１μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過

し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のＤＣＭ／ＭｅＯＨの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５４６ｍｇ、６１０．４４μｍｏｌ、収率６４．１５％、純度９０％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．９０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄｑ，Ｊ＝２．８，７．２Ｈｚ，４Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，３Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．６３（ｍ，１０Ｈ），２．２８（ｓ，２Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｓ，２Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ）

【１４７７】

工程Ｄ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１．２ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２３０ｍｇ、２８５．７２μｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（３５．９７ｍｇ、８５７．１５μｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、H_2O（２ｍＬ）によって再溶解し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌを添加してｐＨを２に調整し、残渣を濾過し、乾燥させた。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（２０６ｍｇ、２２５．３μｍｏｌ、収率７８．８％）を白色の固体として得た。

【１４７８】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（１５０ｍｇ、１９３．０６μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５９．８４ｍｇ、２３１．６８μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（７３．４１ｍｇ、１９３．０６μｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＰＥＡ（７４．８６ｍｇ、５７９．１９μｍｏｌ、１００．８８μＬ、３当量）の混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物をＨ

$_2$Ｏ（２ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル６ｍＬ（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム（３ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。反応混合物を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、１２５．３μｍｏｌ、収率６４．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４７９】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

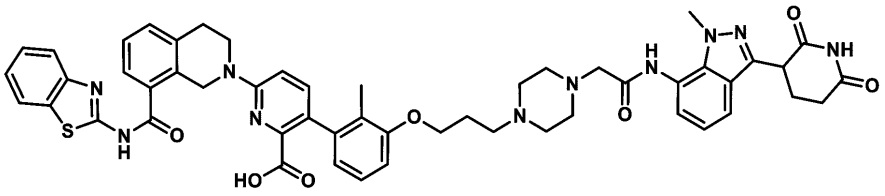
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１１７．９７μｍｏｌ、１当量）、およびＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１４．４９当量）の混合物を、４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４２．３２ｍｇ、４３．３μｍｏｌ、収率３６．７％、純度９８．３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５２（ｍ，１０Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９５－１．８８（ｍ，５Ｈ）。

【１４８０】

実施例１２１．化合物１０５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４８１】

工程Ａ．７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

ＤＭＦ（１．７９Ｌ）中の化合物７－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（２９８ｇ、８４９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、Cs_2CO_3（４１５ｇ、１．２７ｍｏｌ、１．５０当量）を０℃で添加し、次いで懸濁液を０℃で１時間撹拌した。次いで、CH_3I（１８１ｇ、１．２７ｍｏｌ、７９ｍＬ、１．５０当量）を０℃で反応物に滴加し、添加後、懸濁液を２５℃で２時間撹拌した。反応懸濁液を水（８．４Ｌ）に注ぎ、１０分間撹拌した。水相を酢酸エチル（８００ｍＬ、４００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4の上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）によって精製して、化合物７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１６０ｇ、収率５２．３％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．７３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｓ，１Ｈ）。

【１４８２】

工程Ｂ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

化合物７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１４０ｇ、４１５ｍｍｏｌ、１．００当量）のジオキサン（９８０ｍＬ）およびH_2O（４９０ｍＬ）溶液に、化合物（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）ホウ酸（１３９ｇ、４１５ｍｍｏｌ、１．００当量）、K_3PO_4（２２０ｇ、１．０４ｍｏｌ、２．５０当量）および$Pd(PPh_3)_4$（１４．４ｇ、１２．５ｍｍｏｌ、０．０３当量）を加えた。次いで、懸濁液をN_2で３回パージし、９０℃で２４時間撹拌した。反応物を２０℃に冷却し、セライトのパッドで濾過した。濾液を水（９００ｍＬ）に注ぎ、水相を酢酸エチル（９００ｍＬ、４５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4の上で乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）により精製して、化合物３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１２０ｇ、２４０ｍｍｏｌ、収率５７．７％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．５９（ｍ，，２Ｈ），７．３５－７．３９（ｍ，９Ｈ），７．２７－７．３３（ｍ，７Ｈ），６．９３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，４Ｈ），４．３５（ｓ，３Ｈ）。

【１４８３】

工程Ｃ．Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－アミンの調製手順

ジオキサン（１．２Ｌ）中の化合物３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１２０ｇ、２４０ｍｍｏｌ、１．００ｅｑ）、フェニルメタンアミン（３８．６ｇ、３６０ｍｍｏｌ、３９．２ｍＬ、１．５０ｅｑ）、Cs_2Co_3（１５６ｇ、４７９ｍｍｏｌ、２．００ｅｑ）、ＢＩＮＡＰ（１０．５ｇ、１６．８ｍｍｏｌ、０．０７ｅｑ）および$Pd_2(dba)_3$（４．

３９ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、０．０２ｅｑ）の溶液を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で１６時間撹拌した。反応懸濁液をセライトパッドで濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（３００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～０／１）によって精製した。粗製物をＥｔＯＨ（２５０ｍＬ）で２０℃にて１時間粉砕した。固体を濾過により回収し、真空下で乾燥させて、化合物Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－アミン（１１０ｇ、２０９ｍｍｏｌ、収率８７．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３４－７．４６（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，１２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）），６．７４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，４Ｈ），４．４０（ｓ，５Ｈ）。

【１４８４】

工程Ｄ．３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－アミン（６０ｇ、１１４ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＡｃＯＨ（６．８４ｇ、１１４ｍｍｏｌ、６．５２ｍＬ、１．００当量）のＴＨＦ（３００ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１５．０ｇ、純度１０％）および$Pd(OH)_2$（１５．０ｇ、２１．４ｍｍｏｌ、純度２０％）を加え、次いで懸濁液を５０ｐｓｉ（H_2）下、５０℃で１２時間撹拌した。２つの反応物をワークアップのために合わせた。混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（４．０Ｌ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をＥｔＯＡｃ／ＭＴＢＥ＝１／１（１５０ｍＬ）で２５°Ｃで５時間粉砕した。固体を濾過により回収し、真空下で乾燥させて３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．０ｇ、収率８３．９％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１８（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．５８－３．６１（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１６（ｍ，１Ｈ）

【１４８５】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピペラジン－１－イル］酢酸（２００ｍｇ、２５７．４２μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７３．１３ｍｇ、２８３．１６μｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（９７．８８ｍｇ、２５７．４２μｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＰＥＡ（９９．８１ｍｇ、７７２．２６μｍｏｌ、１３４．５１μＬ、３当量）の混合物を、２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル６ｍＬ（２ｍＬ×３

）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩化ナトリウム（３ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１０８．６μｍｏｌ、収率４２．２％、純度８５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４８６】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

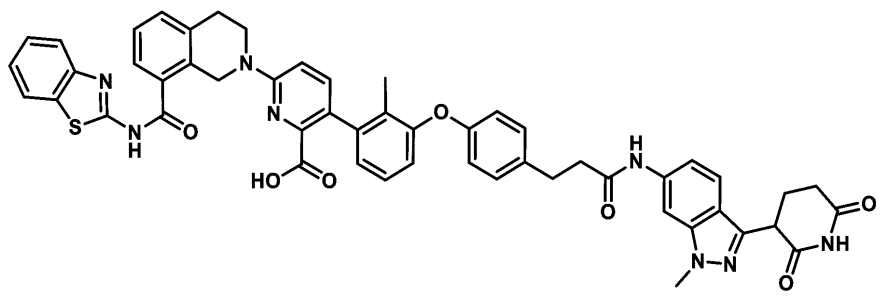
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１２７．８０μｍｏｌ、１当量）、およびＴＦＡ（１４．５７ｍｇ、１２７．８０μｍｏｌ、９．４６μＬ、１当量）の混合物を、４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１８．８ｍｇ、１８．６μｍｏｌ、収率１４．６％、純度９５．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ＝１２．２８－１１．８４（ｍ，１Ｈ），１０．９５－１０．８０（ｍ，２Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．２５（ｍ，６Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．５０－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０３（ｍ，６Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．５６－３．２５（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．１０（ｍ，５Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ）。

【１４８７】

実施例１２２．化合物１０７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１４８８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］フェニル］プロパン酸（２００ｍｇ、２６９．９５μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３．３８ｍｇ、２４５．４１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（１０２．６４ｍｇ、２６９．９５μｍｏｌ、１．１当量）およびＤＩＰＥＡ（９５．１５ｍｇ、７３６．２４μｍｏｌ、１２８．２４μＬ、３当量）を２５℃で加えた。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１４８９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２４０ｍｇ、２４４．６２μｍｏｌ、１当量）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－３－オキソ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０．５ｍｇ、４１．４μｍｏｌ、収率１６．９％、純度９９．２％）を黄色固体として得た。

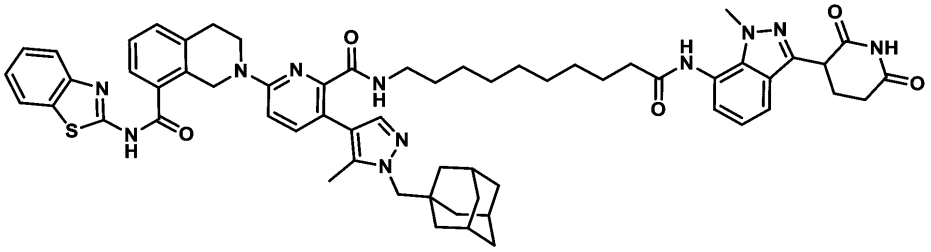
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２５．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），１０．０９（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．３１（ｍ，８Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ

，１Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８７（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）

【１４９０】

実施例１２３．化合物１０９の調製



２－（５－（１－（（３Ｒ，５Ｒ，７Ｒ）－アダマンタン－１－ｙｌメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１０－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１０－オキソデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

【１４９１】

工程Ａ．メチル１０－アミノデカノエートの調製手順

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の１０－アミノオクタン酸（１ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$SOCl_2$（９５２．８９ｍｇ、８．０１ｍｍｏｌ、５８１．０３μＬ、１．５当量）を２５℃で添加した。反応混合物を７０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル１０－アミノデカノエート（１．２２ｇ、粗製物）をオフホワイトの固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝３．６４（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５８－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，１０Ｈ）。

【１４９２】

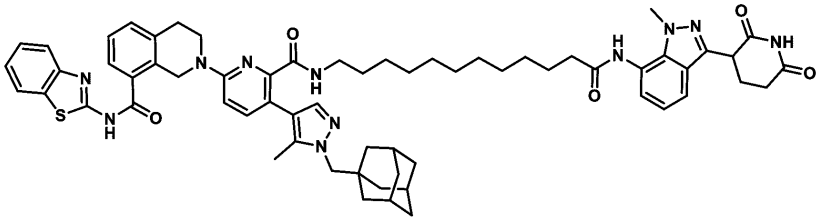
工程Ｂ．メチル１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）デカノエートの調製手順

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸（１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル１０－アミノデカノエート（３６０．９０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、ＨＡＴＵ（５７７．１５ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＰＥＡ（５８８．５３ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、７９３．１７μＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$NaHCO_3$（１０ｍＬ×３）、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（溶離液０～８％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、メチル１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）デカノエート（８６１ｍｇ、９８９．７μｍｏｌ、収率６５．２％、純度９６．８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１４９３】
工程Ｃ．１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）デカン酸の調製手順
ＴＨＦ（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）中のメチル１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）デカノエート（８３１ｍｇ、９８６．８２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１２４．２３ｍｇ、２．９６ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を４０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。１Ｍ　ＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）デカン酸（６７０ｍｇ、７７８．６μｍｏｌ、収率７８．９％、純度９６．２％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２８．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．９２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，６Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，６Ｈ），１．５７－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，２Ｈ），１．３３－１．２３（ｍ，４Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，６Ｈ）
【１４９４】
工程Ｄ．２－（５－（１－（（３Ｒ，５Ｒ，７Ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１０－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１０－オキソデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１０－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）デカン酸（１００．００ｍｇ、１２０．７６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．１９ｍｇ、１２０．７６μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（４５．９２ｍｇ、１２０．７６μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（４６．８２ｍｇ、３６２．２９μｍｏｌ、６３．１０μＬ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を、水１ｍＬを２５℃で添加することによってクエンチし、濾過して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、化合物２－（５－（１－（（３Ｒ，５Ｒ，７Ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１０－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１０－オキソデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（２９．２ｍｇ、２５．６μｍｏｌ、収率２１．２％、純

度９３．５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８５－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１０．９１（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３９（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，４Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，５Ｈ），１．５６（ｓ，２Ｈ），１．５１（ｓ，７Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，７Ｈ），１．２０－１．０７（ｍ，７Ｈ）
【１４９５】
実施例１２４．化合物１１０の調製



２－（５－（１－（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－ｙｌメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド
【１４９６】
工程Ａ．メチル１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ドデカノエートの調製手順
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリン酸（１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル１２－アミノドデカノエート；塩酸塩（４０３．４８ｍｇ，１．５２ｍｍｏｌ，１当量）、ＤＩＰＥＡ（５８８．５３ｍｇ，４．５５ｍｍｏｌ，７９３．１７μＬ，３当量）およびＨＡＴＵ（５７７．１５ｍｇ，１．５２ｍｍｏｌ，１当量）を２５℃で加えた。反応混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を$ＮａＨＣＯ_{3}$（１０ｍＬ×３）、ブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、$Ｎａ_{2}ＳＯ_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％ＭｅＯＨ／ＤＣＭの溶離液）によって精製して、メチル１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ドデカノエート（１ｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率７４．０％、純度９７．８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１４９７】

工程Ｂ．１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ドデカン酸の調製手順

ＴＨＦ（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）中のメチル１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）デカノエート（９７０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（１４０．３４ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で添加した。反応混合物を４０℃で２０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。１Ｍ　ＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ドデカン酸（６５８ｍｇ、７３２．３μｍｏｌ、収率６５．６％、純度９５．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．５５（ｍ，６Ｈ），１．５２（ｓ，７Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１７（ｍ，７Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，６Ｈ）

【１４９８】

工程Ｃ．２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

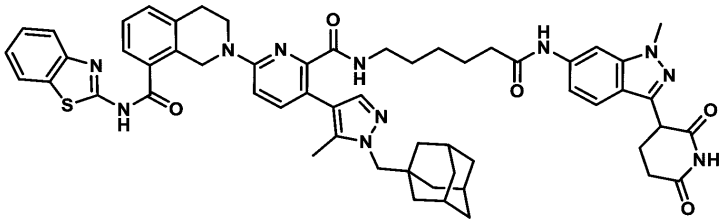
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ドデカン酸（８０．００ｍｇ、９３．４４μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６．５５ｍｇ、１０２．７９μｍｏｌ、１．１０当量）、ＨＡＴＵ（３９．０８ｍｇ、１０２．７９μｍｏｌ、１．１０当量）、ＴＥＡ（４７．２８ｍｇ、４６７．２２μｍｏｌ、６５．０３μＬ、５．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（５－（１－（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（１６．３ｍｇ、１４．３μｍｏｌ、収率１５．３％、純度９６．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９６．３［Ｍ＋１］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６３（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．０９（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７３（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８４－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．３９（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，５Ｈ），１．６９－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，６Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，４Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．２３－１．１６（ｓ，７Ｈ）

【１４９９】

実施例１２５．化合物１１１の調製



２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

【１５００】

工程Ａ．メチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）エキサノエートの調製手順

３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸（１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）およびメチル６－アミノヘキサノエート（５５１．４８ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、２当量、ＨＣｌ）の溶液に、ＨＡＴＵ（６９２．５８ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（５８８．５３ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、７９３．１７μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を水で滴下処理し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ヘキサノエート（６９０ｍｇ、８１６．４μｍｏｌ、収率５３．７％、純度９３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１５０１】

工程Ｂ．６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸の調製手順

ＴＨＦ（７ｍＬ）中のメチル６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサノエート（６７０ｍｇ、８５２．４２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、２．５６ｍＬ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物に、ｐＨ＝６までＨＣｌ（１Ｍ）を添加し、濾過して濾過ケークを得た。粗生成物をCH_3CN（５ｍＬ）で２５℃にて０．５時間摩砕して、６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸（５５２．０７ｍｇ、６４２．２０μｍｏｌ、収率７５．３％、純度８９．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．１０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．２６（ｍ，４Ｈ），７．２６－７．２１（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．５１（ｍ，１０Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０８（ｍ，２Ｈ）。

【１５０２】

工程Ｃ．２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の６－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）ヘキサン酸（８０ｍｇ，１０３．６３μｍｏｌ，１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２９．４４ｍｇ，１１３．９９μｍｏｌ，１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（４７．２８ｍｇ，１２４．３６μｍｏｌ，１．２当量）およびＤＩＥＡ（４０．１８ｍｇ，３１０．８９μｍｏｌ，５４．１５μＬ，３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（６－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（６８．６ｍｇ、６２．５μｍｏｌ、収率６０．３％、純度９２．１％）を黄色固体として得た。

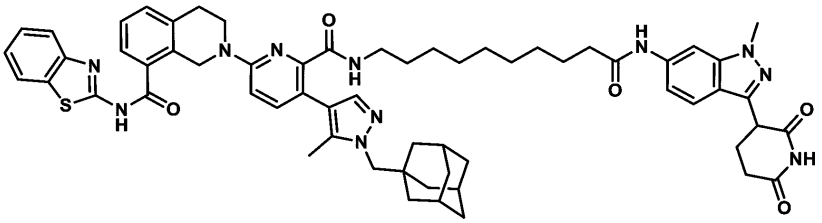
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９２－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０３（ｓ，１Ｈ），８．１２－８．０５（ｍ，２Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２８（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８５（ｍ，５Ｈ）

，３．６６（ｓ，２Ｈ），３．０７－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．６４－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，１２Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１４（ｍ，２Ｈ）。

【１５０３】

実施例１２６．化合物１１２の調製



２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［１０－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１０－オキソ－デシル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド

【１５０４】

工程Ａ．２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［１０－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１０－オキソ－デシル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミドの調製方法

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１０－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］デカン酸（８０ｍｇ、９６．６１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（３６．７３ｍｇ、９６．６１μｍｏｌ、１当量）、およびＤＩＰＥＡ（３７．４６ｍｇ、２８９．８３μｍｏｌ、５０．４８μＬ、３当量）の溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．４５ｍｇ、１０６．２７μｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を２５℃で６時間撹拌した。混合物を残渣として濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（酢酸エチル：ＭｅＯＨ＝３０：１）により精製して２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［１０－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１０－オキソ－デシル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド（２５．６ｍｇ、２２．５μｍｏｌ、収率２３．３％、純度９３．６％）を白色固体として得た。

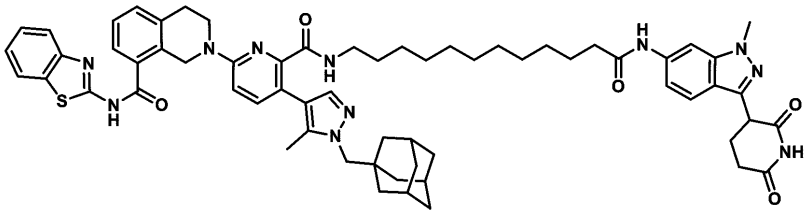
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．１［Ｍ＋２Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝８．０６（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝１．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０８（ｄｔ，Ｊ＝１．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．１４－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．３４－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．６６－３．５３（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．６９（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，

５Ｈ），２．２３－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．６１－１．５６（ｍ，３Ｈ），１．３２－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．２０－１．１８（ｍ，４Ｈ）。

【１５０５】

実施例１２７．化合物１１３の調製



２－（５－（１－（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－ｙｌメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

【１５０６】

工程Ａ．２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の１２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリンアミド）ドデカン酸（６０．００ｍｇ、７０．０８μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８．１０ｍｇ、７０．０８μｍｏｌ、１．００当量）、ＴＥＡ（２１．２７ｍｇ、２１０．２４μｍｏｌ、２９．２６μＬ、３．００当量）、ＨＡＴＵ（２９．３１ｍｇ、７７．０９μｍｏｌ、１．１０当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、２－（５－（１－（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（１２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド１８．６ｍｇ、１６．１μｍｏｌ、収率２３．０％、純度９５．３％）をオフホワイトの固体として得た。

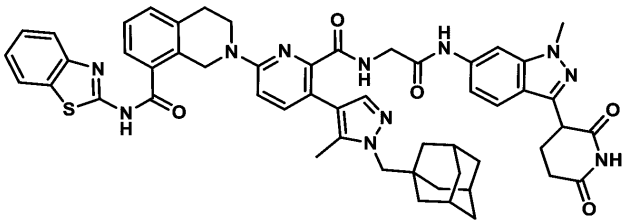
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９６．５［Ｍ＋１］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝８．５２（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．１５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８３－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０

９（ｓ，３Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，５Ｈ），１．６６（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｓ，６Ｈ），１．４２－１．２７（ｍ，９Ｈ），１．２０－１．１４（ｓ，７Ｈ）

【１５０７】

実施例１２８．化合物１１５の調製



２－（５－（１－（（１Ｒ，３Ｓ）－アダマンタン－１－ｙｌメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

【１５０８】

工程Ａ．１－（１－アダマンチルメチル）ピラゾールの調製手順

１Ｈ－ピラゾール（１３．５０ｇ，１９８．３０ｍｍｏｌ，１．００当量）のＤＭＦ（２００ｍＬ）中の溶液に、Cs_2CO_3（１２９．２２ｇ，３９６．６１ｍｍｏｌ，２．００当量）および１－（ブロモメチル）アダマンタン（４５．４４ｇ，１９８．３０ｍｍｏｌ，１．００当量）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応物を水（６００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５０／１）によって精製し、１－（１－アダマンチルメチル）ピラゾール（４２ｇ、１９４．１ｍｍｏｌ、収率９７．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．５１（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．２６（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），２．００（ｓ，２Ｈ），１．７０（ｓ，２Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５３（ｓ，６Ｈ）

【１５０９】

工程Ｂ．１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨードーピラゾールの調製手順

ＤＭＦ（４００ｍＬ）中の１－（１－アダマンチルメチル）ピラゾール（３８．００ｇ、１７５．６６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＮＩＳ（５１．３８ｇ、２２８．３６ｍｍｏｌ、１．３０当量）を添加した。混合物を４０℃で１０時間撹拌した。反応物を水（１．５Ｌ）で希釈し、酢酸エチル（１Ｌ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨードーピラゾール（６０．００ｇ、１７５．３ｍｍｏｌ、収率９９．８％）を赤色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１５１０】

工程Ｃ．１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨードー５－メチルーピラゾールの調製手順

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中の１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨード－ピラゾール（３０．００ｇ、８７．６６ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、７８．９０ｍＬ、１．８０当量）を－７５℃で滴加した。反応物を２時間撹拌し、その間に温度が－２０℃に上昇した。ＭｅＩ（１６．１８ｇ、１１３．９６ｍｍｏｌ、７．０９ｍＬ、

１．３０当量）を滴加下した。反応物を２５℃で１０時間撹拌した。反応物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～２０／１）で精製して、残渣を得た。粗生成物を石油エーテル＝１００ｍＬを用いて２５℃で３０分間摩砕して、１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨード－５－メチル－ピラゾール（２６ｇ、７２．９ｍｍｏｌ、収率８３．２％）を赤色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３７（ｓ，１Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６１（ｓ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，６Ｈ）

【１５１１】

工程Ｄ．１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾールの調製手順

ジオキサン（１５０ｍＬ）中の１－（１－アダマンチルメチル）－４－ヨード－５－メチル－ピラゾール（１５．００ｇ、４２．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＥＡ（１２．７８ｇ、１２６．３２ｍｍｏｌ、１７．５８ｍＬ、３．００当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$．CH_2Cl_2（３．４４ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、０．１０当量）および４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１０．７８ｇ、８４．２１ｍｍｏｌ、１２．２２ｍＬ、２．００当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０／１）によって精製して、１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（１２ｇ、３３．６ｍｍｏｌ、収率７９．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．７１（ｓ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．６４（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，６Ｈ），１．３３（ｓ，１２Ｈ）。

【１５１２】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（５０ｍＬ）およびH_2O（１５ｍＬ）中の１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピラゾール（４．１０ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ、１．３０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリネート（５．００ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ａｄ２ｎＢｕｐ－Ｐｄ－Ｇ３（６４３．９４ｍｇ、８８４．２０μｍｏｌ、０．１０当量）、K_2CO_3（３．６７ｇ、２６．５３ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。反応物を水（１２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－

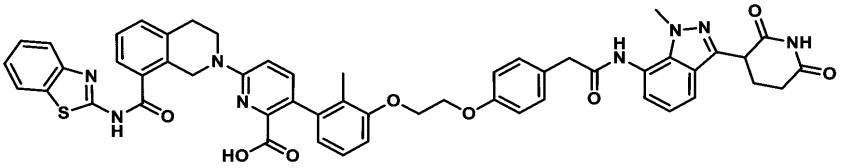
３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリネート（６．００ｇ、６．６ｍｍｏｌ、収率７４．９％、純度７９％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１５１３】
工程Ｆ．（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）ピコリネート（１２．００ｇ、１６．７９ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＴＦＡ（１２３．２０ｇ、１．０８ｍｏｌ、８０ｍＬ、６４．３７当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（３００ｍＬ）で希釈し、水（８００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物をＭｅＣＮ（１００ｍＬ）で２５℃にて１２時間粉砕して、３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸（１１ｇ、１６．７０ｍｍｏｌ、収率９９．４７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．９６－１２．７７（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．２７（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．６７－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，９Ｈ）。
【１５１４】
工程Ｇ．メチル２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）アセテートの調製手順
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリン酸（９４０．００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（６５１．０２ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．２０当量）、ＤＩＥＡ（５５３．２２ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ、７４５．５８μＬ、３．００当量）およびメチル２－アミノアセテート（２１４．９７ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．２０当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン６０ｍＬ（６０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１／１）により精製して、メチル２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）アセテート（９００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率８２．１％、純度９５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１５１５】
工程Ｈ．２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピ

ラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）酢酸の調製手順
ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中のメチル２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）アセテート（９００．００ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１５５．２３ｍｇ、３．７０ｍｍｏｌ、３．００当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬｘ１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。粗生成物を石油エーテル：酢酸エチル＝１：１（１０ｍＬ）で２５℃にて３０分間粉砕して、２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）酢酸（５００．３ｍｇ、６９８．８μｍｏｌ、収率５６．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．６７－１２．３９（ｍ，１Ｈ），８．６３－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５９－１．５２（ｍ，９Ｈ）
【１５１６】
工程Ｉ．２－（５－（１－（（１Ｒ，３Ｓ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順
ＤＭＦ（０．６ｍＬ）中の２－（３－（１－（アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピコリンアミド）酢酸（６０ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２１．６５ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（３１．８７ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（３２．５０ｍｇ、２５１．４５μｍｏｌ、４３．８０μＬ、３当量）の混合物を２５°℃で１時間撹拌し、次いで２－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］酢酸（６０ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１当量）を２５℃で混合物に添加し、次いで２５℃で１４時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣにより精製して２－（５－（１－（（１Ｒ３，Ｓ（ｓ）－アダマンタン－１－イルメチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ）－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（１３．９ｍｇ、１２．８μｍｏｌ、収率１５．３％、純度９７．５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝８．２８（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｓ，

１Ｈ），７．５３－７．６２（ｍ，４Ｈ），７．３６－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．２６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，２Ｈ），４．００（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１１（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．６３（ｍ，１０Ｈ）。

【１５１７】

実施例１２９．化合物１１８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１５１８】

工程Ａ．１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－メチル－ベンゼンの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、１，２－ジブロモエタン（１０．００ｇ、５３．２３ｍｍｏｌ、４．０２ｍＬ、５．００当量）およびK_2CO_3（４．４１ｇ、３１．９４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水３０ｍＬで希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－メチルベンゼン（１．８ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率５７．５％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２８（ｍ，２Ｈ），３．７３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）

【１５１９】

工程Ｂ．メチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）フェニル）アセテートの調製手順

CH_3CN（３ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－メチルベンゼン（２００ｍｇ、６８０．３１μｍｏｌ、１当量）、メチル２－（４－ヒドロキシフェニル）アセテート（１３５．６６ｍｇ、８１６．３７μｍｏｌ、１．２当量）およびK_2CO_3（２８２．０７ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝８：１）によって精製して、メチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）フェニル）アセテート（１５０ｍｇ、３９５．５μｍｏｌ、収率５８．１％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．２３－７．１６（ｍ，３Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９３（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．３３（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｓ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ）

【１５２０】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

Ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２１８．０５ｍｇ、３５５．９７μｍｏｌ、０．９当量）、メチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）フェニル）アセテート（１５０ｍｇ、３９５．５２μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、７９１．０５μＬ），およびＡｄ$_2$ｎＢｕｐ－Ｐｄ－Ｇ$_3$（２８．８０ｍｇ、３９．５５μｍｏｌ、０．１当量）を、１，４－ジオキサン（４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１．５：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２８０．２μｍｏｌ、収率７０．８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１５２１】

工程Ｄ．２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）フェニル）酢酸の調製のための手順

ＴＨＦ（１．６ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）フェノキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２８０．２８μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（３５．２９ｍｇ、８４０．８５μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）フェニル）酢酸（３８０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１５２２】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］フェニル］酢酸（１８０ｍｇ、２３３．５０μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０．３１ｍｇ、２３３．５０μｍｏｌ、１当量）、ＤＩＥＡ（９０．５３ｍｇ、７００．５０μｍｏｌ、１２２．０１μＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（１０６．５４ｍｇ、２８０．２０μｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１５２３】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

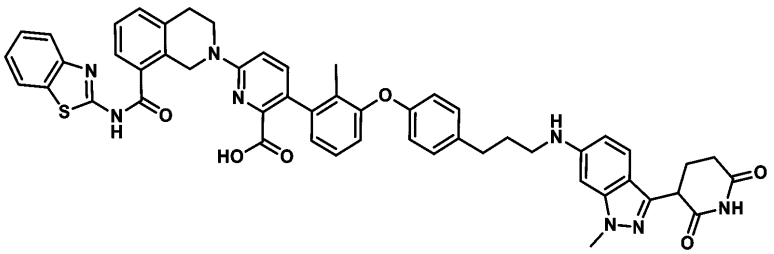
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１９７．７９μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］フェノキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２５．６５ｍｇ、２６．６μｍｏｌ、収率１３．４％、純度９９．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８８－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．９９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０４（ｍ，３Ｈ），７．００－６．９４（ｍ，４Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，５Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）

【１５２４】

実施例１３０．化合物１２３の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１５２５】

工程Ａ．メチル３－［４－（３－ブロモ－２－エチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエートの調製手順

ＮＭＰ（５０ｍＬ）中のエチル３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（５ｇ、２５．７４ｍｍｏｌ、１．０当量）、１，３－ジブロモ－２－メチル－ベンゼン（１２．８７ｇ、５１．４９ｍｍｏｌ、２当量）、Cs_2CO_3（１０．０７ｇ、３０．８９ｍｍｏｌ、１．２当量）および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（１．１９ｇ、６．４４ｍｍｏｌ、１．３３ｍＬ、０．２５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、次いで混合物にＣｕＩ（２．４５ｇ、１２．８７ｍｍｏｌ、０．５当量）を１２０℃で１２時間N_2雰囲気下で添加した。反応混合物を濾過し、濾液を水３０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエート（７．６ｇ、２０．９ｍｍｏｌ、収率８１．２％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８０（ｍ，３Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），１．２５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１５２６】

工程Ｂ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル］プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパノエート（７．６ｇ、２０．９２ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$LiAlH_4$（７９４．０１ｍｇ、２０．９２ｍｍｏｌ、１当量）を０℃でゆっくり添加し、次いで、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物を氷水（１５０ｍＬ）にゆっくり注ぎ入れ、ｐＨをｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ（６０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムによって乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパン－１－オール（６ｇ、１８．６ｍｍｏｌ、収率８９．２％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（Ｈ ＮＭＲ，４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，３Ｈ），３．６７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，２Ｈ）

【１５２７】
工程Ｃ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパナールの調製手順
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（２．３７ｇ、１８．６８ｍｍｏｌ、１．６４ｍＬ、２．０当量）の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＭＳＯ（２．９２ｇ、３７．３６ｍｍｏｌ、２．９２ｍＬ、４当量）の混合物を－７０℃下で添加し、０．５時間撹拌した。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパン－１－オール（３ｇ、９．３４ｍｍｏｌ、１当量）を１０分間撹拌し、混合物に２０分間添加した。ＴＥＡ（５．６７ｍｇ、５６．０４ｍｍｏｌ、７．８０ｍＬ、６当量）を混合物に添加し、－７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水６０ｍＬを添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル９０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン４０ｍＬ（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパナール（２．６ｇ、８．１ｍｍｏｌ、収率８７．２１％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（Ｈ ＮＭＲ，４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．８４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，３Ｈ），２．９７－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）
【１５２８】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の３－［－４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］プロパナール（１００ｍｇ、３１３．２９μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１５３．５２ｍｇ、２５０．６３μｍｏｌ、０．８当量）Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（４５．６３ｍｇ、６２．６６μｍｏｌ、０．２当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、３１３．２９μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、８０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１０７．３μｍｏｌ、収率１１．４％、純度７７．７％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１５２９】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）フェノキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１３７．９６μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル

－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５．６３ｍｇ、１３７．９６μｍｏｌ、１当量）、ＨＣＯＯＨ（６．６３ｍｇ、１３７．９６μｍｏｌ、１当量）、およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４３．８６ｍｇ、２０６．９４μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１５３０】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

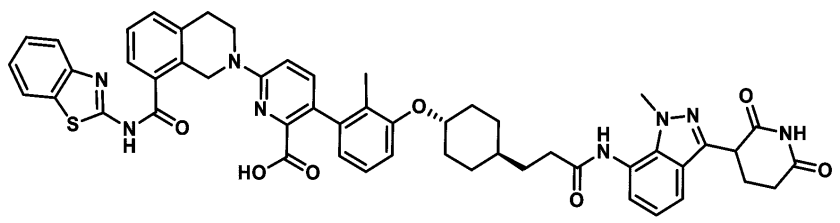
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２０ｍｇ、１２４．０８μｍｏｌ、１当量）、ＴＦＡ（４２．４４ｍｇ、３７２．２３μｍｏｌ、２７．５６μＬ、３当量．）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下２５℃で４４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２９．６９ｍｇ、２２．８μｍｏｌ、収率１８．４％、純度６９．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９１１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３７（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．１５（ｍ，４Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｓ，１Ｈ），６．００（ｓ，１Ｈ），５．０５（ｓ，２Ｈ），４．２３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．０９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ）

【１５３１】

実施例１３１．化合物１２４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５３２】

工程Ａ．エチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレートの調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル４－ヒドロキシクロヘキサンカルボキシレート（１０ｇ、５８．０６ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１１．９５ｇ、６３．８７ｍｍｏｌ、１．１当量）、およびＰＰｈ$_3$（２４．３７ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１．６当量）の溶液に、ＤＩＡＤ（１８．７９ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１８．０６ｍＬ、１．６当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、収率１８．１７％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，３Ｈ），２．３９－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，５Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１５３３】

工程Ｂ．［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノールの調製手順

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のエチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（３．６ｇ、１０．５５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（４８０．４９ｍｇ、１２．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃下で添加した。次いで、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をNa_2SO_4・１０H_2O（１ｇ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（２．９６ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，２Ｈ）。

【１５３４】

工程Ｃ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（３．０９ｇ、３９．５７ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ、４当量）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）$_2$（２．５１ｇ、１９．７９ｍｍｏｌ、１．７３ｍＬ、２当量）の溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（２．９６ｇ、９．８９ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（６．０１ｇ、５９．３６ｍｍｏｌ、８．２６ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。

組み合わせた有機層をH_2O（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（３ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６２－９．５９（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０１（ｍ，３Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，４Ｈ）。

【１５３５】

工程Ｄ．エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパ－２－エノエートの調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のＮａＨ（５６．５２ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の溶液に、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（３０１．７５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、２６７．０４μＬ、２当量）を０℃下で添加した。次いで、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（２００ｍｇ、６７２．９８μｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物を２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和NH_4Cl（５ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１４０ｍｇ、３６２．１μｍｏｌ、収率５３．８％、純度９５％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．８２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１６（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，５Ｈ）。

【１５３６】

工程Ｅ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエートの調製手順

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロプ－２－エノエート（１．６ｇ、４．３６ｍｍｏｌ、１当量）およびPtO_2（９８．９２ｍｇ、４３５．６４μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を脱気し、H_2で３回パージし、次いで、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）雰囲気下で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（１．４ｇ、３．７ｍｍｏｌ、収率８７．０％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１１－０．９７（ｍ，２Ｈ）。

【１５３７】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチ

ルフェニル）ピコリネートの調製のための手順
ジオキサン（２．５ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（２００ｍｇ、５４１．５８μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５４６．４０ｍｇ、７５８．２１μｍｏｌ、純度８５％、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７８．８８ｍｇ、１０８．３２μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、５４１．５８μＬ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、次いでマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４４０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５９－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．０３－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１９－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０７（ｓ，２Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。
【１５３８】
工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸の調製手順
ＴＨＦ（１．２ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４４０ｍｇ、５６７．７７μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（７１．４７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で１．５時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（２ｍＬ）によって再溶解し、次いで、１Ｍ　ＨＣｌを添加してｐＨを２に調整した。残渣を濾過し、減圧下で乾燥させて、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（３８０ｍｇ、５０８．７μｍｏｌ、収率８９．６％）を灰色の固体として得た。
【１５３９】
工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（１５０ｍｇ、２００．８３μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５７．０６ｍｇ、２２０．９１μｍｏｌ、１．１当量）、ＨＡＴＵ（７６．３６ｍｇ、２００．８３μｍｏｌ、１当量）およびＤＩＰＥＡ（７７．８６ｍｇ、６０２．４８μｍｏｌ、１０４．９４μＬ、３当量）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル８０ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１ｍＬ×３）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

【１５４０】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

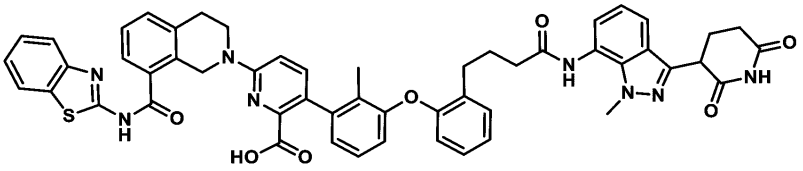
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１３０ｍｇ、１３１．６９μｍｏｌ、１当量）を４０℃で６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４７．２ｍｇ、５０．２μｍｏｌ、収率３８．１％、純度９９．０３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．１６－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝４．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，２Ｈ），４．０５（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．７４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４７－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１３（ｍ，２Ｈ）。

【１５４１】

実施例１３２．化合物１２８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５４２】

工程Ａ．エチル４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエートの調製手順

ＮＭＰ（２０ｍＬ）のエチル４－（２－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（１．８ｇ、８．６４ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチルベンゼン（４．３２ｇ、１７．２９ｍｍｏｌ、２当量）、２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（３９８．１９ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、４４４．９０μＬ、０．２５当量）、ＣｕＩ（８２３．０６ｍｇ、４．３２ｍｍｏｌ、０．５当量）およびCs_2CO_3（３．３８ｇ、１０．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（３ｇ、粗製物）残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（１．９ｇ、５．０ｍｍｏｌ、収率６３．３％）黒みがかった緑色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．７４－６．６６（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．２６（ｍ，５Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１５４３】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

エチル４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（１９０．９３ｍｇ、５０６．０９μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３１０ｍｇ、５０６．０９μｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（２０９．８３ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、３当量）、およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（３６．８６ｍｇ、５０．６１μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（５ｍＬ）中でマイクロ波チューブに取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１２０分間加熱した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２５０ｍｇ、３１９．３１μｍｏｌ、収率６３．０９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５４４】

工程Ｃ．４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－エトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２５０ｍｇ、３１９．３１μｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（４０．２０ｍｇ、９５７．９２μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（１５０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１５４５】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ーアミノ）ー４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（９０ｍｇ、１１９．２２μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３３．８７ｍｇ、１３１．１４μｍｏｌ、１．１当量）、ＤＩＥＡ（４６．２３ｍｇ、３５７．６７μｍｏｌ、６２．３０μＬ、３当量）、およびＨＡＴＵ（５４．４０ｍｇ、１４３．０７μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１００．５μｍｏｌ、収率８４．３％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９５．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５４６】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１００．４９μｍｏｌ、１当量

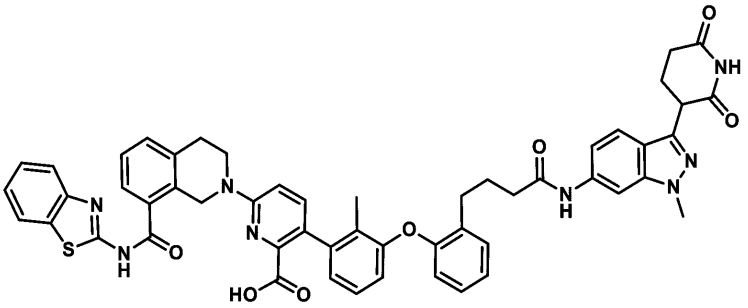
）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、３５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４．５２ｍｇ、２５．９μｍｏｌ、収率２５．８％、純度９９．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８６－１２．６８（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．２７（ｍ，７Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９４（ｍ，５Ｈ）。

【１５４７】

実施例１３３．化合物１２９の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５４８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（１００ｍｇ、１０５．９８μｍｏｌ、純度８０％、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．３２ｍｇ、１４８．３７μｍｏｌ、１．４当量）、ＤＩＥＡ（４１．０９ｍｇ、３１７．９３μｍｏｌ、５５．３８μＬ、３当量）、およびＨＡＴＵ（４８．３５ｍｇ、１２７．１７μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、２５

℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣は、褐色の油状物としてのｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）であった。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５４９】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

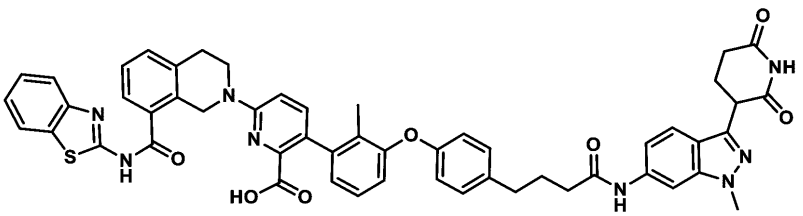
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１００．４９μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．０ｍｇ、２０．４μｍｏｌ、収率２０．３％、純度９５．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８５－１２．５８（ｍ，２Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｓ，１Ｈ），８．０８－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．１２（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０２（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，２Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，３Ｈ），２．３３－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．９３（ｍ，４Ｈ）

【１５５０】

実施例１３４．化合物１３２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５５１】
工程Ａ．メチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエートの調製手順
ＭｅＯＨ（２５ｍＬ）中の４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタン酸（２ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、H_2SO_4（２３．５５ｇ、２４０．１３ｍｍｏｌ、１２．８ｍＬ、２１．６４当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（１．７ｇ、７．８ｍｍｏｌ、収率７０．９％、純度９０％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．０４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７８－６．７５（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６７（ｍ，３Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｄｔ，Ｊ＝１．６，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９８－１．９１（ｍ，２Ｈ）。
【１５５２】
工程Ｂ．メチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエートの調製手順
ＮＭＰ（２０ｍＬ）中のメチル４－（４－ヒドロキシフェニル）ブタノエート（５００ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチルベンゼン（１．９３ｇ、７．７２ｍｍｏｌ、３当量）、ＣｕＩ（２４５．１４ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、０．５当量）、Cs_2CO_3（１．０１ｇ、３．０９ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（１１８．６０ｍｇ、６４３．５８μｍｏｌ、１３２．５１ｕＬ、０．２５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（９００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ、収率８６．６％、純度９０％）を黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３６－７．３２（ｍ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，３Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，５Ｈ），１．９５（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）。
【１５５３】
工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製のための手順
１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（８５０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、１当量）、およびメチル４－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタノエート（６７２．０８ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、純度９０％、１．２当量）の混合物に、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（１０１．０６ｍｇ、１３８．７７μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、２．７８ｍＬ、３当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、N_2でパージし、マイクロ波下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフ

ィー（０～３０％のジクロロメタン／メタノールの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５２０ｍｇ、６３５．７μｍｏｌ、収率４５．８％、純度９４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５５４】

工程Ｄ．４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸の調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－メトキシ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５２０ｍｇ、６３５．７０μｍｏｌ、純度９４％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（８０．０３ｍｇ、１．９１ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１．２５ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過し、酢酸エチルで希釈した。組み合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（５００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５５５】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ーアミノ）ー４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル］－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ブタン酸（１００ｍｇ，１３２．４７μｍｏｌ，１当量）、，ＨＡＴＵ（５５．４１ｍｇ，１４５．７２μｍｏｌ，１．１当量）、およびＤＩＥＡ（５１．３６ｍｇ、３９７．４１μｍｏｌ、６９．２２μＬ、３当量）の混合物を、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４．２１ｍｇ，１３２．４７μｍｏｌ，１当量）を加え、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２ｍＬ）で処理し、濾過し、CH_2Cl_2（１０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１０３ｍｇ、８３．８μｍｏｌ、収率６３．３％、純度８１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５５６】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

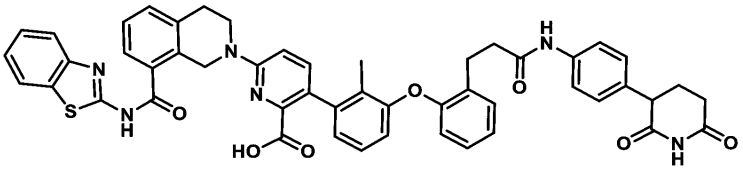
CH_2Cl_2（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１００．４９μｍｏｌ、１当量）を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ－４－オキソブチル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．７ｍｇ、２９．９μｍｏｌ、収率２９．７％、純度９７．７％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３９．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０８（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１１（ｍ，４Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．３５（ｓ，２Ｈ），２．２４－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，５Ｈ）

【１５５７】

実施例１３５．化合物１３４の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

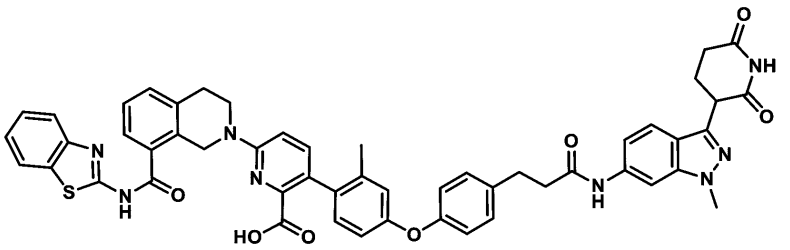
【１５５８】

工程Ａ．エチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエートの調製手順

ＮＭＰ（２０ｍＬ）中のエチル３－（２－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（２ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチルベンゼン（５．１５ｇ、２０．５９ｍｍｏｌ、２当量）、ＣｕＩ（９８０．５６ｍｇ、５．１５ｍｍｏｌ、０．５当量）、Cs_2CO_3（４．０３ｇ、１２．３６ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（４７４．３８ｍｇ、２．５７μｍｏｌ、５３０．０４ｕＬ、０．２５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$溶液（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）

フェニル）プロパノエート（１．７ｇ、粗製物）を緑色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．３７－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．７５－６．６３（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１７（ｍ，３Ｈ）。
【１５５９】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－エトキシ－３－オキプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ジオキサン（５．５ｍＬ）中のエチル３－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（４００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６７４．５３ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１当量）、ジｔｅｒｔ－ブチル（シクロペンチル）ホスファン；ジクロロパラジウム；アイロン（７１．７７ｍｇ、１１０．１２μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、２．２０ｍＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、溶媒（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５２０ｍｇ、５１７．８μｍｏｌ、収率４７．０％、純度７６．５％）を黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，３Ｈ），３．６９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８７（ｍ，２Ｈ）
【１５６０】
工程Ｃ．３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸の調製手順
ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５２０ｍｇ、５１７．８９μｍｏｌ、純度７６．５８％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、２．５ｍＬ、４．８３当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、ＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ＝６に処理し、濾過して３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（３８０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．８７－９．８０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．８６－６．８１（ｍ，３Ｈ），２．９８－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．８１－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ）

【１５６１】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニルル）アミノ）ー３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（９０ｍｇ、１２１．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（６９．２９ｍｇ、１８２．２２μｍｏｌ、１．５当量）、ＤＩＥＡ（４７．１０ｍｇ、３６４．４４μｍｏｌ、６３．４８μＬ、３当量）および３－（４－アミノフェニル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７．２１ｍｇ、１８２．２２μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応物をH_2O（５ｍＬ）に加え、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２７．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１５６２】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニルル）アミノ）ー３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１０７．８７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、６２．６１当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（２－（３－（（４－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）フェニル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．９ｍｇ、２６．７μｍｏｌ、収率２４．８％、純度９７．５８％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８７１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９１－１２．８２（ｍ，１Ｈ），１２．８０－１２．５８（ｍ，１Ｈ），１０．８０（ｓ，１Ｈ），９．９４－９．８９（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８２－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５０（ｍ，３Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２０－７．１１（ｍ，４Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），３．９５－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８０－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．０１（ｍ，４Ｈ），３．０１－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９５（ｓ，３Ｈ）
【１５６３】
実施例１３６．化合物１３９の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５６４】

工程Ａ．メチル３－（４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエートの調製のための手順

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の（４－ブロモ－３－メチルフェニル）ボロン酸（２．００ｇ、９．３１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、メチル３－（４－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（２．０１ｇ、１１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＴＥＡ（９４１．９４ｍｇ，９．３１ｍｍｏｌ，１．３０ｍＬ，１当量）、４Ａ　ＭＳ（２０ｍｇ、４６５．４４ｕｍｏｌ）、およびＣｕ（ＯＡｃ）２（１．６９ｇ、９．３１ｍｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。反応混合物をO_2でパージし、２５℃で４０時間、O_2下（１５Ｐｓｉ）で撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。メチル３－（４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（３６０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、収率１１．０％）を無色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）

【１５６５】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

メチル３－（４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（３３０ｍｇ、９４４．９７μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（５７８．８４ｍｇ、９４４．９７μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．８９ｍＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３７．６４ｍｇ、１８８．９９μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（３．３ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３２８ｍｇ、４２７．９μｍｏｌ、収率４５．２％、純度９８．５％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５６６】

工程Ｃ．３－（４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２９８ｍｇ、３９４．７６μｍｏｌ、１当量）、ＬｉＯＨ・Ｈ２Ｏ（８２．８３ｍｇ，１．９７ｍｍｏｌ，５当量）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）の混合物に、ＴＨＦ（３ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（４ｍＬ）で処理した。希釈したＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過して、残渣を得た。３－（４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（２７８ｍｇ、３３９．２μｍｏｌ、収率８５．９％、純度９０．４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５６７】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

３－（４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（１１９ｍｇ、１６０．６２μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４９．７８ｍｇ、１９２．７５μｍｏｌ、１．２当量）のピリジン（２ｍＬ）中の混合物に、ＥＤＣＩ（４６．１９ｍｇ、２４０．９３μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）に添加し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１８０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得て、さらに精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５６８】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１６０ｍｇ、１６３．０８μｍｏｌ、１当量）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１．５ｍＬ）溶液にＴＦＡ（２．０５ｇ、１８．０１ｍｍｏｌ、１．３３ｍＬ、１１０．４３当量）を加えた。混合

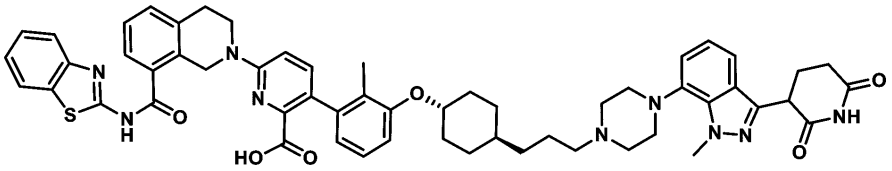
物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イルア）ミノ）－３－オキソプロピル）フェニル）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（７６．１ｍｇ、８０．０μｍｏｌ、収率４９．１％、純度９７．４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０２－１２．４６（ｍ，２Ｈ），１０．９０－１０．８４（ｍ，１Ｈ），１０．１１（ｓ，１Ｈ），８．１０－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９３（ｍ，４Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ）

【１５６９】

実施例１３７．化合物１４７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５７０】

工程Ａ．３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オールの調製のための手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のエチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（３００ｍｇ、８１２．３６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（３７．００ｍｇ、９７４．８４μｍｏｌ、１．２当量）を０℃下で添加した。次いで、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_{2}$Ｏ　０．５ｍＬ、１５％ＮａＯＨ　０．５ｍＬ、Ｈ$_{2}$Ｏ　１．５ｍＬを加えることによってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ　３ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（２７７ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

【１５７１】

工程Ｂ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順

ＤＭＳＯ（２６４．５３ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ、２６４．５３μＬ、４当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の溶液に（ＣＯＣｌ）$_{2}$（２１４．８８ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、１４８．１９μＬ、２当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴加した。

混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（２７７ｍｇ、８４６．４３μｍｏｌ、１当量）を、－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（５１３．９０ｍｇ、５．０８ｍｍｏｌ、７０６．８８μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を１０ｍＬのH_2Oの添加によってクエンチし、次いでＤＣＭ（１０ｍＬの）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を１５ｍＬのH_2O（５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、黄色の残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２２０ｍｇ、６７６．４２μｍｏｌ、収率７９．９１％）を黄色の固体として得た。

【１５７２】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２２０ｍｇ、６７６．４２μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４９７．２１ｍｇ、８１１．７１μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（９８．５２ｍｇ、１３５．２８μｍｏｌ、０．２当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、６７６．４２μＬ、１．５当量）の混合物をを脱気し、N_2でパージし、マイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ））－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（２８０ｍｇ、３８３．０８μｍｏｌ、収率５６．６３％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８６－１２．８２（ｍ，１Ｈ），９．９４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，４Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．８９（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｓ，２Ｈ），１．３３（ｓ，４Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ）。

【１５７３】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メ

チル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、１０９．４５μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４３．００ｍｇ、１３１．３４μｍｏｌ、１．２当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６９．５９ｍｇ、３２８．３６μｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下にて０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．９μｍｏｌ、収率８７．６％）を白色固体として得た。

【１５７４】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

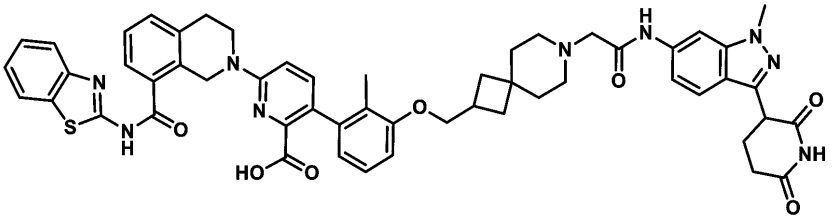
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７６．７５μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）溶液に。混合物を４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４５．５ｍｇ、４４．３μｍｏｌ、収率５７．７％、純度９５．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９１－１２．８３（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３４（ｍ，７Ｈ），７．０８－７．０３（ｍ，３Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．９５－２．８１（ｍ，３Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２４（ｍ，６Ｈ），１．１７－１．０６（ｍ，３Ｈ）。

【１５７５】

実施例１３８．化合物１５６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５７６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（６１０．３８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．１８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．３４ｇ、３．１６ｍｍｏｌ、収率９６．７６％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）

【１５７７】

工程Ｂ．２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．３４ｇ、３．１６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．３２ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．０－８．７５（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，４Ｈ）

【１５７８】

工程Ｃ．エチル２－［２－［（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテートの調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（１５ｍＬ）中の２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－

７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．５ｇ、４．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）、エチル２－ブロモアセテート（７７２．５４ｍｇ、４．６３ｍｍｏｌ、５１１．６２μＬ、１．０当量）、ＫＩ（３８３．９６ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、０．５当量）、およびK_2CO_3（１．９２ｇ、１３．８８ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－（２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）アセテート（１．８ｇ、４．４ｍｍｏｌ、収率９４．８％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１５７９】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

エチル２－（２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）アセテート（７５０ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．３４ｇ、２．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（1^+）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３３．１１ｍｇ、１８２．７７μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１．８３ｍＬ、１．５当量）のジオキサン（７．５ｍＬ）中混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２．５ｇ、３．０ｍｍｏｌ、収率８３．８％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１５８０】

工程Ｅ．２－（２－（（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）酢酸の調製手順

H_2O（７ｍＬ）およびＴＨＦ（１４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１．９ｇ、２．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）および$LiOH \cdot H_2O$（４８８．５０ｍｇ、１１．６４ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（

５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮して、２－（２－（（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）酢酸（２．１ｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５８１】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（０．５ｍＬ）中の２－（２－（（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）酢酸（８０ｍｇ、１０１．５３μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．４７ｍｇ、１２１．８３ｕｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（２９．１９ｍｇ、１５２．２９μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１ｍＬ）の添加によってクエンチした。有機相を分離し、酢酸エチル（１ｍＬ×３）で抽出し、減圧下で濃縮して残渣を得て、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１５８２】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８０ｍｇ、７７．８０μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液およびＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１７３．５９当量）を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３４．５４ｍｇ、３５．１４μｍｏｌ、収率４５．１６％、純度９８．９％）を白色固体として得た。

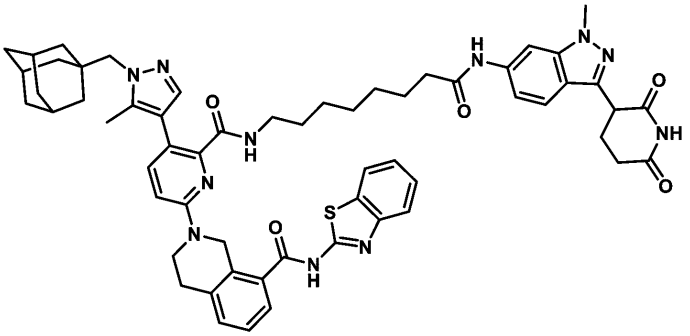
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８３

（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０４－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，５Ｈ），１．７３－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．６０（ｓ，２Ｈ）。

【１５８３】

実施例１３９．化合物１５７の調製



２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（８－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド

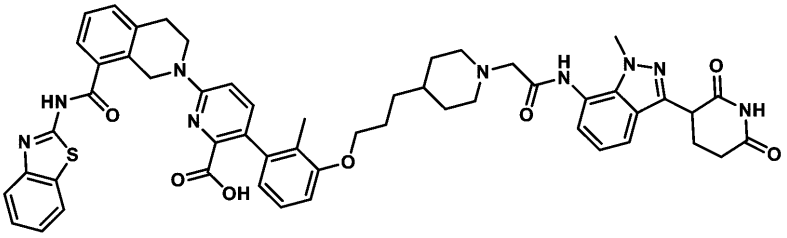
【１５８４】

工程Ａ．２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（８－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミドの調製手順

ＤＭＦ（１．４ｍＬ）中の８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタン酸（１１０ｍｇ、１３７．５０μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４２．６１ｍｇ、１６５．００μｍｏｌ、１．２当量）、およびＨＡＴＵ（６２．７４ｍｇ、１６５．００μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、２５℃で５分間撹拌した。５分後、混合物にＤＩＰＥＡ（５３．３１ｍｇ、４１２．４９μｍｏｌ、７１．８５μＬ、３当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物２－（５－（１－（（（３ｒ，５ｒ，７ｒ）－アダマンタン－１－イル）メチル）－５－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－６－（（８－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）カルバモイル）ピリジン－２－イル）－Ｎ－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－８－カルボキサミド（１３９．８ｍｇ、１２８．６μｍｏｌ、収率９３．５％、純度９

５．７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝８．３３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，３Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０９（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７２（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８１－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０９（ｓ，３Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７４－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．６５（ｓ，４Ｈ），１．６２－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５７（ｍ，６Ｈ），１．４７－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２８（ｍ，４Ｈ）

【１５８５】
実施例１４０．化合物１５８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５８６】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
CH_3CN（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、K_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．２７ｇ，１０．６９ｍｍｏｌ，１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、４．３ｍｍｏｌ、収率４０．８％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．０９－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５０（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【１５８７】
工程Ｂ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製手順
ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（３－ブロモ－２－

メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．８ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１．５ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．９［Ｍ＋３］$^{+}$。

【１５８８】

工程Ｃ．エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（１５ｍＬ）中の（Ｓ）４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（１ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（５３４．８４ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、３５４．２０μＬ、１．２当量）、およびK_2CO_3（８８５．２４ｍｇ、６．４１ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（０．５ｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率３９．１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９９．９［Ｍ＋３］$^{+}$。

^{1}H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝３．２，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１５８９】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製のための手順

エチル２－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（５００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（７６８．８９ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（９１．４１ｍｇ、１２５．５２μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_3PO_4（１．５Ｍ、２．５１ｍＬ、３当量）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（８００ｍｇ、６９６．５μｍｏｌ、収率５５．４％、純度７０％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１５９０】

工程Ｅ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカ

ルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（－２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３４２．８６ｍｇ、２９８．５１μｍｏｌ、純度７０％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１Ｍ、８９５．５２μＬ、３当量）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物をｐＨ＝５に調整し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１９３．３μｍｏｌ、収率６４．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．６［Ｍ＋Ｈ］＋

【１５９１】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（７０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３．３０ｍｇ、９０．２１μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（３７．７３ｍｇ、９９．２３μｍｏｌ、１．１当量）、およびＴＥＡ（２７．３９ｍｇ、２７０．６４μｍｏｌ、３７．６７μＬ、３当量）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で４０℃で１２時間撹拌した。溶液を水（２ｍＬ）中に注ぎ、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５９．０μｍｏｌ、６５．４％収率）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．９［Ｍ／２＋Ｈ］＋

【１５９２】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５９．０４μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を４０℃で０．５時間にわたって撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒド

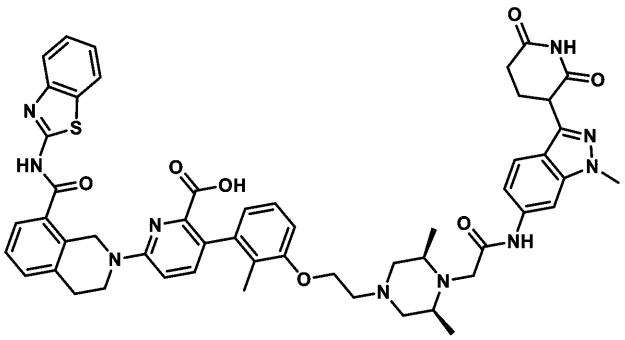
ロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２９．１ｍｇ、２９．４μｍｏｌ、収率４９．８％、純度９６．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．６［Ｍ＋１］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１５－１２．４１（ｍ，１Ｈ），１０．９４－１０．８１（ｍ，１Ｈ），９．９２－９．７３（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５２－７．２０（ｍ，７Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ），４．０３－３．８５（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｓ，４Ｈ），２．９８－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６７（ｍ，５Ｈ），１．４６－１．２６（ｍ，６Ｈ）

【１５９３】

実施例１４１．化合物１５９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１５９４】

工程Ａ．エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（３Ｒ，５Ｓ）－１－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン（２．７ｇ、８．２５ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（３．４４ｇ、２０．６３ｍｍｏｌ、２．２８ｍＬ、２．５当量）、およびＥｔ$_{3}$Ｎ（３．３４ｇ、３３．００ｍｍｏｌ、４．５９ｍＬ、４当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下、５０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、ジクロロメタン：メタノール＝１／０～５／１）によって精製した。化合物エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ－４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（１．２ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率３５．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ）

，３．４２－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．５３－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．３１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。

【１５９５】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中のエチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（１．２ｇ、２．９０ｍｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．９６ｇ、３．１９ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＫＦ（１．５　Ｍ、５．８１ｍＬ、３当量）およびジｔｅｒｔ－ブチル（シクロペンチル）ホスファン；ジクロロパラジウム；アイロン（１８９．２１ｍｇ、２９０．３１μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２ｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率８４．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１５９６】

工程Ｃ．２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、７．３３ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、次いでＨＣｌ（１Ｍ）で酸性化し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物２－［（２Ｓ，６Ｒ）－４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１．９ｇ、２．４ｍｍｏｌ、収率９８．３％）を褐色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１５９７】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸（１６０ｍｇ，２０２．２８μｍｏｌ，１．００当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６２．６９ｍｇ，２４２．７４μｍｏｌ，１．２０当量）およびＤＩＰＥＡ（７８．４３ｍｇ，６０６．８５μｍｏｌ，１０５．７０μＬ，３．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、混合物にＨＡＴＵ（９２．３０ｍｇ、２４２．７４μｍｏｌ、１．２０当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３．５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２８０ｍｇ、粗製物）を褐色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１５９８】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

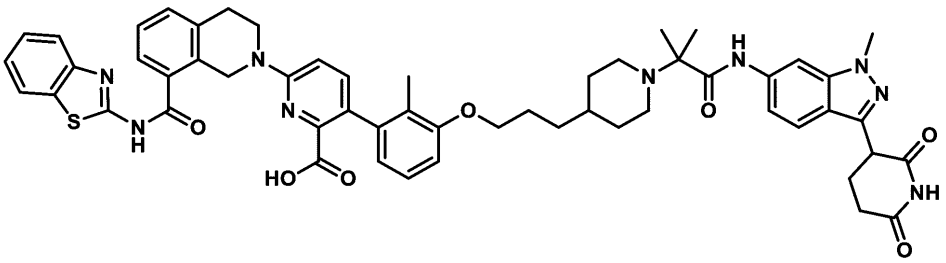
ＤＣＭ（１．４ｍＬ）およびＴＦＡ（１．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－１－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２８０ｍｇ、２７１．５２μｍｏｌ、１．００当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（８１．８ｍｇ、７８．０μｍｏｌ、収率２８．７％、純度９２．４％）を淡紅色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５７．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０２－１２．７０（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１１（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｓ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０１－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，４Ｈ），３．２１－２．７７（ｍ，９Ｈ），２．７４－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．０２（ｓ，６Ｈ）

【１５９９】

実施例１４２．化合物１６６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６００】

工程Ａ．メチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］－２－メチル－プロパノエートの調製手順

CH_3CN（２ｍＬ）中の４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（５００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１当量）およびメチル２－ブロモ－２－メチル－プロパノエート（３４７．８６ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、２４８．４７μＬ、１．２当量）の溶液に、K_2CO_3（６６３．９５ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（１３２．９１ｍｇ、８００．６５μｍｏｌ、０．５当量）を加えた。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１／１）によって精製して、メチル２－２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル）］－１－ピペリジル］－２－メチル－プロパノエート（３４０ｍｇ、８２４．５μｍｏｌ、収率５１．４％）が黄色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１６０１】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（２ｍＬ）中のメチル２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］－２－メチル－プロパノアート（３４０ｍｇ、８２４．５２μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５０５．０６ｍｇ、８２４．５２μｍｏｌ、１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（６０．０５ｍｇ、８２．４５μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、５４９．６８ｕＬ、１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル１／０～１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３７０ｍｇ、４５２．３μｍｏｌ、収率５４．８％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝１１．１１－１０．１７（ｍ，１Ｈ），７．８７－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．３１－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），３．０６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１６－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２８（ｍ，９Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。

【１６０２】

工程Ｃ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］－２－メチル－プロパン酸の調製手順

Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－メトキシ－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３７０ｍｇ、４５２．３０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１８９．８０ｍｇ、４．５２ｍｍｏｌ、１０当量）を添加した。混合物を５０℃で２時間撹拌した。ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで６に調整した。混合物をＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、化合物２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］－２－メチルプロパン酸（１６６ｍｇ、２０６．４μｍｏｌ、収率４５．６％）を黄色の油状物として得た

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１６０３】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］－２－メチル－プロパン酸（１００ｍｇ、１２４．３８μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．１９ｍｇ、１８６．５７μｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１１８．２３ｍｇ、３１０．９４μｍｏｌ、２．５当量）およびＤＩＥＡ（４８．２２ｍｇ、３７３．１３μｍｏｌ、６４．９９μＬ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を２５℃で水（２ｍＬ）でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－

（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４７．８μｍｏｌ、収率３８．５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６０４】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

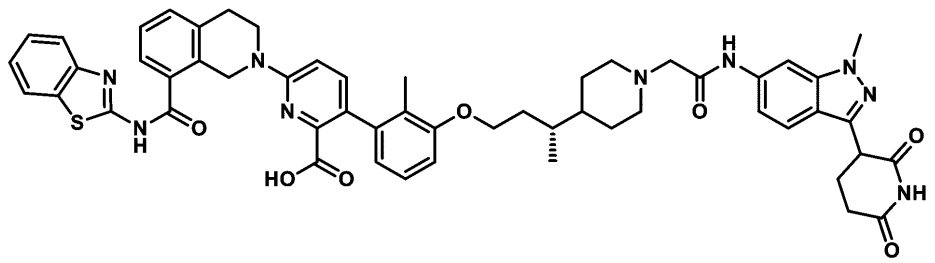
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４７．８８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－１，１－ジメチル－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７．５ｍｇ、２７．８μｍｏｌ、収率５８．１％、純度９９．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１３．４９－１１．８３（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．７４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．１８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３２（ｓ，３Ｈ），１．１９（ｓ，６Ｈ）。

【１６０５】

実施例１４３．化合物１６７ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－

（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６０６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮａＨ（２．５１ｇ、６２．６９ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）の溶液に、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（１１．２４ｇ、５０．１５ｍｍｏｌ、９．９５ｍＬ、１．２当量）を０℃でゆっくりと添加した。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、その後、ｔｅｒｔ－ブチル４－アセチルピペリジン－１－カルボン酸（９．５ｇ、４１．８０ｍｍｏｌ、１当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物を２５℃に温め、次いで２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl溶液を滴加した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製すると、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（５．７ｇ、１５．４ｍｍｏｌ、収率３６．９％、純度８０．６％）が黄色油状物として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１９８．０［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝５．６８－５．６０（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１６０７】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［（Ｅ）－３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロプ－１－エニル］ピペリジン－１－カルボン酸（５．７ｇ、１９．１７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、PtO_2（８７０．４７ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ、０．２当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（５．７ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２００．２［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．０９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【１６０８】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－１－メチル－３－オキソ－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（５．７ｇ、１９．０４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（７２２．５７ｍｇ、１９．０４ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を脱気し、N_2でパージし、０℃で２時間撹拌した。反応混合物をNa_2SO_4・$10H_2O$（２ｇ）を０℃で添加することによってクエンチし、濾過して濾液を

得た。濾液を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（４．２ｇ、１５．６ｍｍｏｌ、収率８１．７％、純度９５．６％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．３０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３４（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１０（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９５（ｍ，２Ｈ），０．７８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【１６０９】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．４５ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．４５ｇ、７．７７ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．２５ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、１２０℃で４時間、N_2雰囲気下で撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを含む）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．５ｇ、５．８ｍｍｏｌ、収率７５．０％、純度９９．５％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．３［Ｍ－１００＋３］$^+$（^{80}Ｂｒ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９３（ｍ，４Ｈ），２．７１－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４８（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，１０Ｈ），１．１６－１．００（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１６１０】

工程Ｅ．ｔｅｒｔブチル４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．５ｇ、５．８６ｍｍｏｌ、１当量）を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（０．９ｇ、２．０ｍｍｏｌ、収率３５．２％、純度９７．７％）を褐色油状物として、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（０．７ｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率２５．０％、純度８９．３％）を褐色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－３．９０（ｍ，４Ｈ），２．７７－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ），１．１７－１．０５（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【１６１１】

工程Ｆ．４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジンの調製のための手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（０．９ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５２７．６９μＬ、１当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濾過して、濾過ケーキを得た。粗生成物をＥｔＯＡｃ　５ｍＬで２５℃で１０分間摩砕して、４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（６２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率７８．９％、純度９７．４％）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＳＦＣ方法の詳細：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ－３　５０×４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３ｕｍ；移動相：相Ａはヘキサン（０．０５％ＩＰＡｍ）、相ＢはＩＰＡ（０．０５％ＩＰＡｍ）；勾配溶出：Ａ中１０％Ｂ；流速：１ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５ºＣ。

【１６１２】

工程Ｇ．２－［４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

ＭｅＣＮ（７ｍＬ）中の４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（６２０ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（２５６．９０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１７０．１３ｕＬ、０．９当量）の溶液に、K_2CO_3（７０８．７１ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のメタノール／ジクロロメタンの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（５３０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率７４．５％、純度９９．１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．０［Ｍ＋３］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１６１３】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［４－［（１Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、９７０．０３μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５９４．１９ｍｇ、９７０．０３μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１６９．０７ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、６８．１７μＬ、３当量）、およびAd_2nBuP　Ｐｄ　G_3（７０．６４ｍｇ、９７．００μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，

４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４７０ｍｇ、５２９．１μｍｏｌ、収率５４．５％、純度９２．１％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．０９－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１３－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６１－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１４（ｍ，４Ｈ），１．０３－０．９７（ｍ，９Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）

【１６１４】

工程Ｉ．２－［４－［（１Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４７０ｍｇ、５７４．５５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１Ｍ、１．７２ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、ＨＣｌ（１Ｍ）を添加してｐＨ＝６とし、濾過して、２－［４－［（１Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（３７０ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６１５】

工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［４－［（１Ｒ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（７２．２０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１．５当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＤＩＥＡ（４９．０８ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、６６．１５μＬ、３当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を$H_{2}O$（５ｍＬ）に添加し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［

［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、粗製物）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６１６】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

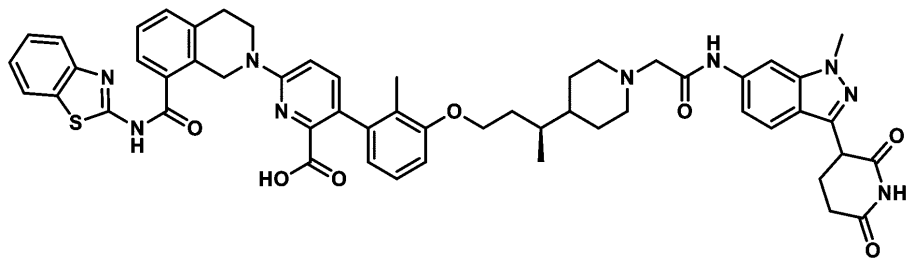
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０６．７７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、６３．２５当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３４．３ｍｇ、３３．６μｍｏｌ、収率３１．５％、純度９５．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１６－１１．９７（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１８（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１６１７】

実施例１４４．化合物１６７ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－

（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６１８】

工程Ａ．４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジンの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（７００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、７．００ｍＬ、１７．０６当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＥｔＯＡｃ（３ｍＬ）で２５℃で１０分間粉砕して、４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（５５０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、収率９１．４％、純度９８．９％、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．８［Ｍ＋３］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。

【１６１９】

工程Ｂ．エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテートの調製のための手順

CH_3CN（６ｍＬ）中の４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（５５０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（２２７．９０ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ、１５０．９３μＬ、０．９当量）の溶液に、K_2CO_3（６２８．６７ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％のメタノール／ジクロロメタンの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（４８０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率７６．３％、純度９９．５％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．０［Ｍ＋３］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，２Ｈ），４．０４－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１６２０】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（４００ｍｇ、９７０．０３μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５９４．１９ｍｇ、９７０．０３μｍｏｌ、１当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（７０．６４ｍｇ、９７．００μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１６９．０７ｍｇ、２．９１ｍｍｏｌ、６８．１７μＬ、３当量）を、ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマ

トグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５３０ｍｇ、５９５．７μｍｏｌ、収率６１．４％、純度９１．９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８５（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３９（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．０８－４．０３（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．８７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．０６（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．１８－１．１４（ｍ，４Ｈ），１．０３－０．９８（ｍ，９Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，３Ｈ）

【１６２１】

工程Ｄ．２－［４－［（１Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５３０ｍｇ、６４７．９０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ（１Ｍ、１．９４ｍＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、ＨＣｌ（１Ｍ）で処理してｐＨ＝６とし、濾過して、２－［４－［（１Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（５００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６２２】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の２－［４－［（１Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１５０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１当量）およびＨＡＴＵ（８６．６４ｍｇ、２２７．８５μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（７３．６２ｍｇ、５６９．６４μｍｏｌ、９９．２２μＬ、３当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イルピペリジン－２，６－ジオン（６８．６６ｍｇ、２６５．８３μｍｏｌ、１．４当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）に添加し、濾過して濾過ケーキを得

、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９５．０μｍｏｌ、収率５０．１％、純度９７．９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１６２３】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

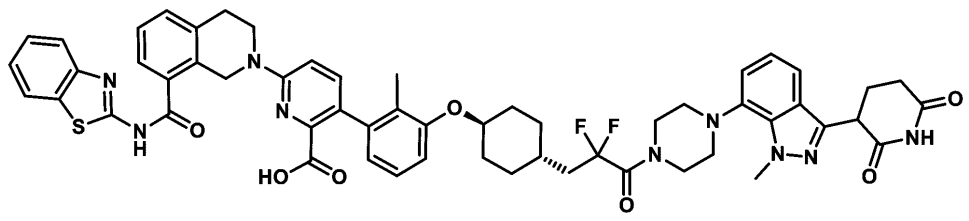
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、６９．５７当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３３．４ｍｇ、３１．４μｍｏｌ、収率３２．４％、純度９６．１％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０１－１２．６９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，５Ｈ），３．１１－２．９２（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，５Ｈ），１．７８－１．２１（ｍ，８Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１６２４】

実施例１４５．化合物１７１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（

３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１６２５】

工程Ａ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（６ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパノエート（８００ｍｇ，１．９７ｍｍｏｌ，１当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（２４８．５１ｍｇ，５．９２ｍｍｏｌ，３当量）の混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１Ｎ　ＨＣｌ（０．５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸（８００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１６２６】

工程Ｂ．３－（７－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２，２－ジフルオロ－プロパン酸（１００ｍｇ、２６５．１０μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（２５１．９９ｍｇ、６６２．７４μｍｏｌ、２．５当量）、およびＤＩＥＡ（１０２．７９ｍｇ、７９５．２９μｍｏｌ、１３８．５３μＬ、３当量）の混合物を４０℃で０．２５時間撹拌した。次いで、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０４．１５ｍｇ、３１８．１２μｍｏｌ、１．２当量）を混合物に添加し、混合物を４０℃で１５．７５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（４ｍＬｘ３）で希釈し、酢酸エチル（８ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油の溶離液）によって精製して、３－（７－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２５ｍｇ、１８２．１μｍｏｌ、収率６８．７％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６２７】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

３－（７－（４－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２，２－ジフルオロプロパノイル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２５ｍｇ、１８２．０６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１３３．８２ｍｇ、２１８．４７μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブ

チル－ホスファン；メタンスルホネート（２６．５２ｍｇ、３６．４１μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１８２．０６μＬ、１．５当量）のジオキサン（１．５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１７０ｍｇ、１５５．６μｍｏｌ、収率８５．５％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６２８】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．８ｍＬ）およびＴＦＡ（０．８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１７０ｍｇ、１５５．６４μｍｏｌ、１当量）の溶液を４０℃で４時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２，２－ジフルオロ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３４．９ｍｇ、３２．４μｍｏｌ、収率２０．８％、純度９６．１％）を白色固体として得た。

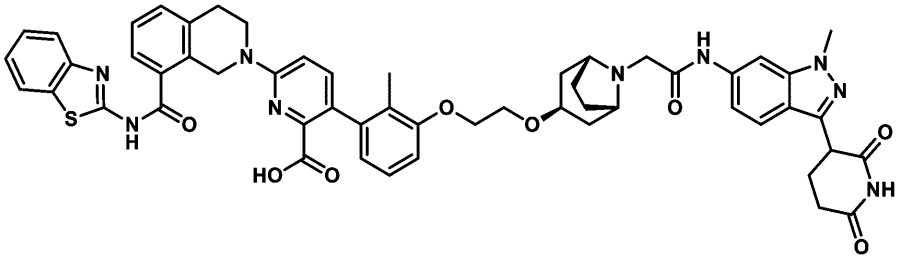
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．２５－１２．２４（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．６４－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．０９（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，５Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，５Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２３（ｍ，２Ｈ）

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－９５．７６３ｐｐｍ。

【１６２９】

実施例１４６．化合物１７４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１６３０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソ－エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（２．０ｇ、８．８０ｍｍｏｌ、１．０当量）、酢酸ロジウム（ＩＩ）二量体（１９４．４５ｍｇ、４３９．９５μｍｏｌ、０．０５当量）、エチル２－ジアゾアセテート（１．７１ｇ、１４．９６ｍｍｏｌ、１．５７ｍＬ、１．７当量）の混合物を、N_2下、２０℃で２時間撹拌し、次いで、追加のエチル２－ジアゾアセテート（１．５１ｇ、１３．２０ｍｍｏｌ、１．３８ｍＬ、１．５当量）で処理した。混合物をN_2下、２０℃でさらに２時間撹拌し、混合物に２エチル－ジアゾアセテート（５０１．９９ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ、４６０．５４μＬ、０．５当量）を加えた。混合物をN_2雰囲気下で２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濾過して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソ－エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（２．４６ｇ、７．８５ｍｍｏｌ、収率８９．１８％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．１２－４．０６（ｍ，４Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．６３（ｓ，１Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｓ，８Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，５Ｈ）

【１６３１】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－エトキシ－２－オキソ－エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（８００ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、N_2でパージし、$LiAlH_4$（９６．８９ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃で少しずつ添加した。混合物をN_2雰囲気下で０℃で２時間撹拌した。反応混合物を$Na_2SO_4・10H_2O$でクエンチし、ゆっくりと２０℃に温めた。混合物を濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（８ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（５５３ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１６３２】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸の調製手順

トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．４０ｇ、５．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１．９３ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ、２．０当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．８７ｇ、７．７４ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．８０ｇ、３．９ｍｍｏｌ、収率７６．２％、純度９６．２％）が淡黄色油状物として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１８－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．９９（ｓ，２Ｈ），３．７１－３．６７（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）

【１６３３】

工程Ｄ．エチル２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセテートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－カルボン酸（１．８０ｇ、４．０９ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（１．１９ｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６３４】

工程Ｅ．エチル２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセテートの調製手順

（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（１．１９ｇ、３．１６ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（４７４．７８ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、３１４．４３μＬ、０．９当量）のＣＨ$_3$ＣＮ（２０ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（２．１８ｇ、１５．７９ｍｍｏｌ、５．０当量）を加えた。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、１０℃でH_2O（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（３０～６０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセテート（９１２ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ、収率６７．０％、純度９８．９％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６３５】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２

－カルボン酸の調製手順
エチル２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］アセテート（２５０ｍｇ、６０６．３３μｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（４０８．５４ｍｇ、６６６．９６μｍｏｌ、１．１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（４４．１６ｍｇ，６０．６３μｍｏｌ，０．１当量）およびＫ$_3$ＰＯ$_4$（３８６．１１ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、３．０当量）を、Ｈ$_2$Ｏ（１ｍＬ）およびジオキサン（１０ｍＬ）中のマイクロ波管中に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／メタノールの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１２．５ｍｇ、２０１．７μｍｏｌ、収率３３．２％、純度７７．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１６３６】
工程Ｇ．２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］酢酸の調製手順
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．４ｇ、１．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（３５３．０５ｍｇ、８．４１ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。反応混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）で処理し、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。次いで反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］酢酸（７６７ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１６３７】
工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ピリジン（２ｍＬ）中の２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］酢酸（１

２０ｍｇ、１４９．２６μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．２６ｍｇ、１７９．１１μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（４２．９２ｍｇ、２２３．８９μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）に添加した。混合物を水（５ｍＬ）で２５℃にて３０分間粉砕し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３７ｍｇ、１１２．９μｍｏｌ、収率７５．６％、純度８６．４％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１６３８】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

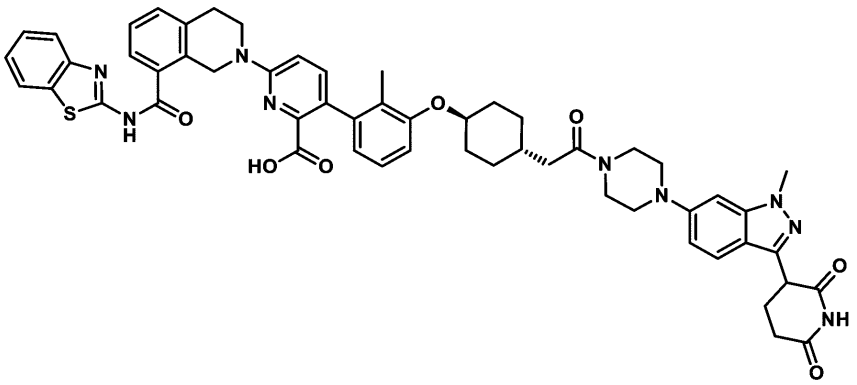
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３７ｍｇ，１３１．２０μｍｏｌ，１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中の溶液に、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３２．８ｍｇ、３２．２μｍｏｌ、収率２４．５％、純度９６．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．９２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，２Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６２（ｓ，２Ｈ），３．０８（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，４Ｈ）。

【１６３９】

実施例１４７．化合物１７６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１６４０】

工程Ａ．メチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテートの調製手順

ＭｅＯＨ（２０ｍＬ）中の２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（２ｇ、１２．６４ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、H_2SO_4（１２４．００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、６７．３９μＬ、０．１当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で７０℃で３時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬｘ１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。それを更に精製せずに次の工程で使用して、メチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（２ｇ、１１．６ｍｍｏｌ、収率９１．８％）を白色油状物として得た。

【１６４１】

工程Ｂ．メチル２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテートの調製手順

トルエン（２０ｍＬ）中のメチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（２ｇ、１１．６１ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（４．２０ｇ、１７．４２ｍｍｏｌ、１．５当量）および３－ブロモ－２－メチルフェノール（２．６１ｇ、１３．９４ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテート（３．８ｇ、１０．９ｍｍｏｌ、収率９４．０％、純度９８．０％）を白色の油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．０８－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６６（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．１５（ｍ，５Ｈ），２．０９－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，４Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，２Ｈ）

【１６４２】

工程Ｃ．メチル２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテートの調製手順

メチル２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテート残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、メチル２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテート（２００ｍｇ、５８６．１０μｍ

ｏｌ、収率１１．１１％）を黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０２（ｔｔ，Ｊ＝４．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｓ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【１６４３】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（１９５．８２ｍｇ、３１９．６９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、Ａｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（２３．２８ｍｇ、３１．９７μｍｏｌ、０．１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、６３９．３８μＬ、３．０当量）、およびメチル２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセテート（１２０ｍｇ、３５１．６６μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２６７．７μｍｏｌ、収率８３．７％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６４４】

工程Ｅ．２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１９０ｍｇ、２５４．３８μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（３２．０２ｍｇ、７６３．１４μｍｏｌ、３．０当量）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をクエン酸でｐＨ＝５～６に酸性化し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）酢酸（１５０ｍｇ、２０４．６７μｍｏｌ、収率８０．４６％）を黄色の固体として得た。それを更に精製することなく次の工程で使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６４５】

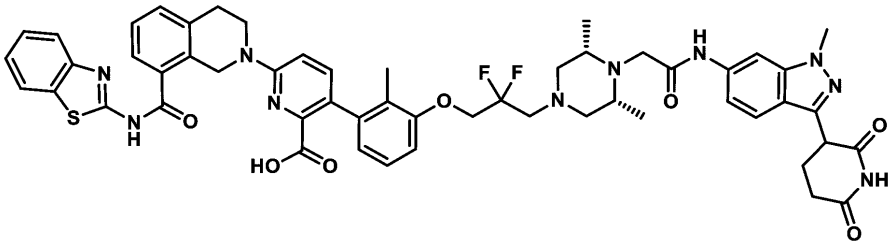
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロ

ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）酢酸（４０ｍｇ、５４．５８μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（６２．２６ｍｇ、１６３．７４μｍｏｌ、３．０当量）、ＤＩＥＡ（１０．５８ｍｇ、８１．８７μｍｏｌ、１４．２６μＬ、１．５当量）、および３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９．６５ｍｇ、６０．０４μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５５ｍｇ、５２．８μｍｏｌ、収率９６．７％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１６４６】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、６７．１６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（７．６６ｍｇ、６７．１６μｍｏｌ、４．９７μＬ、１．０当量）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２５．０ｍｇ、２４．８μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９７．７％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９２－１２．８１（ｍ，１Ｈ），１２．７６－１２．３１（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８８（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，４Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．２２（ｍ，４Ｈ），２．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ

，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１２（ｍ，２Ｈ）

【１６４７】

実施例１４８．化合物１７７ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６４８】

工程Ａ．３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オールの調製のための手順

ＴＨＦ（１２０ｍＬ）中の２，２－ジフルオロプロパン－１，３－ジオール（１２．０ｇ、１０７．０７ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＮａＨ（４．７１ｇ、１１７．７８ｍｍｏｌ、純度６０％、１．１当量）をN_2下、０℃で少しずつ添加した。反応混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル－クロロ－ジフェニル－シラン（３２．３７ｇ、１１７．７８ｍｍｏｌ、３０．２５ｍＬ、１．１当量）を混合物に添加し、次いで混合物をN_2下、２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和NH_4Cl（２００ｍＬ）によってクエンチし、次いで酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（４２．０ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．６８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，４Ｈ），７．５０－７．３８（ｍ，６Ｈ），４．００－３．８６（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ）。

【１６４９】

工程Ｂ．［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シランの調製手順

トルエン（２００ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１０．０ｇ、５３．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジフェニル）シリル］オキシ－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（２２．４９ｇ、６４．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１５．４９ｇ、６４．１６ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（１９．０ｇ、３６．５ｍｍｏｌ、収率６８．４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．２５（

ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．０８（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．１１（ｓ，３Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ）。

【１６５０】

工程Ｃ．３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン（１９．０ｇ、３６．５７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＴＢＡＦ（１Ｍ、７３．１５ｍＬ、２．０当量）の混合物、次いで混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を、２５℃でH_2O（２００ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いで酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（２００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（７．２ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、収率７０．０％）を淡黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．２３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），５．６７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．７９（ｄｔ，Ｊ＝６．０，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ）。

【１６５１】

工程Ｄ．３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパナールの調製手順

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の$(COCl)_2$（４．５２ｇ、３５．５８ｍｍｏｌ、３．１１ｍＬ、２．０当量）の溶液に、ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（５．５６ｇ、７１．１５ｍｍｏｌ、５．５６ｍＬ、４．０当量）を－７０℃下で添加した。溶液を１時間撹拌した。ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－オール（５．０ｇ、１７．７９ｍｍｏｌ、１．０当量）を混合物に添加し、１時間撹拌した。ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のＴＥＡ（１０．８０ｇ、１０６．７３ｍｍｏｌ、１４．８５ｍＬ、６．０当量）を混合物に添加し、－７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃でのH_2O（１００ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＤＣＭ（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパナール（５．０ｇ、粗製物）を黄色油状物として得、さらに精製することなく次の工程に使用した。

【１６５２】

工程Ｅ．エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテートの調製手順

３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロパナール（５．０ｇ、１７．９２ｍｍｏｌ、粗純粋、１．０当量）、エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル］アセテート（５．０９ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）、４Ａ　ＭＳ（２．０ｇ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１５．１９ｇ、７１．６６ｍｍｏｌ、４．０当量）を加た。混合物を２５℃で１９時間撹拌した。反応混合物を２５℃での水（２００ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＤＣＭ（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ　２００ｍＬ（２００ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０

％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（０．９ｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率１０．３％、純度９５％）を淡褐色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５４（ｓ，２Ｈ），２．９７（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．１６（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）

【１６５３】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］アセテート（９００ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．２５ｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１．０５当量）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１．２４ｇ、５．８３ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰＰｄ　Ｇ$_{3}$（２８２．９１ｍｇ、３８８．４７μｍｏｌ、０．２当量）をジオキサン（８ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管をマイクロ波下、１００℃で２時間加熱した。粗反応混合物を真空中で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３．５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．１ｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率６３．３％、純度９７．１％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８６９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６５４】

工程Ｇ．２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロプロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸の調製手順

Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．０ｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（２４１．４４ｍｇ、５．７５ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＭｅＯＨを除去した。残渣をＨ$_{2}$Ｏ（５ｍＬ）で希釈し、クエン酸でｐＨ＝４に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ

、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（８７０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ、収率８９．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６５５】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロプロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１３０ｍｇ、１５４．５８μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．９０ｍｇ、２００．９６μｍｏｌ、１．３当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（８８．１７ｍｇ、２３１．８７μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（９９．８９ｍｇ、７７２．９１μｍｏｌ、１３４．６２μＬ、５．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（５．０ｍＬ）に添加し、濾過すると、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６６ｍｇ、１５３．５μｍｏｌ、収率９９．３％）が褐色固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

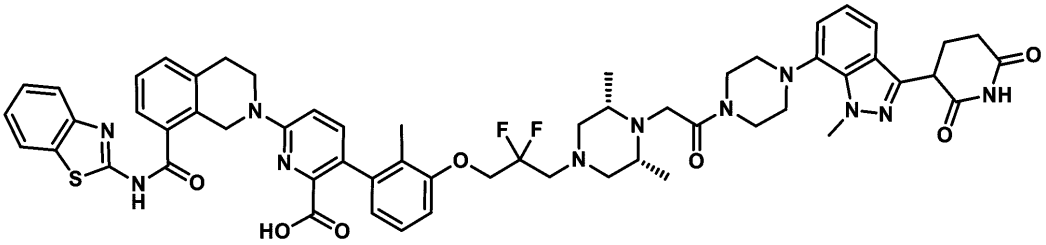
【１６５６】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６６ｍｇ、１５３．５３μｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５３．６ｍｇ、４８．９μｍｏｌ、収率３

１．８％、純度９３．５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３．４［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９４－１２．１２（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．７７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，２Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５４－７．４７（ｍ，３Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．３２（ｍ，３Ｈ），３．９２－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．９１（ｍ，３Ｈ），２．８３－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）
^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０６．４０

【１６５７】
実施例１４９．化合物１７９ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６５８】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１２０ｍｇ、１４２．６９μｍｏｌ、１．０当量）および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．３９ｍｇ、１５６．９６μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（８１．３８ｍｇ、２１４．０４μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（９２．２１ｍｇ、７１３．４６μｍｏｌ、１２４．２７μＬ、５．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を$H_{2}O$（５．０ｍＬ）に添加し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジ

ン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４５ｍｇ、１２６．０μｍｏｌ、収率８８．３％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６５９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１４５ｍｇ、１２６．０５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４９．２ｍｇ、４３．４μｍｏｌ、収率３４．４％、純度９６．６％）を白色固体として得た。

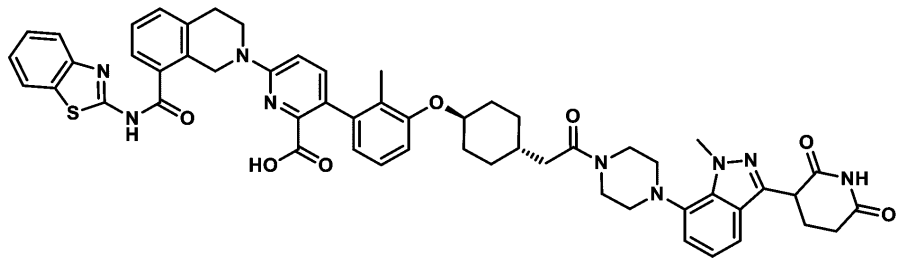
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４８．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１７－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９５（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，３Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．８６（ｔ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，４Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，７Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．１６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｓ，２Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，６Ｈ）。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０６．４０。

【１６６０】

実施例１５０．化合物１８２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（

３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１６６１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）酢酸（３０ｍｇ、４０．９３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（１０．２０ｍｇ、５３．２１μｍｏｌ、１．３当量）および３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３．４０ｍｇ、４０．９３μｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３０ｍｇ、２８．８μｍｏｌ、収率７０．３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６６２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５０ｍｇ、４７．９７μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＴＦＡ（５．４７ｍｇ、４７．９７μｍｏｌ、３．５５μＬ、１．０当量）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈインダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．７ｍｇ、１５．８μｍｏｌ、収率３３．０％、純度９３．５％）を黄色の固体として得た。

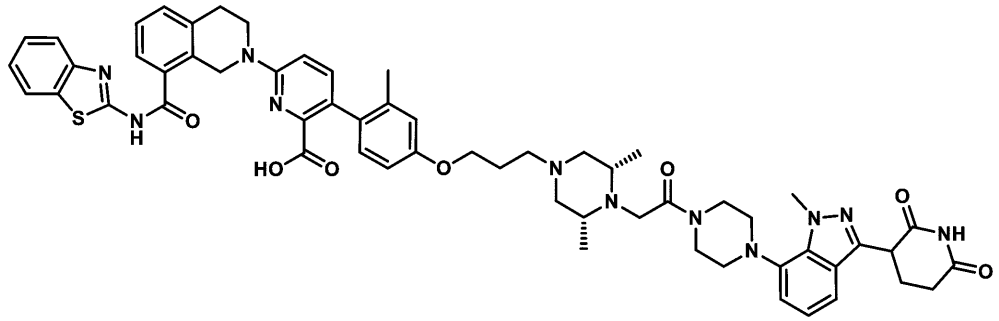
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．１０－１２．２６（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９５

（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．２９－３．１４（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５２（ｍ，６Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，２Ｈ）

【１６６３】

実施例１５１．化合物１８３ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６６４】

工程Ａ．（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

CH_3CN（１００ｍＬ）中のメチル２－ブロモアセテート（９．３５ｇ、５６．００ｍｍｏｌ、６．１９ｍＬ、１．５当量）、（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（８ｇ、３７．３３ｍｍｏｌ、１当量）、およびK_2CO_3（１５．４８ｇ、１１１．９９ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（１０ｇ、３３．２ｍｍｏｌ、収率８９．１％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．１０－４．０５（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．５０（ｓ，２Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．４９－２．３２（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，３Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）

【１６６５】

工程Ｂ．メチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順

ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の（３Ｒ，５Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸（１０ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ、１当量）およびＨＣｌ／１，４－ジオキサン（４Ｍ、８３．２２ｍＬ、１０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１６

時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、メチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（１２．２５ｇ、粗製物、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝４．４４（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【１６６６】
工程Ｃ．１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼンの調製手順
CH_3CN（３０ｍＬ）中の４－ブロモ－３－メチルフェノール（３ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモプロパン（１６．１９ｇ、８０．２０ｍｍｏｌ、８．１８ｍＬ、５当量）およびK_2CO_3（６．６５ｇ、４８．１２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、７０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、化合物１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２．５ｇ、８．１ｍｍｏｌ、収率５０．６％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０８－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２６－２．１９（ｍ，２Ｈ）
【１６６７】
工程Ｄ．エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテートの調製手順
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の１－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２．３４ｇ、７．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）、メチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（１．５ｇ、６．３４ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）およびＤＩＥＡ（４．０９ｇ、３１．６８ｍｍｏｌ、５．５２ｍＬ、５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×６）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％ＤＣＭ／ＭｅＯＨの溶離液）によって精製して、化合物エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（１．３ｇ、３．０ｍｍｏｌ、収率４８．０％）をオレンジ色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ＝７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５５（ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．８２（ｓ，１Ｈ），２．５４－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）
【１６６８】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
エチル２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）アセテート（４００ｍｇ、９３５．９

５μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６８７．９７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ａｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（６８．１６ｍｇ、９３．５９μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、１．８７ｍＬ、３当量）を、１，４－ジオキサン（１１ｍＬ）中でマイクロ波管に取り込んだ。密閉管をマイクロ波下、１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを含む）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４１０ｍｇ、４７７．４μｍｏｌ、収率５１．０％、純度９７．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．１２－１２．５５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）

【１６６９】

工程Ｆ．２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（３Ｒ，５Ｓ）－４－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（４００ｍｇ、４８０．１７μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１００．７５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、Ｎ$_2$雰囲気下、４０℃で７時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸（４００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１６７０】

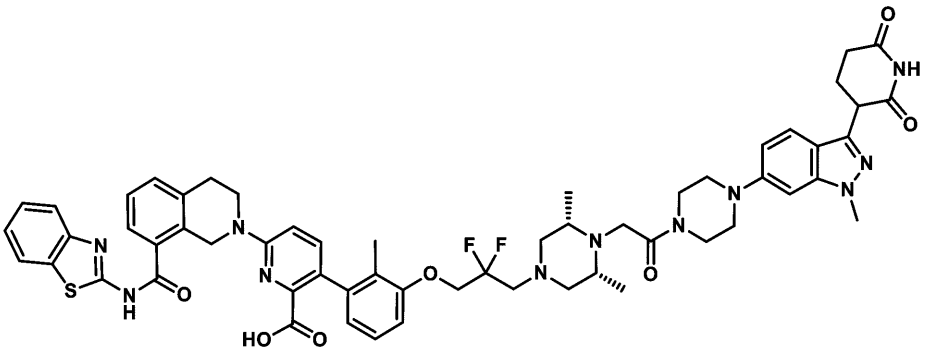
工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－

２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）酢酸（８０ｍｇ、９９．３８μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．０４ｍｇ、１１９．２６μｍｏｌ、１．２ｅ当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５１．３８ｍｇ、３９７．５２μｍｏｌ、６９．２４μＬ、４当量）およびＨＡＴＵ（５６．６８ｍｇ、１４９．０７μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２５℃で水（２ｍＬ）でクエンチし、水中で沈殿させて、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１８０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１６７１】
工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１８０ｍｇ、１６１．５３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１８．４２ｍｇ、１６１．５３μｍｏｌ、１１．９６μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（３Ｓ，５Ｒ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２２－１２．２７（ｍ，２Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０６－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．０３－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，８Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，２Ｈ

），２．１９－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０９－１．８４（ｍ，７Ｈ），１．０２（ｓ，６Ｈ）。

【１６７２】

実施例１５２．化合物１８５ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６７３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１１８．９１μｍｏｌ、１．０当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５８．３９ｍｇ、１７８．３６μｍｏｌ、１．５当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（５４．２６ｍｇ、１４２．６９μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（４６．１０ｍｇ、３５６．７３μｍｏｌ、６２．１４μＬ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）に添加した。混合物を水（５ｍＬ）で２５℃にて３０分間摩砕し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３５ｍｇ、１１７．４μｍｏｌ、収率９８．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６７４】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール

－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３５ｍｇ、１１７．３６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６８．０ｍｇ、５９．６μｍｏｌ、収率５０．８％、純度９５．８％）を白色固体として得た。

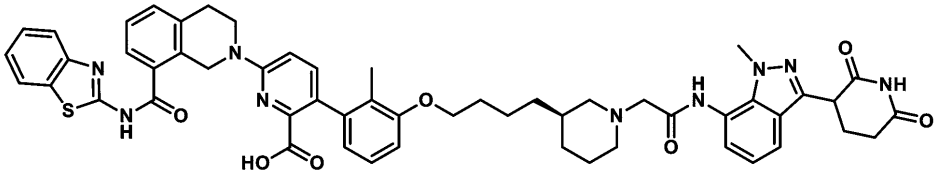
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９０－１２．４３（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３０２（ｍ，２Ｈ），７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．８５（ｍ，４Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．４１－４．２２（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．６８－３．５０（ｍ，６Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５０（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．１７－０．７８（ｍ，６Ｈ）

^{19}Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０６．４０。

【１６７５】

実施例１５３．化合物１８６ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６７６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、５．０５ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（７５５．７９ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、０．８当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．４６ｇ、６．０６ｍｍ

ｏｌ、１．２当量）の混合物を、N_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。次いで、残渣をＳＦＣによって更に分離して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．１ｇ、２．５ｍｍｏｌ、収率５０．７％、純度９９．３％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．０［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．１４－１．０１（ｍ，１Ｈ）。

【１６７７】

工程Ｂ．（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジンの調製手順

ＤＣＭ（２．５ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（４００ｍｇ、９３８．１２μｍｏｌ、１当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（３４９ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７８－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．５２（ｍ，７Ｈ），１．４８－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，１Ｈ）。

【１６７８】

工程Ｃ．エチル２－［（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン（３４９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（１４２．９１ｍｇ、８５５．７３μｍｏｌ、９４．６４μＬ、０．８当量）、およびK_2CO_3（４４３．５０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を、N_2雰囲気下で６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％のＨＣＯＯＨを有する）によって精製して、エチル２－［（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（３７４ｍｇ、８９６．９μｍｏｌ、収率８３．８％、純度９８．９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．１４（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５１（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１３（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），１．７３－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．０９（ｍ，６Ｈ），０．８４－０．９５

（ｍ，１Ｈ）。
【１６７９】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
エチル２－［（３Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］－１－ピペリジル］アセテート（４２１ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．０５当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５９６．６９ｍｇ、９７４．１２μｍｏｌ、１当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（７０．９４ｍｇ、９７．４１μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１．９５ｍＬ、３当量）を、１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５１１ｍｇ、５９３．５μｍｏｌ、収率６０．９％、純度９５．０％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，１Ｈ），５．０５－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），３．８１（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．０４－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，５Ｈ），１．７６－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．２７－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ），１．０８（ｓ，９Ｈ）。
【１６８０】
工程Ｅ．２－［（３Ｒ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製のための手順
ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１２ｍｇ、１３６．９１μｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１７．２４ｍｇ、４１０．７４μｍｏｌ、３当量）の混合物を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、２－［（３Ｒ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１０５ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６８１】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（９５ｍｇ、１２０．２６μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７．２７ｍｇ、１４４．３１μｍｏｌ、１．２当量）、ＨＡＴＵ（５４．８７ｍｇ、１４４．３１μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（４６．６３ｍｇ、３６０．７８μｍｏｌ、６２．８４μＬ、３当量）の混合物を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）によってクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を紫色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６８２】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７．９ｍｇ、２７．４μｍｏｌ、収率２８．２％、純度９５．８％）を黄色固体として得た。

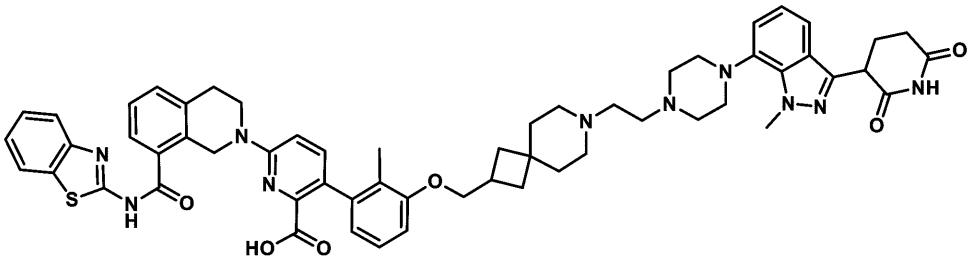
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．００－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４

．１０（ｓ，３Ｈ），３．８０－４．００（ｍ，４Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，４Ｈ），１．７７－１．４０（ｍ，９Ｈ），１．３２－１．２０（ｍ，２Ｈ）。

【１６８３】

実施例１５４．化合物１８８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６８４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸の調製手順

トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（６１０．３８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．１８ｇ、４．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。組み合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．３ｇ、３．１ｍｍｏｌ、収率９６．７％）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．２５（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）

【１６８５】

工程Ｂ．２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸（１．３４ｇ、３．１６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．３２ｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．０－８．７５（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９

６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６６（ｍ，４Ｈ）

【１６８６】

工程Ｃ．２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－（２，２－ジエトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナンの調製手順

CH_3CN（１０ｍＬ）中の２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．２２ｇ、３．３８ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（６６６．５２ｍｇ、３．３８ｍｍｏｌ、５０８．８０μＬ、１当量）、K_2CO_3（２．３４ｇ、１６．９１ｍｍｏｌ、５当量）、およびＫＩ（２８０．７２ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、０．５当量）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－（２，２－ジエトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．３ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率８７．２％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６８７】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－メトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（４ｍＬ）中の２－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－７－（２，２－ジエトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン（４００ｍｇ、９０８．２４μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（７２３．２４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１．３当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３２．２９ｍｇ、１８１．６５μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１．９８ｍＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０～６０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－メトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（５９５ｍｇ、７０３．２μｍｏｌ、収率７７．４％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４６．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１６８８】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［［７－（２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－エトキシ－２－メトキシエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２４５ｍｇ、２８９．５７

μｍｏｌ、１当量）の混合物を、９０℃で１．５時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を他の精製なしで次の工程で使用した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（７－（２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）フェニル）ピコリン酸（２００ｍｇ、粗製物）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１６８９】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

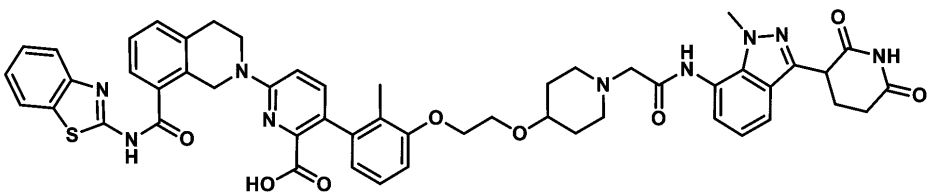
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびイソプロパノール（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．４４ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１．２当量）、$NaBH(OAc)_3$（４４．４１ｍｇ、２０９．５４μｍｏｌ、３．０当量）、およびＮＭＭ（７．０６ｍｇ、６９．８５μｍｏｌ、７．６８μＬ、１．０当量）の混合物を０℃で５分間撹拌した。次いで、混合物に６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［［７－（２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、６９．８５μｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［７－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２．３ｍｇ、２１．６μｍｏｌ、収率１５．５％、純度９９．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．３１（ｍ，６Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，４Ｈ），３．５８－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．２６（ｍ，６Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．６８－１．５６（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，２Ｈ）

【１６９０】

実施例１５５．化合物１９４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６

－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６９１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（２０ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（６５５．６８ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸（８６０ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．０２ｇ、４．２１ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２３％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ］ピペリジン－１－カルボン酸（８００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率４９．５％、純度９０％）を黄色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０９（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６０－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）。

【１６９２】

工程Ｂ．４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジンの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－カルボン酸（８００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、９６５．４１μＬ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン（８００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

【１６９３】

工程Ｃ．エチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（４ｍＬ）中の４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン（４００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）の溶液に、K_2CO_3（４７２．９５ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ、３当量）およびエチル２－ブロモアセテート（１９０．４９ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１２６．１５μＬ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－イル）アセテート（４２０ｍｇ、９４４．２８μｍｏｌ、収率８２．７％、純度９０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８７－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｓ，１Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．９３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【１６９４】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製のための手順
ジオキサン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（Ｈ）－３－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６７９．４０ｍｇ、９９８．２４μｍｏｌ、純度９０％、１．２当量）およびエチル２－（４－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－イル）アセテート（３７０ｍｇ、８３１．８６μｍｏｌ、純度９０％、１当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、１．６６ｍＬ、３当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（６０．５８ｍｇ、８３．１９μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、N_2でパージし、マイクロ波下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６５％のジクロロメタン／メタノールの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、６６９．９μｍｏｌ、収率８０．５％、純度９０％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０６．５［（Ｍ－５６）／２＋３７５．６］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝１０．４７－９．８８（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１５－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．１２－４．０９（ｍ，４Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｓ，２Ｈ），２．４０－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．２７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。
【１６９５】
工程Ｅ．２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－１－ピペリジル］酢酸の調製のための手順
ＴＨＦ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６００ｍｇ、６９９．７７μｍｏｌ、純度９４％、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（８８．０９ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１．５ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過した。濾過後、濾過ケークを酢酸エチルに希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－１－ピペリジル］酢酸（８００ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６９６】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（２ｍＬ）中の２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２８．５５μｍｏｌ、１当量）、および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３３．２０ｍｇ、１２８．５５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３６．９６ｍｇ、１９２．８２μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９８．２μｍｏｌ、収率７６．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１６９７】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９８．２１μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（６４１．６７ｍｇ、５．６３ｍｍｏｌ、４１６．６７μＬ、５７．３０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４１．４ｍｇ、４３．０μｍｏｌ、収率４３．８％、純度９７．６％）を白色固体として得た。

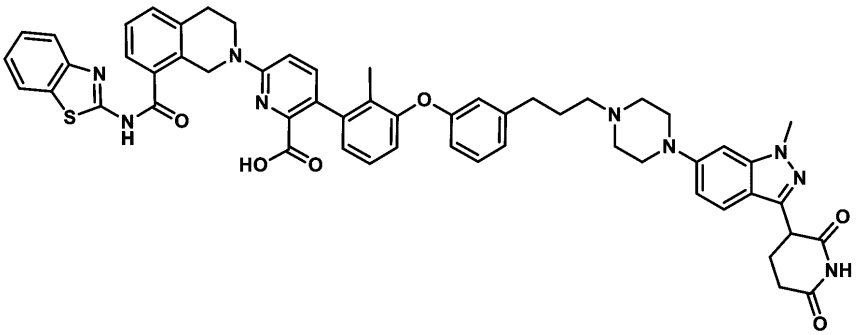
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０３－１２．３８（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０

５（ｍ，５Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，５Ｈ），１．６７－１．５６（ｍ，２Ｈ）。

【１６９８】

実施例１５６．化合物１９５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１６９９】

工程Ａ．エチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエートの調製手順

ＮＭＰ（１０ｍＬ）中のエチル３－（３－ヒドロキシフェニル）プロパノエート（１ｇ、５．１５ｍｍｏｌ、１当量）、１，３－ジブロモ－２－メチルベンゼン（２．５７ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ、２当量）、２，２，６，６－テトラメチルヘプタン－３，５－ジオン（２３７．１９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、２６５．０２μＬ、０．２５当量）、およびCs_2CO_3（２．５２ｇ、７．７２ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物に、ＣｕＩ（４９０．２８ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、０．５当量）を添加した。反応混合物をN_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で１５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和$NaHCO_3$（１０ｍＬ×２）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（６５０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率３４．７％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２１（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．００（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．１２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１７００】

工程Ｂ．３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（７ｍＬ）中のエチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（６５０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、$LiAlH_4$（５４．３３ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、０．８当量）を０℃でゆっくり添加し、次いで混合物を２５℃で４時間撹拌した。混合物をNa_2SO_4（２ｇ）によってクエンチした。溶液を氷水（１５ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。

得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン－１－オール（５５６ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、収率８４．２％、純度８７．１％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２９－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８６（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７３－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４２－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，２Ｈ）

【１７０１】

工程Ｃ．３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナールの調製手順

（ＣＯＣｌ）$_2$（４３９．４１ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ、３０３．０４μＬ、２当量）の－７８℃のＤＣＭ（８ｍＬ）中混合物に、ＤＭＳＯ（５４０．９８ｍｇ、６．９２ｍｍｏｌ、５４０．９８μＬ、４当量）を投入し、０．５時間撹拌した。溶液に、ＤＣＭ（４ｍＬ）中の３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン－１－オール（５５６ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１当量）を入れ、－７０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物にＴＥＡ（１．０５ｇ、１０．３９ｍｍｏｌ、１．４５ｍＬ、６当量）を投入し、２５℃に加温し、Ｎ$_2$雰囲気下で０．５時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナール（２９３ｍｇ、７２８．８μｍｏｌ、収率４２．１％、純度７９．４％）を黄色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６９（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．９１－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．７４－６．６７（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）

【１７０２】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパナール（２１０ｍｇ、５２５．６７μｍｏｌ、純度７９．９％、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３５４．２０ｍｇ、５７８．２４μｍｏｌ、１．１当量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２１７．９５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．１３ｍＬ、３当量）、およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰＰｄＧ$_3$（７６．５７ｍｇ、１０５．１３μｍｏｌ、０．２当量）を、ジオキサン（２．４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．８ｍＬ）中でマイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）と酢酸エチル（８ｍＬ×３）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（５ｍＬ×３）で洗浄し、（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１３２．７μｍｏｌ、収率２５．２％、純度８０．２％）を黄色固体として得た

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１７０３】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（３－オキソプロピル）フェノキシ）フェニル）ピコリネート（７０ｍｇ、９６．５７μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３１．６２ｍｇ、９６．５７μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＡｃＯＨ（５．８０ｍｇ、９６．５７μｍｏｌ、５．５２μＬ、１当量）を加え、混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（６１．４０ｍｇ、２８９．７１μｍｏｌ、３当量）を混合物に添加した。得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、粗製物）を緑色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１９．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【１７０４】

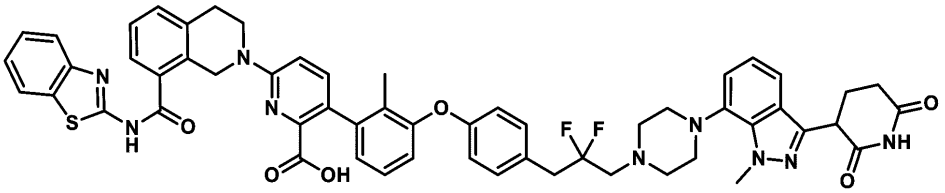
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７７．２０μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２０．４ｍｇ、２０．５μｍｏｌ、収率２６．５％、純度９８．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８０．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１６－１２．６０（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．１７（ｍ，２Ｈ），７．０２－６．８１（ｍ，７Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｓ，１Ｈ），４．９５（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝５．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，６Ｈ），２．９１（ｓ，４Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，６Ｈ），２．３８－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．７５（ｍ，６Ｈ）。

【１７０５】
実施例１５７．化合物２０１の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロプロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１７０６】
工程Ａ．３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロパン－１－オールの調製手順
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のエチル３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロパノエート（１ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（９５．０７ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（１．８ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（１．８ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（５．４ｍＬ）を加えることによってクエンチした。得られた混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール（５３０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率４７．３％、純度８０％）を無色油状物として得た
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８７（ｍ，３Ｈ），５．６１－５．５７（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ）
Ｆ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝－１０５．７３。

【１７０７】
工程Ｂ．３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネートの調製手順
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロパン－１－オール（１００ｍｇ，２７９．９６μｍｏｌ，１当量）、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$（７１．５８ｍｇ，５０３．９３μｍｏｌ，５１．１３μＬ，１．８当量）、およびピリジン（３３．２２ｍｇ，４１９．９５μｍｏｌ，３３．９０μＬ，１．５当量）の溶液に、トリフルオロメチルスルホニルトリフルオロメタンスルホネート（１１８．４８ｍｇ，４１９．９５μｍｏｌ，６９．２９μＬ，１．５当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を１Ｎクエン酸（２ｍＬ）および１Ｎ ＮａＨＣＯ$_3$（２ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（１３０ｍｇ、粗製物）を無色油状物として得た。

【１７０８】
工程Ｃ．３－［７－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェ

ニル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
　CH_3CN（１．５ｍＬ）中の［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］トリフルオロメタンスルホネート（１２０ｍｇ、２４５．２７μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４．２４ｍｇ、１９６．２２μｍｏｌ、０．８当量）、K_2CO_3（８４．７５ｍｇ、６１３．１８μｍｏｌ、２．５当量）、およびＫＩ（２０．３６ｍｇ、１２２．６４μｍｏｌ、０．５当量）の混合物を５０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－［７－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、６０．０μｍｏｌ、収率２４．４％）を無色油状物として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１７０９】
　工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
　３－［７－［４－［３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）フェニル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４０．００ｍｇ、６０．０１μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（５１．４６ｍｇ、８４．０１μｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（８．７４ｍｇ、１２．００μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、６０．０１μＬ、１．５当量）のジオキサン（０．４ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５５．９μｍｏｌ、収率９３．２％）を黄色固体として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１７１０】
　工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
　ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－

ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５５．９６μｍｏｌ、１当量）を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２９．９ｍｇ、２８．２μｍｏｌ、収率５０．４％、純度９５．９％）をオフホワイトの固体として得た。

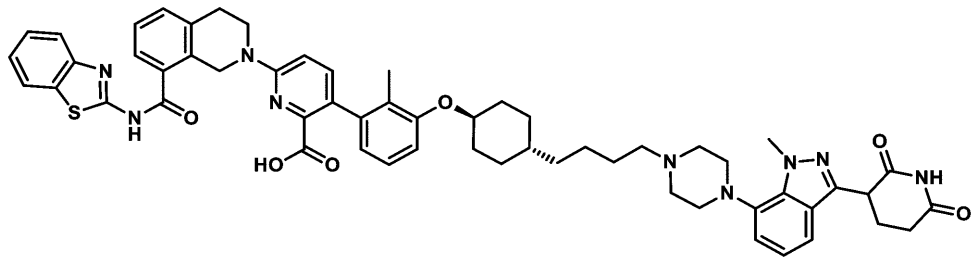
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９７－１２．５０（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．９６－６．７９（ｍ，４Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１５－２．８５（ｍ，８Ｈ），２．８０－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）。

Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝－９６．３１

【１７１１】

実施例１５８．化合物２０４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７１２】

工程Ａ．１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブト－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼンの調製手順

３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（５．５６ｇ、１１．３１ｍｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）の混合物に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１２．２５ｍＬ、１．３当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で１時間添加した。次いで、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（２．８ｇ、９．４２ｍｍｏｌ、１当量）を、混合物にＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で添加した。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を、０℃でＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１００ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いでＨ$_{2}$Ｏ（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル３０／１～１０／１）

によって精製して、１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブト－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼン（３ｇ、６．９ｍｍｏｌ、収率７４．１％）を黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．２１－７．１２（ｍ，５Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２５－５．０６（ｍ，２Ｈ），４．４２－４．３３（ｍ，２Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．３３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２９－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１４（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【１７１３】

工程Ｂ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順

ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）中の１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブト－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼン（２．６ｇ、６．０６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＰｔＯ$_{2}$（１．３７ｇ、６．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_{2}$でパージした。混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下で４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（１ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率４８．３％）を黄色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．０６－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．５８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，２Ｈ）

【１７１４】

工程Ｃ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（３７１．９２ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、２５６．５０ｕＬ、２当量）の溶液に、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＭＳＯ（４５７．８６ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、４５７．８６ｕＬ、４当量）の溶液にＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（８８９．５０ｍｇ、８．７９ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で２時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル１００／１～１５／１）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（４００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率８０．４％）を黄色の油状物として得た。

【１７１５】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（４００ｍｇ、６５３．０１μｍｏｌ、１当量）、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（２４３．７０ｍｇ、７１８．３１μｍｏｌ、１．１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（４７．５６ｍｇ、６５．３０μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（２７０．７５ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、３当量）の、ジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージし、次いでN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル２０／１～２／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１６１．０μｍｏｌ、収率２４．６％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７１６】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペラジン－２，６－ジオン（５２．７４ｍｇ、１６１．０９μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（８５．３５ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、３当量）、ＡｃＯＨ（１６．１２ｍｇ、２６８．４８μｍｏｌ、１５．３５μＬ、２当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１３．６μｍｏｌ、収率８４．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７１７】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロ

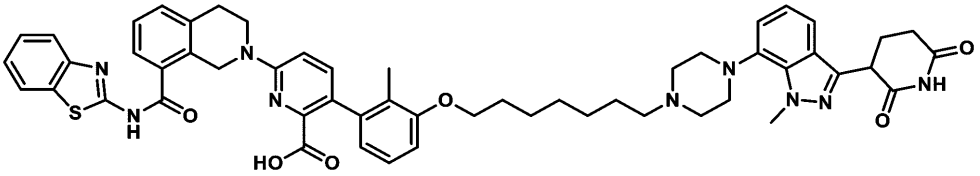
ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２０ｍｇ、１１３．６０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１８．８９当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５２．３ｍｇ、４８．２μｍｏｌ、収率４２．４％、純度９６．４％、ＦＡ）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０１－１２．７１（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．１９（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１８（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５７－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｓ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．１９（ｍ，８Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，２Ｈ）

【１７１８】

実施例１５９．化合物２０６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１７１９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（１００ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ２（ｄｂａ）３（９１５．０１ｍｇ、９９９．２３μｍｏｌ、０．１当量）、ＲｕＰｈｏｓ（９３２．５６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、０．２当量）およびＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（９．７７ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、３当量）を添加し、次いで、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボン酸（５．５８ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、３当量）を混合物に添加した。懸濁液を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$下、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。次いでＨ$_{2}$Ｏ １００ｍＬで希釈し、酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＨ$_{2}$Ｏ ３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～４／１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（５

．６ｇ、８．６ｍｍｏｌ、収率８６．９％、純度９４％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１７２０】
工程Ｂ．４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジル－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（５．６ｇ，９．２５ｍｍｏｌ，１当量）のＥｔＯＨ（５０ｍＬ）およびＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液に、ＡｃＯＨ（５５５．１７ｍｇ，９．２５ｍｍｏｌ，５２８．７３μＬ，１当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（５ｇ，７．１２ｍｍｏｌ，２０％純度，０．７７当量）およびＰｄ／Ｃ（５ｇ，４．６３ｍｍｏｌ，１０％純度，０．５当量）をＮ$_2$雰囲気下で加えた。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$でパージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下で５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（１．３ｇ、粗製物）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１７２１】
工程Ｃ．３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５８４．８０μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、粗製物、ＨＣｌ）を灰色固体として得た。
【１７２２】
工程Ｄ．７－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘプタナールの調製手順
ＤＭＳＯ（８３０．０２ｍｇ、１０．６２ｍｍｏｌ、８３０．０２μＬ、４当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液に、（ＣＯＣｌ）$_2$（６７４．２２ｍｇ、５．３１ｍｍｏｌ、４６４．９８μＬ、２当量）を－７０℃で１時間添加し、添加後、７－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ヘプタン－１－オール（８００ｍｇ、２．６６ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で添加した。反応混合物を－７０℃で１時間撹拌し、Ｅｔ$_3$Ｎ（１．６１ｇ、１５．９４ｍｍｏｌ、２．２２ｍＬ、６当量）を－７０℃で添加し、反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。混合物溶液をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）のＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ　３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０／１）によって精製した。化合物７－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ヘプタナール（６４０ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、収率７２．４％、純度９０％）を黄色油状物として得た。
【１７２３】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（７－オキソペプトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ジオキサン（５ｍＬ）中の７－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ヘプタナール（２０３．５２ｍｇ、６８０．２２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１４１．０２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１．５当量）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（シクロペンチル）ホスファン；ジクロロパラジウム；アイロン（８８．６７ｍｇ、１３６．０４μｍｏｌ、０．２当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カル

ボン酸（５００ｍｇ、８１６．２７μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（７－オキソヘプトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２５０ｍｇ、３２９．１μｍｏｌ、収率４８．３％、純度９２．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１７２４】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－（７－オキソヘプトキシ）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１４１．８７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５５．７３ｍｇ、１７０．２４μｍｏｌ、１．２当量）およびＮＭＭ（４３．０５ｍｇ、４２５．６１μｍｏｌ、４６．７９μＬ、３当量）を加えた。懸濁液を脱気し、N_2でパージし、N_2下、２０℃で３時間撹拌した。次いで、$NaBH_3CN$（２６．７５ｍｇ、４２５．６１μｍｏｌ、３当量）を混合物に添加した。混合物をN_2下２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１７２５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、７８．７２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（８．９８ｍｇ、７８．７２μｍｏｌ、５．８３μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）で希釈した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［７－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ヘプトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２２．８ｍｇ、２１．０μｍｏｌ、収率２６．７％、純度９２．７％、ＦＡ）を淡紅色の固体として得た。

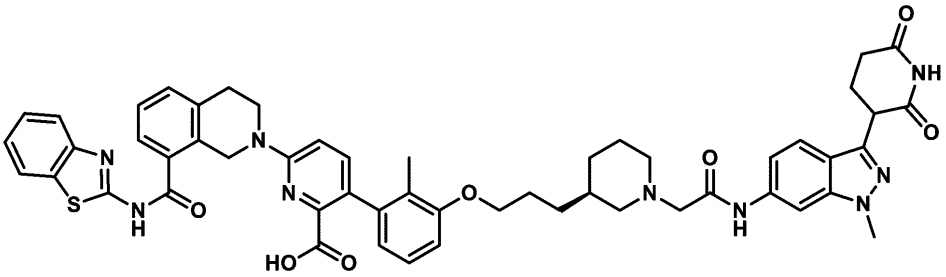
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ

，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，７Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｓ，１Ｈ），２．３３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，４Ｈ）

【１７２６】

実施例１６０．化合物２０７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７２７】

工程Ａ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸（５．００ｇ、２３．２２ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＭＰ（１０．８４ｇ、２５．５５ｍｍｏｌ、７．９１ｍＬ、１．１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、０℃で３時間撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（７０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（７０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（７０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルムピペリジン－１－カルボン酸（４ｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

【１７２８】

工程Ｂ．（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の（Ｓ－ｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルピペリジン－１－カルボン酸（４．００ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＮａＨ（０．９９ｇ、２４．７５ｍｍｏｌ、純度６０％、１．３２当量）を０℃で添加し、混合物を０℃で６０分間撹拌した。エチル２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（８．４１ｇ、３７．５１ｍｍｏｌ、７．４４ｍＬ、２当量）を混合物に添加し、次いで混合物をN_2雰囲気下で２５℃で４８時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキ

シ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．１ｇ、１１．０ｍｍｏｌ、収率５９．１％、純度９９．１％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８４．１［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）δ＝６．８４（ｄｄ，Ｊ＝１６．０，６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８６（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，１Ｈ），２．８８－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１７２９】

工程Ｃ．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＥｔＯＨ（３０ｍＬ）中の（Ｒ，Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸（３．１６ｇ、１１．１５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＰｔＯ$_{2}$（２５３．１３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_{2}$下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）雰囲気下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．１ｇ、７．６ｍｍｏｌ、収率６８．５％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）δ＝４．０９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１４－１．０２（ｍ，１Ｈ）

【１７３０】

工程Ｄ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、３．５０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（１０６．４０ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ、０．８当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で１８時間撹拌した。反応混合物を、０℃で飽和炭酸ナトリウム溶液（０．３ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いでＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、分取ＨＰＬＣ（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３７０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率４２．２％、純度９７．４％）を無色の油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_{3}$Ｃｌ）δ＝４．０１－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．５５－２．４３（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．１５－１．０３（ｍ，１Ｈ）。

ＳＦＣカラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－３ ５０×４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３μｍ；移動相：相ＡはＣＯ$_{2}$、相ＢはＭｅＯＨ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶出：Ａ中のＢ５％～４０％；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５℃。背圧：１００ｂａｒ

【１７３１】

工程Ｅ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）

プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３２０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチルーフェノール（２７０．５５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１．１当量）、および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（３８０．８６ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下で１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを含む）により精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（３００ｍｇ、７２７．５μｍｏｌ、収率５５．３％、純度１００％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．８［Ｍ－１００＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．６２（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．０４（ｍ，６Ｈ）。
【１７３２】
工程Ｆ．（Ｒ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製手順
ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２７０ｍｇ、６５４．７７μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（Ｒ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（２６０ｍｇ、粗製物、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１２（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．０２（ｍ，２Ｈ）
【１７３３】
工程Ｇ．（Ｒ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順
ＣＨ$_{3}$ＣＮ（４ｍＬ）およびＤＭＦ（５ｍＬ）中の（Ｒ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン（２５０ｍｇ、７１６．９４μｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモアセテート（１４３．６８ｍｇ、８６０．３３μｍｏｌ、９５．１５μＬ、１．２当量）、およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４９５．４３ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下で７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを含む）により精製して、（Ｒ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１３０ｍｇ、２８３．１μｍｏｌ、収率３９．４％、純度９６．９％、ＦＡ）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝８．１３（ｓ，２Ｈ），７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），

２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．６７－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．９３－０．８２（ｍ，１Ｈ）

【１７３４】

工程Ｈ．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

（Ｒ）－エチル２－（３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（１２０ｍｇ、３０１．２６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２２１．４４ｍｇ、３６１．５１μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、６０２．５１μＬ、３当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（２１．９４ｍｇ、３０．１３μｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン（３ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製して、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２３３．３μｍｏｌ、収率７７．４％、純度９３．８％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９９－１２．７２（ｍ，１Ｈ），８．０５－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，４Ｈ），３．９３（ｓ，６Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．６７（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．１８－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）

【１７３５】

工程Ｉ．（Ｒ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の（Ｒ－ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１９０ｍｇ、２３６．３２μｍｏｌ、１当量）および$LiOH・H_2O$（４９．５８ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、２５℃で３６時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２８．８μｍｏｌ、収率５

４．５％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１３．２４－１２．５０（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．３７（ｍ，１Ｈ），８．０９－７．９９（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．２９（ｍ，４Ｈ），７．２０－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．５０（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２７－４．８２（ｍ，４Ｈ），４．１１－３．９４（ｍ，６Ｈ），３．９１－３．８３（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，２Ｈ），１．９１－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．８１－１．７６（ｍ，４Ｈ），１．０７（ｓ，９Ｈ）。

【１７３６】
工程Ｊ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１．２ｍＬ）中の（Ｒ－２－（３－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（９０ｍｇ、１１５．９９μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３２．９５ｍｇ、１２７．５９μｍｏｌ、１．１当量）、およびＤＩＥＡ（４４．９７ｍｇ、３４７．９７μｍｏｌ、６０．６１μＬ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（５２．９２ｍｇ、１３９．１９μｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×６）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１１０ｍｇ、粗製物）を淡紅色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

【１７３７】
工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９８．４０μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）

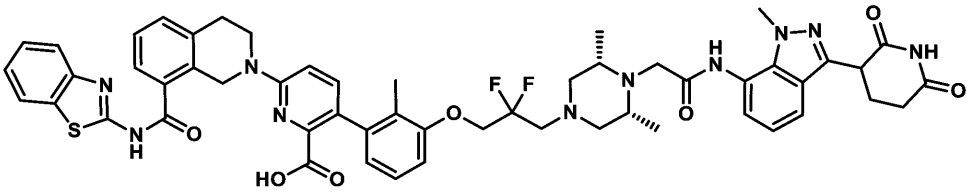
－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－３－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１９．０ｍｇ、１９．８μｍｏｌ、収率２０．１％、純度１００％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，）δ＝１３．１１－１２．３６（ｍ，１Ｈ），１０．９２－１０．８４（ｍ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３１（ｍ，５Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，１Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．５９（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．２１－３．０８（ｍ，４Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，２Ｈ）。

【１７３８】

実施例１６１．化合物２０９ａの調製



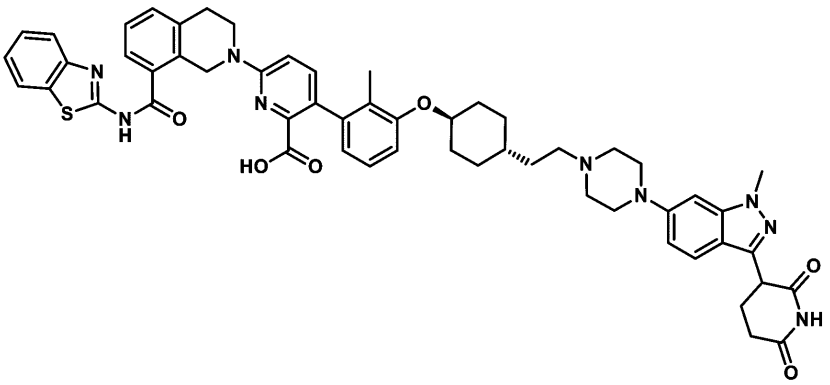
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１７３９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ピリジン（１．０ｍＬ）中の２［（２Ｒ，６Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２，２－ジフルオロ－プロピル］－２，６－ジメチル－ピペラジン－１－イル］酢酸（１００ｍｇ、１１８．９１μｍｏｌ、１．０当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．０７ｍｇ、１７８．３６μｍｏｌ、１．５当量）、およびＥＤＣＩ（３４．１９ｍｇ、１７８．３６μｍｏｌ、１５当量）の溶液を、２５℃で５時間撹拌した。混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、濾過した。濾過ケークを真空下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３５ｍｇ、粗製物）を

白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１７４０】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１２０．２３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。この混合物を濃縮してＤＣＭを除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ，５Ｓ）－４－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－３，５－ジメチル－ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６１．９ｍｇ、５８．１μｍｏｌ、収率４８．３％、純度９６．１％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１３．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．７９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝６．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．３１（ｍ，３Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９４（ｓ，１Ｈ），２．９２－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｓ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，３Ｈ），１．９５（ｓ，１Ｈ），１．９３（ｓ，３Ｈ），１．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，６Ｈ）。
^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０６．４０。
【１７４１】
実施例１６２．化合物２１１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７４２】

工程Ａ．メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸の調製手順

メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシレート（１６ｇ，１０１．１４ｍｍｏｌ，１．０当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２０．８１ｇ，１１１．２６ｍｍｏｌ，１．１当量）のＴｏｌ．（５００ｍＬ）中溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２９．２９ｇ，１２１．３７ｍｍｏｌ，１．２当量）を加えた。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（１２５ｇ、粗製物）を黒色油状物として得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【１７４３】

工程Ｂ．［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノールの調製手順

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のメチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（２８ｇ、３４．２３ｍｍｏｌ、純度４０％、１．０当量）の混合物に、ＬＡＨ（１．３６ｇ、３５．９４ｍｍｏｌ、１．０５当量）を０℃でゆっくり添加し、次いで混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を２．５ｇのNa_2SO_4．$10H_2O$によってクエンチした。溶液を氷水（２５０ｍＬ）にゆっくり注ぎ、１Ｍ　ＨＣｌでｐＨをｐＨ４～５に調整し、ＥｔＯＡｃ６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（１０ｇ、３２．３ｍｍｏｌ、収率４７．２％、純度９６．７％）を褐色油状物として得た。

【１７４４】

工程Ｃ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

ＤＭＳＯ（５．２２ｇ、６６．８４ｍｍｏｌ、５．２２ｍＬ、４当量）のＤＣＭ（２００ｍＬ）溶液に、－７８℃下で$(COCl)_2$（４．２４ｇ、３３．４２ｍｍｏｌ、２．９３ｍＬ、２当量）の混合物を添加し、１時間撹拌した。［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（５ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）を混合物に添加し、１時間撹拌した。ＴＥＡ（１０．１５ｇ、１００．２７ｍｍｏｌ、

１３．９６ｍＬ、６．０当量）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００）ｍＬで希釈し、ＤＣＭ６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で抽出した。［Na_2SO_4］上で乾燥させ、減圧下で濃縮して４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１７ｇ、粗製物）を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【１７４５】

工程Ｄ．１－ブロモ－３－［４－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－ベンゼンの調製手順

メトキシメチル（トリフェニル）ホスホニウム；ブロミド（１．６９ｇ，４．３７ｍｍｏｌ，１．３０当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2．でパージした。混合物を、ＬｉＨＭＤＳ（１　Ｍ，４．３７ｍＬ，１．３０当量）に０℃でゆっくりと加え、２時間撹拌した。次に、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボアルデヒド（１ｇ、３．３６ｍｍｏｌ、１．００当量）を混合物に添加し、２５℃で、N_2雰囲気下で１３時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。組み合わせた有機層をブライン９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2，石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）により精製して、１－ブロモ－３－［４－［（Ｅ）－２－メトキシビニル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－ベンゼン０．６ｇ，１．８ｍｍｏｌ，５４．８％収率）を白色固体として得た。

【１７４６】

工程Ｅ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒドの調製手順

１－ブロモ－３－［４－［Ｅ－２－メトキシビニル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－ベンゼン（０．６ｇ，１．８４ｍｍｏｌ，１当量）、ＨＣｌ（２Ｍ，２．７７ｍＬ，３当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）中の混合物を、８０℃、N_2雰囲気下で１２時間撹拌した。反応混合物を水１０ｍＬで希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒド（０．３ｇ、８８９．７μｍｏｌ、４８．３％収率、９２．３％純度）を無色の油状物として得た。

【１７４７】

工程Ｆ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノールの調製手順

２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒド（２００．００ｍｇ、６４２．６５μｍｏｌ、１．００当量）、$LiAlH_4$（２４．３９ｍｇ、６４２．６５μｍｏｌ、１．００当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、水５ｍＬを添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＳＦＣによって更に分離した。化合物２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノール（６０ｍｇ、１９１．５μｍｏｌ、２９．８％収率）が白色固体として得られた。

^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CH_3OD）δ＝７．０５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．５２（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３３（ｍ，５Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【１７４８】

工程Ｇ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒドの調製手順

二塩化オキサリル（５０．９１ｍｇ、４０１．０７μｍｏｌ、３５．１１μＬ、２当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）中の溶液に、ＤＭＳＯ（６２．６７ｍｇ、８０２．１３μｍｏｌ、６２．６７μＬ、４当量）の混合物を－７０℃下で添加し、１時間撹拌した。２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノール（６２．８１ｍｇ、２００．５３μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、１時間撹拌した。ＴＥＡ（１２１．７５ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１６７．４７μＬ、６当量）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、H_2O（３０ｍＬ×２）で抽出した。Na_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。化合物２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒド（５０ｍｇ、１６０．６６μｍｏｌ、８０．１％収率）が無色油状物として得られた。

【１７４９】

工程Ｈ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］アセトアルデヒド（５０ｍｇ、１６０．６６μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１０８．２５ｍｇ、１７６．７３μｍｏｌ、１．１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（１１．７０ｍｇ、１６．０７μｍｏｌ、０．１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、３２１．３２μＬ、３当量）のジオキサン（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2で２回パージし、次いで、混合物をマイクロ波管でN_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝２：１）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１１７．６μｍｏｌ、７３．２％収率、６４．９％純度）が黄色状固体として得られた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７５０】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．４０ｍｇ、８３．７０μｍｏｌ、１当量）、$NaBH(OAc)_3$（２６．６１ｍｇ、１２５．５４μｍｏｌ、１．５当量）、ＡｃＯＨ（１．０１ｍｇ、１６．７４μｍｏｌ、９．５７ｅ－１μＬ、０．２当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中の混合物を、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、８３．７０μｍｏｌ、１当量）に０℃でゆっくり添加し、混合物をN_2雰囲気下で１時間２５℃で撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４

－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６５ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

【１７５１】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

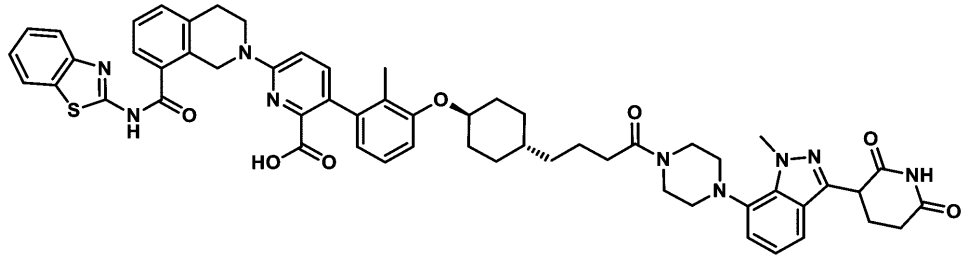
ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６２ｍｇ、６０．３０μｍｏｌ、１当量）のＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の混合物を、$Ｎ_2$雰囲気下、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４．１ｍｇ、２３．８μｍｏｌ、収率３９．５％、純度９５．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ＝１２．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），１２．７６－１２．２８（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，３Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，４Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．２９（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１６（ｍ，４Ｈ），３．０４（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．６２（ｓ，２Ｈ），２．３４（ｓ，２Ｈ），２．２１－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，４Ｈ），１．２４（ｓ，１Ｈ），１．１７（ｓ，２Ｈ）

【１７５２】

実施例１６３．化合物２１４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７５３】
工程Ａ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸の調製手順
ｔ－ＢｕＯＨ（６ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）、H_2O（１ｍＬ）中の４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）、NaH_2PO4（５２９．１１ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）、亜塩素酸ナトリウム（３９８．８５ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ、３当量）、および２－メチルブト－２－エン（６１８．５５ｍｇ、８．８２ｍｍｏｌ、９３４．３６μＬ、６当量）の混合物を、N_2雰囲気下２５℃で１２時間撹拌した。反応物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（８０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル２０／１～８／１）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（４００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、収率７６．５％）を白色の固体として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．９８（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，２Ｈ），４．３０－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，２Ｈ）
【１７５４】
工程Ｂ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６００ｍｇ、９７９．５２μｍｏｌ、１当量）、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（３８２．７９ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１．１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７１．３４ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１７０．７３ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ、６８．８４μＬ、３当量）のジオキサン（６ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール２０／１～１０／１）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（４００ｍｇ、５２５．６μｍｏｌ、収率５３．６％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１７５５】
工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ピリジン（１ｍＬ）中の４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ

］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（１００ｍｇ、１３１．４２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３２．７５ｍｇ、１７０．８４μｍｏｌ、１．３当量）、およびＨＡＴＵ（４７．９７ｍｇ、１２６．１６μｍｏｌ、１．２当量）、および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．６３ｍｇ、１５７．７０ｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５６．０μｍｏｌ、収率４２．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７５６】

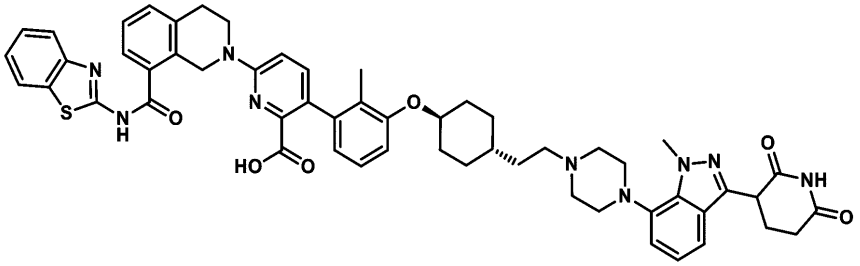
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５６．０６μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、１２０．４７当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１５．３ｍｇ、１４．８μｍｏｌ、収率２６．５％、純度９７．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１２．７２－１２．４５（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．９２（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２８（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．

２０（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ）
【１７５７】
実施例１６４．化合物２１５ａの調製



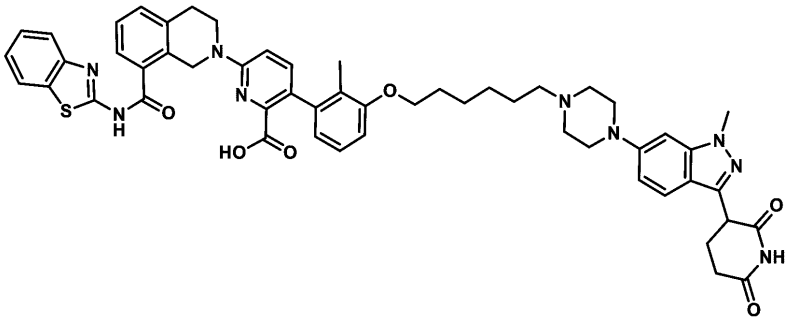
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【１７５８】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．４０ｍｇ、８３．７０μｍｏｌ、１当量）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２６．６１ｍｇ、１２５．５４μｍｏｌ、１．５当量）およびＡｃＯＨ（５．０３ｍｇ、８３．７０μｍｏｌ、４．７９μＬ、０．１当量）の混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（２－オキソエチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、８３．７０μｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、Ｎ$_2$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６２ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋２Ｈ／２］$^+$
【１７５９】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５８．３５μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、Ｎ$_2$雰囲気下で２５℃で

２５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．２ｍｇ、２２．７μｍｏｌ、収率３８．９％、純度９５．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１７６０】

実施例１６５．化合物２２２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７６１】

工程Ａ．メチル６－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ヘキサノエートの調製手順

CH_3CN（２０ｍＬ）中の６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン）－１－オール（２ｍｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（４．４３ｇ、３２．０８ｍｍｏｌ、３当量）およびメチル６－ブロモヘキサノエート（２．４６ｇ、１１．７６ｍｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、酢酸エチル（５０ｍＬ）および（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相を有機層で抽出し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で洗浄した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、メチル６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサノエート（３ｇ、９．５ｍｍｏｌ、収率８９．０％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣ1_3）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６８（ｓ，３Ｈ），２．３６（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，２Ｈ）

【１７６２】

工程Ｂ．６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のメチル６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサノエート（１．５ｇ、４．７６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１８０．６０ｍｇ、４．７６ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、水（０．２ｍＬ）および１５％のＮａＯＨ（０．２ｍＬ）および水（０．６ｍＬ）を添加することによりクエンチした。合わせた混合物をNa_2SO_4で処理し、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン－１－オ

ール（１．２ｇ、４．１ｍｍｏｌ、収率８７．８％）を黄色油状物として得た。６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン－１－オール残渣を分取ＨＰＬＣによって更に精製して、６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン－１－オール（５０１．２８ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率６６．２％、純度９９．３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８８．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．４０（ｍ，４Ｈ），１．３９－１．３０（ｍ，２Ｈ）

【１７６３】

工程Ｄ．６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサナールの調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の二塩化オキサリル（１．０６ｍｇ、８．３６ｍｍｏｌ、７３１．５１μＬ、２当量）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＤＭＳＯ（１．３１ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ、１．３１ｍＬ、４当量）の溶液にＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサン－１－オール（１．２ｇ、４．１８ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２．５４ｇ、２５．０７ｍｍｏｌ、３．４９ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、層を分離した。水相をＤＣＭ６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサナール（１．０ｇ、３．５ｍｍｏｌ、収率８３．９％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．７２－９．６１（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，２Ｈ）

【１７６４】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（６－オキソヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネートの調製手順

１，４－ジオキサン（８ｍＬ）中の６－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）ヘキサナール（４４６．９４ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＫＦ（１．５Ｍ、２．６１ｍＬ、３当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（９５．１１ｍｇ、１３０．６０μｍｏｌ、０．１当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（８００ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、混合物をＤＣＭ６０（３０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，－４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（６－オキソヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（２２０ｍｇ、２８７．８μｍｏｌ、収率２２．０％、純度９０．３％）を黄色の固体として得た。

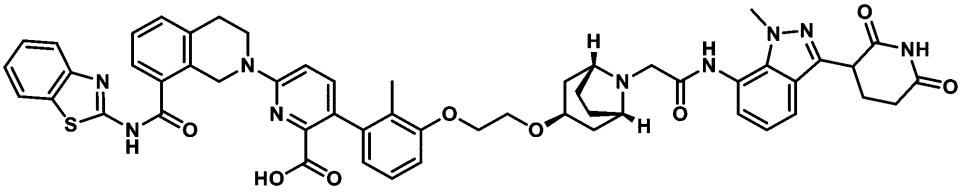
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９１．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１７６５】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（６－オキソヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、１３０．２７μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＮＭＭ（１３．１８ｍｇ、１３０．２７μｍｏｌ、１４．３２μＬ、１当量）および３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．９１ｍｇ、１４３．３０μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。$NaBH_3$（２４．５６ｍｇ、３９０．８２μｍｏｌ、３当量）を混合物に添加し、２５℃で１時間撹拌した。水（５０ｍＬ）を添加し、層を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２５ｍｇ、１２４．７μｍｏｌ、収率９５．７％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１７６６】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１２５ｍｇ、１２４．７２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．４７ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１４．３当量）を添加した。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（６－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３７．０ｍｇ、３８．０μｍｏｌ、収率３０．５％、純度９７．１％）を黄色の固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０２－１２．７３（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．５８－９．３５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１０．

４Ｈｚ，６Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，４Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３４（ｍ，２Ｈ）

【１７６７】

実施例１６６．化合物２２４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７６８】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－［（１Ｒ，５Ｓ）－３－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エトキシ］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル］酢酸（１７０ｍｇ，２１１．４５μｍｏｌ，１．０当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０．０７ｍｇ、２３２．６０μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１０４．５２ｍｇ、２７４．８９μｍｏｌ、１．３当量）およびＤＩＰＥＡ（８１．９８ｍｇ、６３４．３６μｍｏｌ、１１０．４９μＬ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５．０ｍＬ）に添加した。混合物をH_2O（５．０ｍＬ）で２５℃にて３０分間摩砕し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１９１．５μｍｏｌ、収率９０．５％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７６９】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキソ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

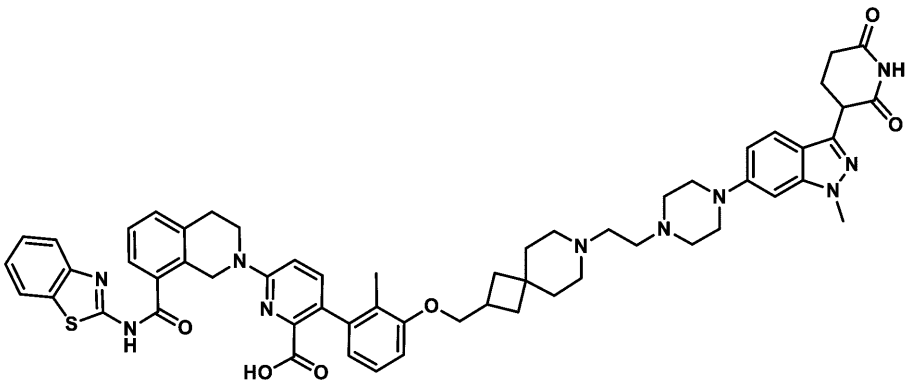
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［［（１Ｒ，５Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル］オキシ］エトキシ］－２－メチル－フェニル－２－カルボン酸（２００ｍｇ、１９１．５３μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。得られた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（（１Ｒ，３ｒ，５Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３１．４ｍｇ、２９．１μｍｏｌ、収率１５．１％、純度９１．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０１－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１２．６９－１２．２１（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），１０．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１３－４．０７（ｍ，５Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．３７（ｓ，１Ｈ），２．２０－２．０４（ｍ，６Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，２Ｈ）。

【１７７０】

実施例１６７．化合物２２５の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７７１】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）

ピペラジン－１－イル）エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

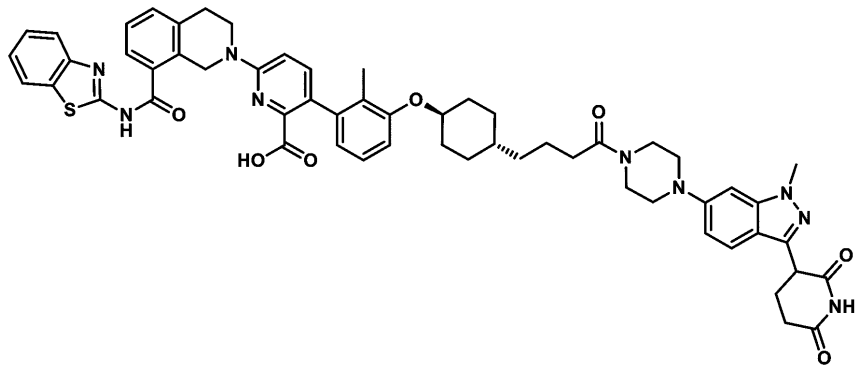
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびイソプロパノール（０．５ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－インダゾール－３－イル）－ピペリジン－２，６－ジオン（２７．４４ｍｇ、８３．８２μｍｏｌ、１．２当量）、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４４．４１ｍｇ、２０９．５４μｍｏｌ、３．０当量）、ＮＭＭ（７．０６ｍｇ、６９．８５μｍｏｌ、７．６８μＬ、１．０当量）の混合物を０℃で５分間撹拌した。次いで、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［［７－（２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル］メトキシ］フェニル］ピロリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、６９．８５μｍｏｌ、１．０当量）を混合物に添加し、これを０℃で３０分間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（７－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２１．１ｍｇ、１９．９μｍｏｌ、収率９．５％、純度９６．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８１（ｍ，４Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８７（ｍ，７Ｈ），３．２１－３．１７（ｍ，６Ｈ），３．０２－３．０（ｍ，４Ｈ），２．６５－２．５４（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．６７－１．５７（ｍ，４Ｈ），１．５０－１．４５（ｍ，２Ｈ）

【１７７２】

実施例１６８．化合物２２７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７７３】

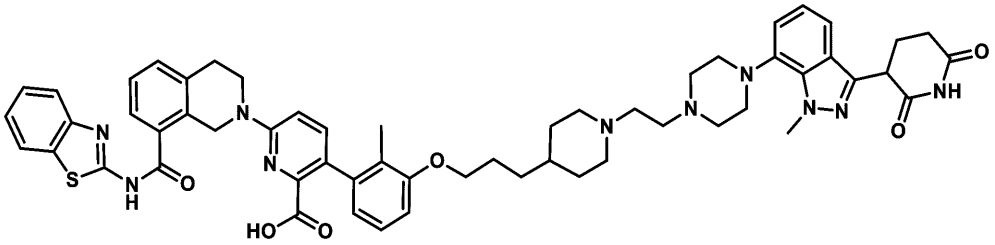
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル

－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ピリジン（１ｍＬ）中の４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（１００ｍｇ、１３１．４２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３２．７５ｍｇ、１７０．８４μｍｏｌ、１．３当量）、および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１．６３ｍｇ、１５７．７０ｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９３．４μｍｏｌ、収率７１．１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１７７４】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９３．４３μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１４４．５６当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．６ｍｇ、２７．２μｍｏｌ、収率２９．１％、純度９６．４％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１２．６９－１２．４３（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８８（ｍ，４Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６３（ｓ，４Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１１－

２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２１（ｍ，６Ｈ），１．１１－１．０１（ｍ，２Ｈ）

【１７７５】

実施例１６９．化合物２３０の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７７６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＣＨ$_3$ＣＮ（４ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）、およびｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１．６４ｇ、５．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（２．２２ｇ、１６．０４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル１／０～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、５．３ｍｍｏｌ、収率９９．７％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝２．４，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，１２Ｈ），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）

【１７７７】

工程Ｂ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジンの調製手順

ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、５．３４ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得て、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．６ｇ、５．１ｍｍｏｌ、収率９６．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝２．４，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，１２Ｈ

），１．１８－１．０８（ｍ，２Ｈ）
【１７７８】
工程Ｃ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジンの調製のための手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．５ｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモ－１，１－ジエトキシ－エタン（９４６．７１ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、７２２．６８μＬ、１当量）のＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．９９ｇ、１４．４１ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（７９７．４６ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、酢酸エチル／ＭｅＯＨ＝１／０～２０／１）によって精製して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（１．７ｇ、３．９ｍｍｏｌ、収率８２．６％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１７７９】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製のための手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン（８００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．１４ｇ、１．８７ｍｍｏｌ、１当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３６．００ｍｇ、１８６．７４μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、３．７３ｍＬ、３当量）のジオキサン（５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１．５ｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率９１．９％、純度９５．５％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．１４－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１２－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．８１－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７２－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．５５（ｍ，９Ｈ），１．２４－１．２０（ｍ，６Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。
【１７８０】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３

，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２，２－ジエトキシエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（２００ｍｇ、２３９．７９μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＣＯＯＨ（１１．５２ｍｇ、２３９．７９μｍｏｌ、２ｍＬ、１．０当量）を添加した。混合物を９０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（１００ｍｇ、粗製物）を黒色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１７８１】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

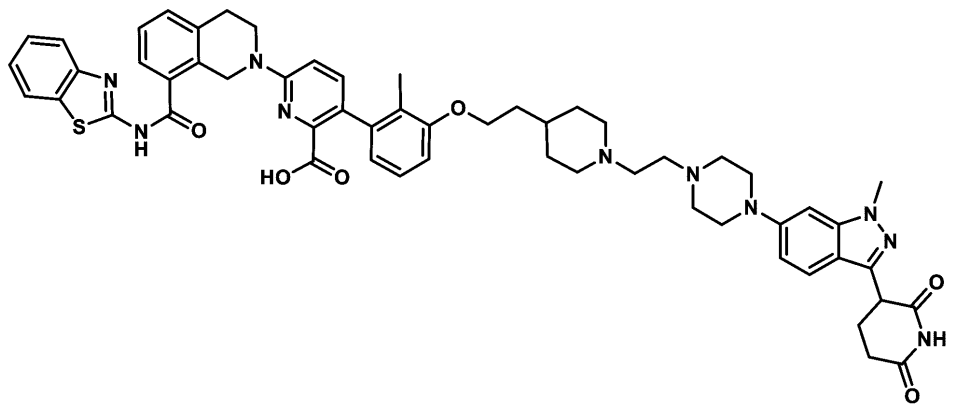
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＩＰＡ（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．５１ｍｇ、１４２．０８μｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（９０．３４ｍｇ、４２６．２３μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（１－（２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（１００ｍｇ、１４２．０８μｍｏｌ、１．０当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１９．３ｍｇ、１６．８μｍｏｌ、収率１１．８％、純度８８．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｓ，３Ｈ），３．９９－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．８７（ｍ，２Ｈ），２．９９－２．９１（ｍ，６Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．５３（ｓ，４Ｈ），２．３４－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２１（ｍ，５Ｈ）。

【１７８２】

実施例１７０．化合物２３２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１７８３】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＩＰＡ（１．５ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７２．６１ｍｇ、２２１．８０μｍｏｌ、０．９当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１５６．６９ｍｇ、７３９．３２μｍｏｌ、３．０当量）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７０ｍｇ、２４６．４４μｍｏｌ、１．０当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に加温し、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭおよびＩＰＡを除去し、ＤＭＦ（３ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１９．３ｍｇ、１７．４μｍｏｌ、収率７．０％、純度９４．２％）を黄色固体として得た。

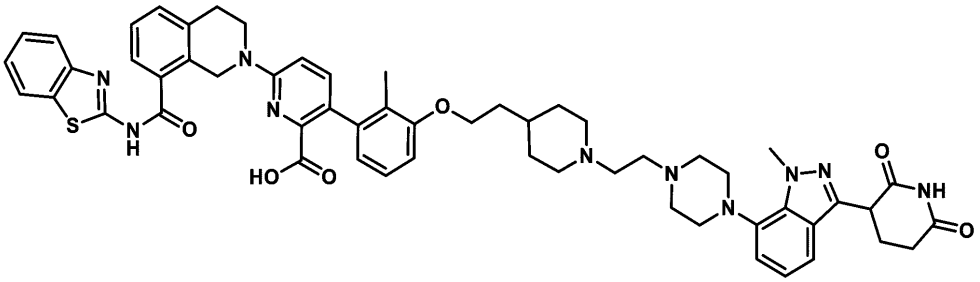
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８５（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．２２－２．１７（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５２（ｍ，７Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５５－

１．４７（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，２Ｈ）

【１７８４】

実施例１７１．化合物２３３の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１７８５】

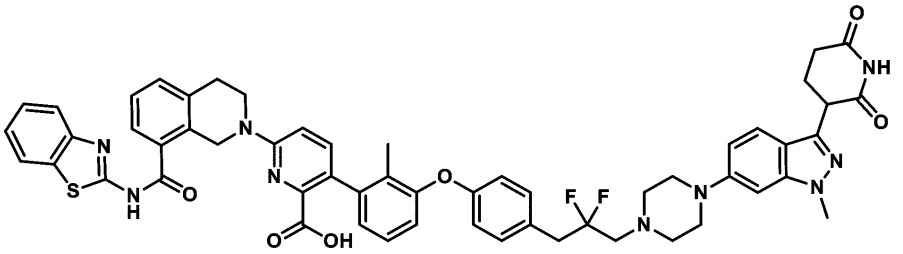
工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＩＰＡ（１．５ｍＬ）中の３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．９８ｍｇ、１４３．５２μｍｏｌ、１．１当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８２．９５ｍｇ、３９１．４１μｍｏｌ、３当量）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（９０ｍｇ、１３０．４７μｍｏｌ、１当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃に加温し、２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭおよびＩＰＡを除去し、ＤＭＦ（２ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１２．５ｍｇ、１１．８μｍｏｌ、収率９．０％、純度９８．３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９９（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，５Ｈ），３．０３－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．５７（ｍ，１０Ｈ），２．３８－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２

５（ｍ，２Ｈ）
【１７８６】
実施例１７２．化合物２３４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロプロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【１７８７】
工程Ａ．３－（６－（４－（３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ＣＨ$_3$ＣＮ（１．５ｍＬ）中の３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（１２０ｍｇ、２４５．２７μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４．２４ｍｇ、１９６．２２μｍｏｌ、０．８当量）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（８４．７５ｍｇ、６１３．１８μｍｏｌ、２．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、Ｎ$_2$雰囲気下、５０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル：石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（６－（４－（３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１２０．０μｍｏｌ、収率４８．９％）を無色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１７８８】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
３－（６－（４－（３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）－２，２－ジフルオロプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１２０．０２μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１０２．９２ｍｇ、１６８．０３μｍｏｌ、１．４当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１７．４８ｍｇ、２４．００μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、１２０．０２μＬ、１．５当量）のジオキサン（０，１ｍＬ）中の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、マイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下

で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０２．５μｍｏｌ、収率８５．４％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７２．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１７８９】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１０ｍｇ、１０２．５９μｍｏｌ、１当量）を２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２，２－ジフルオロ－プロピル］フェノキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３９．５ｍｇ、３７．８μｍｏｌ、収率３６．９％、純度９７．４％）をオフホワイトの固体として得た。

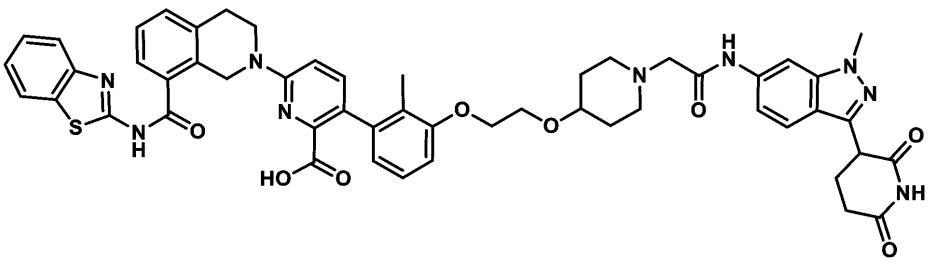
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９８－１２．４７（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２２－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８２（ｍ，６Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．１９（ｍ，６Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７７－２．５４（ｍ，８Ｈ），２．３２－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ）

Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝－９６．２７

【１７９０】

実施例１７３．化合物２３８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－

ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７９１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ピリジン（１．１ｍＬ）中の２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エトキシ）ピペリジン－１－イル）酢酸（１１０ｍｇ、１４１．４０μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４３．８２ｍｇ、１６９．６８μｍｏｌ、１．２当量）の混合物にＥＤＣＩ（４０．６６ｍｇ、２１２．１０μｍｏｌ、１．５当量）を加え、次いで混合物を２５℃で２０時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（３ｍＬ）と酢酸エチル（８ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、飽和ＮａＣｌ水溶液（２ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１６３ｍｇ、粗製物）を赤色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７９２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１５０ｍｇ、１４７．３２μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５４．２１ｍｇ、５５．５μｍｏｌ、収率３７．７％、純度９８．５％）を淡紅色固体として得た。

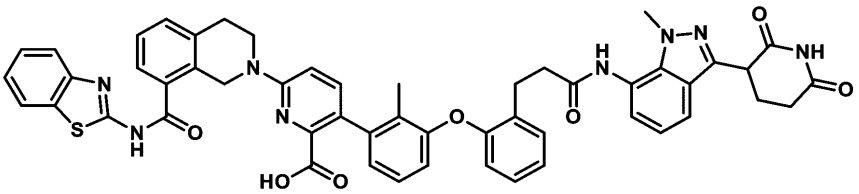
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．１２－１２．５３（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．１３－９．６５（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈ

ｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６３－３．４３（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，５Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，２Ｈ）

【１７９３】

実施例１７４．化合物２４３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７９４】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（９０ｍｇ、１２１．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（７８．５２ｍｇ、２０６．５２μｍｏｌ、１．７当量）、ＤＩＥＡ（４７．１０ｍｇ、３６４．４４μｍｏｌ、６３．４８μＬ、３当量）および３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４．５１ｍｇ、１３３．６３μｍｏｌ、１．１当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応物をH_2O（５ｍＬ）に添加し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１０３ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８１．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１７９５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１０３ｍｇ、１０４．９８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦ

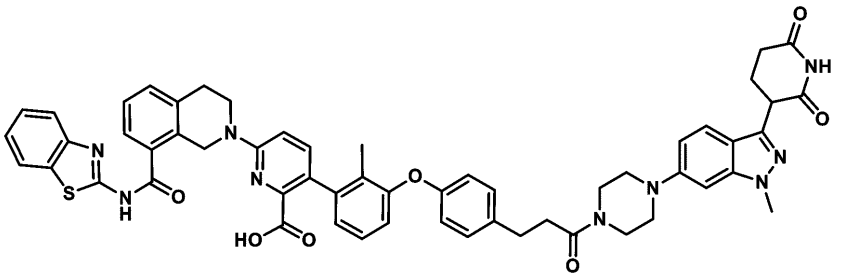
Ａ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、６４．３３当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去し、ＤＭＦ（２ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２６．４ｍｇ、２７．６μｍｏｌ、収率２６．３％、純度９６．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９２５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１２．７９－１２．５６（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．２１－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，４Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，４Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５７（ｓ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９４（ｍ，３Ｈ）

【１７９６】

実施例１７５．化合物２４４の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１７９７】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のメチル３－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパノエート（３００ｍｇ、８５９．０６μｍｏｌ、１当量）およびｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（６３１．４６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１．５Ｍ、８５９．０６μＬ、１．５当量）の混合物に、Ａｄ$_{2}$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$）（１２５．１３ｍｇ、１７１．８１μｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物をＮ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下で８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_{2}$Ｏ（４ｍＬ）と酢酸

エチル（４ｍＬ）との間で分画した。有機相を分離し、ＮａＣｌ水溶液（１ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4，で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２９％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３７７ｍｇ、４６４．４μｍｏｌ、収率５４．０％、純度９３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７５５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７９８】

工程Ｂ．３－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３７７ｍｇ、４９９．４１μｍｏｌ、１当量）、およびＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、１．５０ｍＬ、３当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（４ｍＬ）で希釈し、次いで、混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで３に調整した。次いで混合物を濾過し、濾液を濃縮して、３－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）ピコリン酸（３３３ｍｇ、粗製物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１７９９】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）フェニル）プロパン酸（９０ｍｇ、１２１．４８μｍｏｌ、１当量）、ＨＡＴＵ（６９．２９ｍｇ、１８２．２２μｍｏｌ、１．５当量）、およびＤＩＥＡ（６２．８０ｍｇ、４８５．９２μｍｏｌ、８４．６４μＬ、４当量）の混合物に、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２－オン（４７．７２ｍｇ、１４５．７８μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。次いで、混合物を２５℃で２分間撹拌した。反応混合物に水（５ｍＬ）を加え、得られた混合物を濾過した。濾過ケークをCH_2Cl_2（５ｍＬ）およびCH_3OH（５ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８００】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，

６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

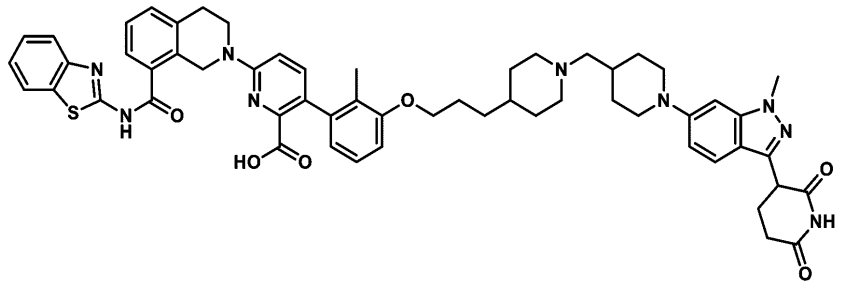
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９５．２２μｍｏｌ、１当量）の混合物を４０℃で６７時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル－３－（３－（４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）フェノキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３９．５ｍｇ、３８．７μｍｏｌ、収率４０．６％、純度９７．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），１２．７４－１２．５７（ｍ，１Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７５（ｍ，３Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．６１（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，４Ｈ），３．１４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８５－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｓ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ）

【１８０１】

実施例１７６．化合物２４７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８０２】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－（４－ピペリジル）プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－

３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣＯＯＨ（１０ｍＬ）の溶液を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－（４－ピペリジル）プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１ｇ、粗製物）を黄色油状物として得て、これを更に精製せずに次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８０３】

工程Ｂ．３－［６－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）中の３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール（８００ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、１３８．２４μｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（５００ｍｇ、３．５６ｍｍｏｌ、２．５８当量）の混合物を脱気し、H_{2}（５０Ｐｓｉ）でパージし、H_{2}（５０Ｐｓｉ）雰囲気下、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に浸漬した。濾液を減圧下で濃縮して、３－［６－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３８０ｍｇ、６７７．１μｍｏｌ、収率４８．９％、純度７１．３％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８０４】

工程Ｃ．１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒドの調製手順

ＨＣＯＯＨ（１ｍＬ）中の３－［６－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、２４９．７１μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を脱気し、N_{2}でパージし、N_{2}雰囲気下、９０℃で２時間撹拌した。残渣を濃縮して、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（５０ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８０５】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（２ｍＬ）およびＩＰＡ（２ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－（４－ピペリジル）プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、１５１．１０μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（６４．２６ｍｇ、１８１．３２μｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で１６時間添加した。添加後、混合物をこの温度撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（９６．０７ｍｇ、４５３．３０μｍｏｌ、３．０当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌し、その後、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキ

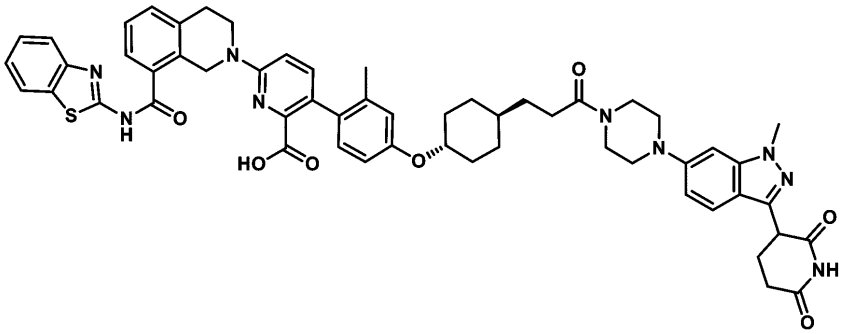
ソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２１．７ｍｇ、２１．１μｍｏｌ、収率１４．０％、純度９７．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０１－８．０１（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８５（ｍ，３Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９２－２．８０（ｍ，４Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．３９－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１９（ｍ，４Ｈ）

【１８０６】

実施例１７７．化合物２５１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１８０７】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸メチルの調製手順

（１ｒ，４ｒ）メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸（２．０ｇ、１２．６４ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むトルエン（２０ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．３３ｇ、１３．７９ｍｍｏｌ、１．２当量）および４－ブロモ－３－メチルフェノール（２．１５ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－メチル４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸（２．４ｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１８０８】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボキシラートメチル（２．４ｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（２５ｍＬ）の溶液に、ＬＡＨ（２７８．３８ｍｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下で０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、H_2O　０．３ｍＬ、１５％ＮａＯＨ　０．３ｍＬおよびH_2O　０．９ｍＬの添加によってクエンチし、合わせた混合物をNa_2SO_4と混合し、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、化合物（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．３ｇ、４．３ｍｍｏｌ、収率５９．２％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【１８０９】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

二塩化オキサリル（１．１０ｇ、８．６９ｍｍｏｌ、７６０．６８μＬ、２当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液を、ＤＭＳＯ（１．３６ｇ、１７．３８ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液にN_2雰囲気下－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．３ｇ、４．３４ｍｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２．６４ｇ、２６．０７ｍｍｏｌ、３．６３ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下で－７０℃で０．５時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１．２ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、収率９２．９％）を黄色油状物として得た。

【１８１０】

工程Ｄ．（Ｅ）－エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレートの調製手順

２－（ジエトキシホスホリル）酢酸エチル（１．８１ｇ、８．０８ｍｍｏｌ、１．６０ｍＬ、２．０当量）を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）の溶液に、ＮａＨ（３３９．１５ｍｇ、８．４８ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、（１ｒ，４ｒ－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１．２ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、これをN_2下、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を、０℃で水（１０ｍＬ）を添加することによりクエンチし、次いで水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１０／１）によって精製して、（Ｅ）－エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレート（１ｇ、２．７ｍｍｏｌ、収率６７．４％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．１６－６．０７（ｍ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ

，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１８１１】

工程Ｅ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エチルプロパノエートの調製手順

（Ｅ）－エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレート（１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、PtO_2（６１．８３ｍｇ、２７２．２７μｍｏｌ、０．１当量）をH_2雰囲気下（１５ｐｓｉ）で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、濾過ケークを得、これを少量のＥｔＯＨですすいだ。フィルターリカーを回収し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エチルプロパノエート（７００ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率６５．２％、純度９３．７％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．００（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，５Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【１８１２】

工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（３３１．７４ｍｇ、４８７．４２μｍｏｌ、純度９０％、１．２当量）の溶液に、エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（１５０ｍｇ、４０６．１８μｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．８１２．３６μＬ、３．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２９．５８ｍｇ、４０．６２μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３ーオキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６０ｍｇ、３７１．６μｍｏｌ、収率９１．４％、純度８０％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８１３】

工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸の調製手順

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１

Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－エトキシ－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（３６０ｍｇ、３７１．６３μｍｏｌ、純度８０％、１．０当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（４６．７８ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣にH_2O（５ｍＬ）を添加した。混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌ溶液で４に調整した。得られた反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（３００ｍｇ、３１３．２μｍｏｌ、収率８４．３％、純度７８％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８１４】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ピリジン（１ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（１００ｍｇ、１３３．８８μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（３３．３７ｍｇ、１７４．０５μｍｏｌ、１．３当量）および３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５８．４６ｍｇ、１６０．６６μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～０／１、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８５．２μｍｏｌ、収率６３．６％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８１５】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（９０ｍｇ、８５．２０μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１５８．５１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－

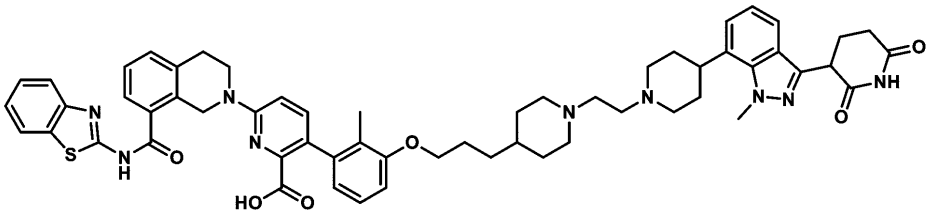
２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．３４ｍｇ、１８．６μｍｏｌ、収率２１．８％、純度９１．６％）をオフホワイト固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），１２．７０－１２．４８（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９１－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．６３（ｓ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．１５－１．０４（ｍ，２Ｈ）

【１８１６】

実施例１７８．化合物２５６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８１７】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、２３９．７９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）の溶液を、１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、粗製物）を黒色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１８１８】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

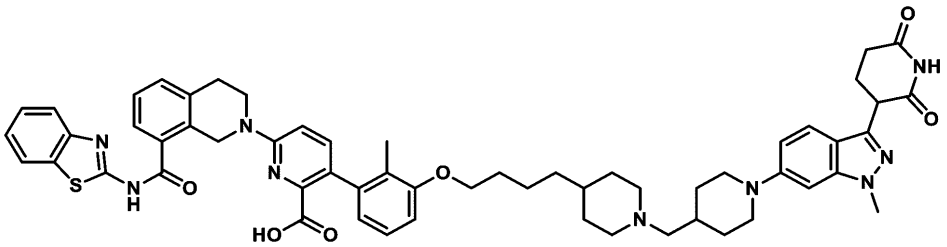
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７３．７４ｍｇ、３４７．９２μｍｏｌ、３．０当量）および３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３７．８５ｍｇ、１１５．９７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［３－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８１．６３ｍｇ、１１５．９７μｍｏｌ、１．０当量）を０℃で滴加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７．１ｍｇ、１８．８μｍｏｌ、収率１６．２％、純度９５．３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，５Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．４２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．８９（ｓ，２Ｈ），３．２０－３．０９（ｍ，６Ｈ），２．９９（ｓ，２Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．７１－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．４４（ｓ，２Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８３（ｍ，５Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．３７（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ）。

【１８１９】

実施例１７９．化合物２５７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８２０】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

トルエン（８ｍＬ）中の３－ブロモ－２－メチル－フェノール（６５０ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヒドロキシブチル）ピペリジン－

１－カルボン酸（１．０７ｇ、４．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．２６ｇ、５．２１ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１２０℃で２時間撹拌した。残渣を濃縮し、粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．１ｇ、２．５ｍｍｏｌ、収率７４．２％）を褐色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．２８－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．０２－０．８８（ｍ，２Ｈ）。

【１８２１】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸（５００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（７１８．３０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（８５．４０ｍｇ、１１７．２６μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（４８６．２０ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、３．０当量）を、ジオキサン（６ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管をマイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（３３％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７００ｍｇ、８４１．２μｍｏｌ、収率７１．７％）を褐色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４，１４．１Ｈｚ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｓ，４Ｈ），１．８７（ｓ，２Ｈ），１．３７－１．３６（ｍ，９Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，５Ｈ），１．０７（ｓ，８Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）。

【１８２２】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）ブトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１３０ｍｇ、１５６．２４μｍｏｌ、１．

０当量）の溶液を、９０℃で２時間撹拌した。混合物を濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）ブトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８１ｍｇ、１１９．８μｍｏｌ、収率７６．７％）を褐色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８２３】

工程Ｄ．１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒドの調製手順

ＨＣＯＯＨ（１ｍＬ）中の３－［６－［４－（ジメトキシメチル）－１－ピペリジル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、２４９．７１μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下で９０℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮して、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（７４ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７３．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８２４】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＩＰＡ（０．５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）ブトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１０３．２９ｍｇ、１５２．８４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（６５ｍｇ、１８３．４１μｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で１１時間添加した。混合物をこの温度で撹拌し、次いで$NaBH(OAc)_3$（９７．１８ｍｇ、４５８．５２μｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３７．１ｍｇ、３５．７μｍｏｌ、収率２３．３％、純度９７．４％）をオフホワイトの固体として得た。

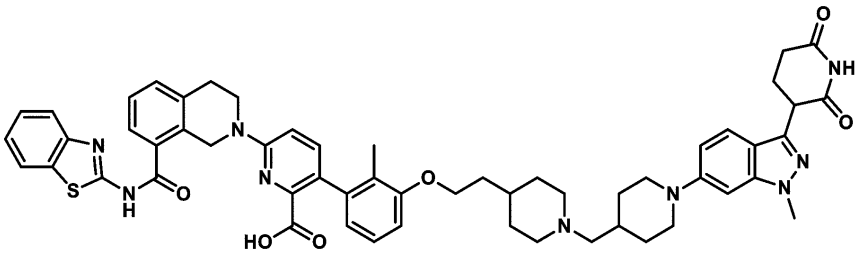
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．８４（ｍ，３Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．７９－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９７－１．８６（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６９（ｍ

，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３１－１．１６（ｍ，６Ｈ）

【１８２５】

実施例１８０．化合物２５８の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８２６】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＣＨ$_3$ＣＮ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモエチル）ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、３．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（７０４．０７ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（１．４２ｇ、１０．２７ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．２ｇ、２．９ｍｍｏｌ、収率８６．９％、純度９８．８％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９８．２［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．１３－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．０３（ｍ，３Ｈ），２．８４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，５Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２２－１．１１（ｍ，２Ｈ）

【１８２７】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製のための手順

ｔｅｒｔ－ブチル４－［２－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）エチル］ピペリジン－１－カルボン酸（１．１８ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（１．８１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（５１６．３１ｍｇ、８．８９ｍｍｏｌ、２０８．１９μＬ、３．０当量）、およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ$_3$（２１５．７４ｍｇ、２９６．２３μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で２時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０

％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．７ｇ、２．０ｍｍｏｌ、収率６９．２％、純度９６．９％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．０４－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｓ，５Ｈ），１．３７（ｓ，９Ｈ），１．１１－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）

【１８２８】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．７ｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１７ｍＬ、３２．２当量）の混合物を、２５℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１．５ｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率８８．５％、純度８５．４％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６４８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１８２９】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

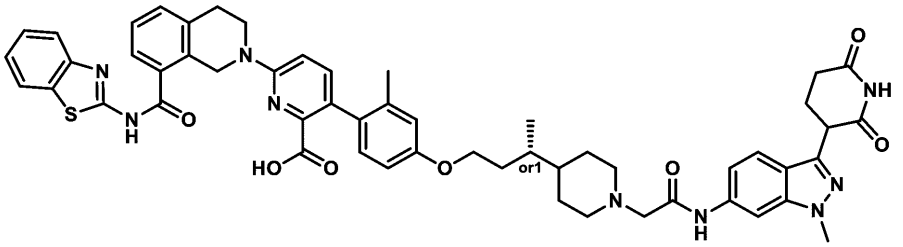
ＤＣＭ（５ｍＬ）およびＩＰＡ（０．５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－（４－ピペリジル）エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、２３１．５６μｍｏｌ、１．０当量）、および１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（８２．０６ｍｇ、２３１．５６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１４７．２３ｍｇ、６９４．６８μｍｏｌ、３．０当量）を０℃で添加した。添加後、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをＤＭＦ（２ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０ｍｇ、３７．６μｍｏｌ、収率１６．２％、純度９７．０％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８６（ｍ，３Ｈ），６．８２－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．２２（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．５７－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．１８（ｍ，４Ｈ）

【１８３０】

実施例１８１．化合物２６６ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１８３１】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

４－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ、１．０当量．）および４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．７６ｇ、９．４０ｍｍｏｌ、１．１当量．）を含むトルエン（２０ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．４８ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．２当量．）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＨＣＯＯＨを含む）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（２．７ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率７２．１％、純度９７．４％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．８９（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ），１．１５－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．

４Ｈｚ，３Ｈ）
【１８３２】
工程Ｂ．ｔｅｒｔブチル４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
化合物４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボキシレート（４３０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、収率３０．５１％、純度９９．３２％）を褐色油状物として、４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８０ｍｇ、８６５．７μｍｏｌ、収率２６．３％、純度９７．１％）を褐色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^{+}$
【１８３３】
工程Ｃ．４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジンの調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（３８０ｍｇ、８９１．２１ｍｍｏｌ、１．０当量．）およびＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、４．５ｍＬ、２０．２当量．）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（３２０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。
【１８３４】
工程Ｄ．エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
CH_3CN（３．５ｍＬ）中の４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（３２０ｍｇ、８８２．１９μｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）およびエチル２－ブロモアセテート（１３２．５９ｍｇ、７９３．９７μｍｏｌ、８７．８１μＬ、０．９当量）の溶液に、K_2CO_3（３６５．７７ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を６０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、油状物を得た。油状物をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル４／１～４／１）によって精製して、エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（２２８ｍｇ、５１９．５μｍｏｌ、収率５８．９％、純度９３．９％）を無色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【１８３５】
工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
エチル２－［４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メ

チル－プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．０当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（６３．４０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２５．５６μＬ、３当量）、およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）を、ジオキサン（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル３／１～１／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６０ｍｇ、１８０．６μｍｏｌ、収率４９．６％、純度９２．４％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０７－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０８（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，４Ｈ），１．３１－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．１９－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【１８３６】

工程Ｆ．２－［４－［（１Ｓ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６０ｍｇ、１９５．５９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１４．０５ｍｇ、５８６．７７μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。得られた残渣をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ｐＨ＝２になるまでＨＣｌ（１Ｍ）で処理し、濾過して濾過ケークを得、これを乾燥させて、２－［４－［（１Ｓ－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（６５ｍｇ、７４．４μｍｏｌ、収率３８．０％、純度９０．５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９６－１２．７６（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，５Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，

Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０８－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４１（ｍ，４Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，１Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，９Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１８３７】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［（１Ｓ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（６０ｍｇ、７５．９５μｍｏｌ、１．０当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（３４．６５ｍｇ、９１．１４μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（２９．４５ｍｇ、２２７．８５μｍｏｌ、３９．６９μＬ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）に添加し、得られた混合物を濾過して濾過ケークを得、これを乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１０６ｍｇ、１０２．９μｍｏｌ、収率１３５．４％）をオフホワイトの固体として得た。

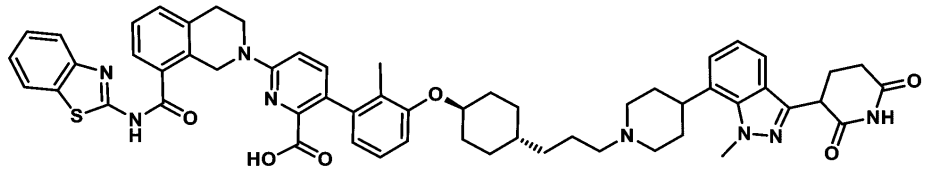
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８５（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），７．２３－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（Ｊ＝２．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６９－１．４３（ｍ，６Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１８３８】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４

－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－１－ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１．０当量）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。得られた残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）で希釈し、分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｓ－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２２．６ｍｇ、純度８９．８％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０４－１２．６７（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９９－９．７５（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２１－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【１８３９】
実施例１８２．化合物２７０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【１８４０】
工程Ａ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オールの調製手順
エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（６００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、

ＬｉＡｌＨ$_4$（５５．５０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、０．９当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（０．０５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．０５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、収率９４．０％）を白色の固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１４－７．０２（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．０３－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【１８４１】

工程Ｂ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナールの調製手順

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）$_2$（１６７．２３ｍｇ１．４１ｍｍｏｌ、１０１．９７μＬ、２当量）の溶液に、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（２１９．６５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、２１９．６５μＬ、４当量）の溶液をＮ$_2$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（２３０ｍｇ、７０２．８１μｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（４２６．７０ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ、５８６．９４μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_2$雰囲気下で－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４３％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２００ｍｇ、４６７．３μｍｏｌ、収率６６．５％、純度７６％）を白色固体として得た。

【１８４２】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（４１４．３４ｍｇ、６７６．４２μｍｏｌ、１．１当量）、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２００ｍｇ、６１４．９３μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、６１４．９３μＬ、１．５当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ Ｇ$_3$）（１３４．３５ｍｇ、１８４．４８μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$でパージし、マイクロ波下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３００ｍｇ、４１０．４μｍｏｌ、収率６６．７％）を黄色油状物として得た。

【１８４３】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモ

イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、６８．４１μｍｏｌ、１当量）、３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３３．４９ｍｇ、１０２．６１μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で１０時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２９．００ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、２当量）を混合物に添加し、これを２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、５７．６μｍｏｌ、収率８４．２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８４４】

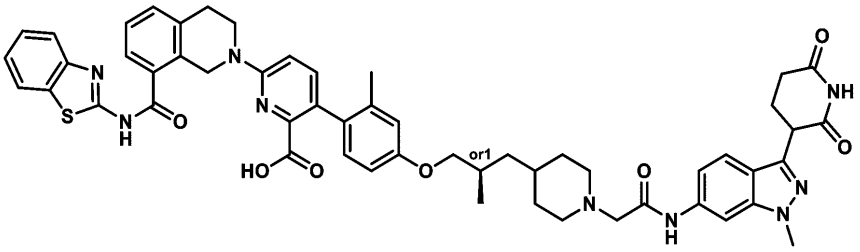
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０．００ｍｇ、４８．０２μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（０．２ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（５．４７ｍｇ、４８．０２μｍｏｌ、３．５６μＬ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２１．９ｍｇ、２１．９μｍｏｌ、収率４５．６％、純度９８．４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．９４－１０．８２（ｍ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３７（Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），７．０７－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９６－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６３－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３５－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．０３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．３７－２．３４（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，３Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．０２（ｍ，２Ｈ）。

【１８４５】
実施例１８３．化合物２７１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１８４６】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
トルエン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．９２ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．２当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．４８ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、混合物をN_2雰囲気下で１２０℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（ＨＣＯＯＨを用いる）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（２．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ、収率７０．８％、純度９９．２％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．０３（ｍ，４Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）。

【１８４７】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順
前の工程から得られたｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸をＳＦＣによって分解して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（１ｇ、２．２８ｍｍｏｌ、収率４０．５８％、純度９７．３９％）を黄色油状物として、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（０

．９ｇ、２．１ｍｍｏｌ、収率３７．２％、純度９９．４％）を黄色油状物として得た。

【１８４８】

工程Ｃ．（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジンの調製手順

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（９００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５２７．６９μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン（７００ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８４９】

工程Ｄ．エチル（Ｒ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）アセテートの調製手順

CH_3CN（４ｍＬ）中のエチル２－ブロモアセテート（１５３．５５ｍｇ、９１９．４８μｍｏｌ、１０１．６９μＬ、１当量）および（Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン（３００．００ｍｇ、９１９．４８μｍｏｌ、１当量）の溶液に、K_2CO_3（３８１．２３ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル（Ｒ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）アセテート（３００ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８５０】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）、エチル（Ｒ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）アセテート（１５０．００ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＫＦ（１．５Ｍ、７２７．５２μＬ、３当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。添加後、混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物をN_2雰囲気下で１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、化合物ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１７０ｍｇ、１８２．３μｍｏｌ、収率５０．１％、純度８７．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．２８（ｍ，５Ｈ），７．００－６．８４（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．２２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ

，２Ｈ），４．１３－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．３８（Ｓ，２Ｈ），３．１８－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．１３－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），１．１５－１．０７（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９８（ｍ，３Ｈ）。

【１８５１】

工程Ｆ．（Ｒ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

ＴＨＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１７０．００ｍｇ、２０７．８２μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（２６．１６ｍｇ、６２３．４５μｍｏｌ、３当量）およびH_2O（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過した。添加後、濾過ケークを酢酸エチルに希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣化合物（Ｒ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１６０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８５２】

工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ピリジン（２ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１６０．００ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．３１ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＥＤＣＩ（５８．２４ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（２ｍＬ）を添加することによりクエンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケークを水（５ｍＬ）で洗浄した。その後、濾過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１６０ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８５３】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－

６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

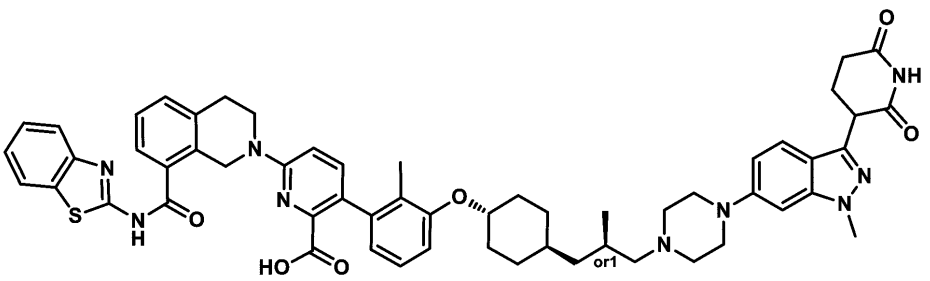
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１６０．００ｍｇ、１５５．３０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、８６．９７当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣（１００ｍｇ、粗製物）を褐色油状物として得、これを分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（７４．６ｍｇ、７０．３μｍｏｌ、収率６８．５％、純度９１．８％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１１－１２．５２（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．４９－９．９６（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．７６－６．６５（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．８８－３．６５（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２３－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．９４（ｍ，３Ｈ）。

【１８５４】

実施例１８４．化合物２８２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１８５５】

工程Ａ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

メチル（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（４０ｇ、４８．９０ｍｍｏｌ、純度４０％、１当量）を含むＴＨＦ（３５０ｍＬ）の混合物に、０℃でＬｉＡｌＨ$_4$（１．９５ｇ、５１．３４ｍｍｏｌ、１．０５当量）をゆっくり添加し、次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をNa_2SO_4．１０H_2O（３ｇ）によってクエンチした。得られた溶液を氷水（３００ｍＬ）にゆっくりと注いだ。得られた混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４～５に調整した。次いで、混合物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（２０．０５ｇ、６７．０ｍｍｏｌ、収率４５．６％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，５Ｈ）

【１８５６】

工程Ｂ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒドの調製手順

ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の（ＣＯＣｌ）$_2$（８．４８ｇ、６６．８４ｍｍｏｌ、５．８５ｍＬ、２当量）の－７８℃の混合物に、ＤＭＳＯ（１０．４５ｇ、１３３．６９ｍｍｏｌ、１０．４５ｍＬ、４当量）を添加した。混合物を０．５時間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（２００ｍＬ）中の（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１０ｇ、３３．４２ｍｍｏｌ、１当量）で処理し、－７８℃で１時間撹拌した。次いで、混合物をＴＥＡ（２０．２９ｇ、２００．５３ｍｍｏｌ、２７．９１ｍＬ、６当量）で処理し、２５℃に加温し、続いてN_2雰囲気下で０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３３．２ｇ、粗製物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６１（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ）

【１８５７】

工程Ｃ．（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮａＨ（１．１３ｇ、２８．２７ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）の混合物を、N_2で３回パージした。混合物に、エチル２－ジエトキシホスホリルプロパノエート（６．４１ｇ、２６．９２ｍｍｏｌ、５．８８ｍＬ、２当量）を０℃でゆっくり添加した。混合物をN_2雰囲気下で２時間撹拌し、０℃で（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（４．００ｇ、１３．４６ｍｍｏｌ、１当量）で処理し、２５℃に加温し、続いてN_2雰囲気下で３時間撹拌した。反応混合物を、０℃下での飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパン－１－オール（１．１ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、収率２１．４３％）を黄色固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１８－７．００（ｍ，３Ｈ），６．５３－６．４６（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０６（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｓ，３Ｈ），１．７２－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｂｒｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１８５８】

工程Ｄ．エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチループロパノエートの調製手順

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のエチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロプ－２－エノエート（１ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、PtO_2（１１９．１１ｍｇ、５２４．５２μｍｏｌ、０．２当量）をH_2雰囲気下（１５ｐｓｉ）で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、少量のケーキを得、これをＥｔＯＨですすいだ。濾液を回収し、それを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル０／１～８０／１）によって精製して、エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパノエート（９５０ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、収率９４．５０％）を黄色油状物として得られた。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．７６（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．０３（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【１８５９】

工程Ｅ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オールの調製手順

ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のエチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチルーフェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチループロパノエート（９５０ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、$LiAlH_4$（９４．０５ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をN_2雰囲下、０℃で２時間撹拌した。H_2O（０．１ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）、およびH_2O（０．３ｍＬ）の添加により反応混合物をクエンチした。合わせた混合物をNa_2SO_4と混合し、次いで濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残

渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール（２８０ｍｇ、８１４．４μｍｏｌ、収率３２．８％、純度９９．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１６－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．０８－０．９６（ｍ，３Ｈ），０．９２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【１８６０】

工程Ｆ．（２Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オールの調製手順

３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール残渣を分取ＨＰＬＣによって分離して、（Ｒ－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパン－１－オール（１００ｍｇ、２９３．０１μｍｏｌ、収率３５．７１％）および（２Ｓ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール（１００ｍｇ、２９３．０１μｍｏｌ、収率３５．７１％）を黄色油状物として得た。

【１８６１】

工程Ｇ．（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナールの調製手順

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（７４．３８ｍｇ、５８６．０３μｍｏｌ、５１．３０μＬ、２当量）の溶液を、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＤＭＳＯ（９１．５７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、９１．５７μＬ、４当量）の溶液にＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（２Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール（１００ｍｇ、２９３．０１μｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１７７．９０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、２４４．７０μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で２時間撹拌した。反応物を水（６０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（９０ｍｇ、２６５．２８μｍｏｌ、収率９０．５３％）を黄色油状物として得た。

【１８６２】

工程Ｈ．３－［６－［４－［（２Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８４．９２ｍｇ、２５９．３８μｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１４９．９３ｍｇ、７０７．４１μｍｏｌ、３当量）、ＡｃＯＨ（２８．３２ｍｇ、４７１．６１μｍｏｌ、２６．９７μＬ、２当量）、および（２Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパナール（８０ｍｇ、２３５．８０μｍｏｌ、１当量）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、３－［６－［４－［（２Ｒ－３－［４

－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６５ｍｇ、９９．９０μｍｏｌ、収率４２．３７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８６３】

工程Ｉ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（２Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－メチル－プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（６０ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ、１当量）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７．１３ｍｇ、９．８０μｍｏｌ、０．１当量）、３－［６－［４－［（２Ｒ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６３．７３ｍｇ、９７．９５μｍｏｌ、１当量）、およびＫＦ（１７．０７ｍｇ、２９３．８６μｍｏｌ、６．８８μＬ、３当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール＝５０／１～２０／１）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（２Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］－２－メチル－プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４７．３３μｍｏｌ、収率４８．３２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１８６４】

工程Ｊ．［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製方法

ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（２Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］－２－メチル－シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、４７．３３μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、１４２．６７当量．）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８

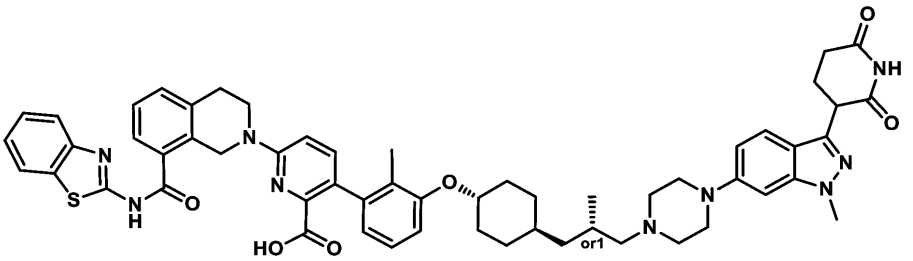
－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１５．２ｍｇ、１４．９μｍｏｌ、収率３１．６％、純度９８．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９１－１２．８０（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８６（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，８Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．２７（ｍ，５Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０５－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．９４－０．８６（ｍ，３Ｈ）

【１８６５】

実施例１８５．化合物２８２ｂの調製



［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１８６６】

工程Ａ．（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナールの調製手順

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の二塩化オキサリル（７４．３８ｍｇ、５８６．０３μｍｍｏｌ、５１．３０μＬ、２当量）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）中のＤＭＳＯ（９１．５８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、９１．５８μＬ、４当量）の溶液を、Ｎ$_{2}$雰囲気下で－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（２Ｓ）－３

－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール（１００ｍｇ、２９３．０１μｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴下した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１７７．９０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、２４４．７０μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液を－７０℃で０．５時間、N_2雰囲気下で撹拌し、その後、水（３０ｍＬ）を添加し、反応物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、（Ｓ－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（８０ｍｇ、粗製）を黄色油状物として得た。

【１８６７】

工程Ｂ．３－（６－（４－（（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９０．０８ｍｇ、２４７．５９μｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１３１．１９ｍｇ、６１８．９８μｍｏｌ、３当量、ＨＣＩ）を添加した。次いで、Ｓ－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（７０ｍｇ、２０６．３３μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、これを０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃で１５時間撹拌した。混合物を濾過し、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーSiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、３－（６－（４－（（Ｓ－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、１０７．５９μｍｏｌ、収率５２．１４％）を黄色固体として得た。

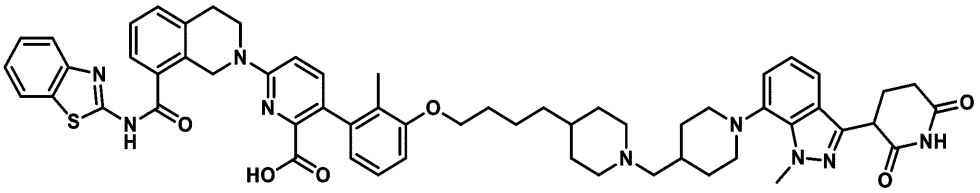
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１８６８】

工程Ｃ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

３－（６－（４－（（Ｓ－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、１０７．５９μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリネート（７９．０８ｍｇ、１２９．１０μｍｏｌ、１．２当量）、H_2O（０．１ｍＬ）、ＫＦ（１８．７５ｍｇ、３２２．７６μｍｏｌ、７．５６μＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（７．８４ｍｇ、１０．７６μｍｏｌ、０．１当量）のジオキサン（１ｍＬ）中の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０ｍｇ、５６．８

０μｍｏｌ、収率５２．８０％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．７［Ｍ＋Ｈ］＋
【１８６９】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６０．００ｍｇ、５６．８０μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１．００ｍＬ、２３７．７８当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製すると、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１９．８７ｍｇ、１８．７８μｍｏｌ、収率３３．０７％、純度９８．９０％、ＦＡ）が黄色固体として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．３［Ｍ＋Ｈ］＋
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１３．０４－１２．７２（ｍ，１Ｈ），１２．６９－１２．３３（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．０５（ｍ，６Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．４４－１．３２（ｍ，４Ｈ），１．０４－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【１８７０】
実施例１８６．化合物２８５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８７１】

工程Ａ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

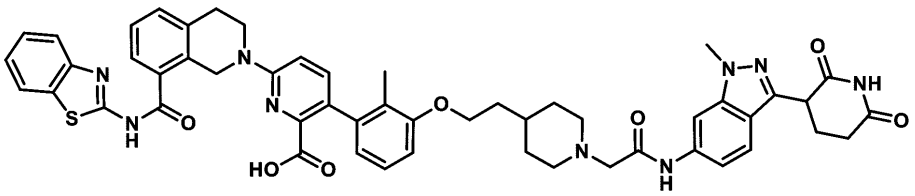
ＤＣＭ（１ｍＬ）およびＩＰＡ（１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－ピペリジル）ブトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５８．２８ｍｇ、２３４．２０μｍｏｌ、１当量）の溶液に、１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－４－カルバルデヒド（８３ｍｇ、２３４．２０μｍｏｌ、１当量）を２５℃で１１時間添加した。混合物をこの温度で撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１４８．９１ｍｇ、７０２．５９μｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［［１－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－４－ピペリジル］メチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２７．７ｍｇ、２６．２μｍｏｌ、収率１１．２％、純度９６．０％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０８．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．２９（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｓ，３Ｈ），３．９７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８８（ｍ，５Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７６－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２１（ｍ，５Ｈ），１．１９－１．０７（ｍ，２Ｈ）。

【１８７２】

実施例１８７．化合物１０６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８７３】

工程Ａ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ニトロ－インダゾールの調製手順

ジオキサン（４５ｍＬ）およびH_2O（４．５ｍＬ）中の（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）ボロン酸（４．５ｇ、１３．４３ｍｍｏｌ、１当量）および３－ヨード－１－メチル－６－ニトロ－インダゾール（４．４８ｇ、１４．７７ｍｍｏｌ、１．１当量）の溶液に、Na_2CO_3（４．２７ｇ、４０．２８ｍｍｏｌ、３当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（９８２．４２ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～５／１）によって精製した。化合物３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ニトロ－インダゾール（３．８ｇ、８．１ｍｍｏｌ、収率６０．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８７４】

工程Ｂ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－アミンの調製手順

ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）およびＴＨＦ（４０ｍＬ）中の３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ニトロ－インダゾール（３．８ｇ、８．１５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（９００ｍｇ、純度１０％）、$Pd(OH)_2$（９００ｍｇ、純度２０％）の混合物を脱気し、H_2でパージし、H_2雰囲気下（５０ｐｓｉ）、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製した。化合物３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－アミン（１．７ｇ、３．８ｍｍｏｌ、収率４７．８％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，４Ｈ），７．３６－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２９（ｍ，４Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４２－６．３７（ｍ，２Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，４Ｈ），５．３２（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ）。

【１８７５】

工程Ｃ．３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

ＴＨＦ（１５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中の３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－アミン（１．７ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、純度１０％）、$Pd(OH)_2$（５００

ｍｇ、純度２０％）および酢酸（２３３．８８ｍｇ、３．８９ｍｍｏｌ、２２２．７４μＬ、１当量）を添加した。混合物を５０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン／メタノール＝１００／１～１０／１）によって精製した。化合物３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ、収率５９．６％）を淡紅色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２５９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．９３（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．０３－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ）。

【１８７６】

工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－［４－［２－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］エチル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１３１．２５μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０．６８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＤＩＥＡ（５０．８９ｍｇ、３９３．７４μｍｏｌ、６８．５８μＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（６４．８７ｍｇ、１７０．６２μｍｏｌ、１．３当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物にH_2O（１０ｍＬ）を添加し、次いで反応混合物を濾過した。残渣をＤＣＭ（１０ｍＬ）で溶解し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$／２

【１８７７】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１０５．７０ｍｇ、１０５．４７μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１２８．０６当量）を添加した。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル

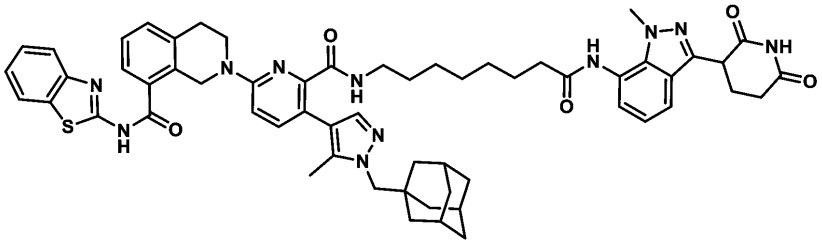
）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２６ｍｇ、２６．１μｍｏｌ、収率２４．７％、純度９５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），９．９６－９．６８（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６８－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．２４－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０６－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１２（ｍ，４Ｈ），２．０８－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．９２（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．２９（ｍ，３Ｈ）。

【１８７８】

実施例１８８．化合物１１４の調製



２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［８－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－８－オキソ－オクチル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド

【１８７９】

工程Ａ．メチル８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタノエートの調製手順

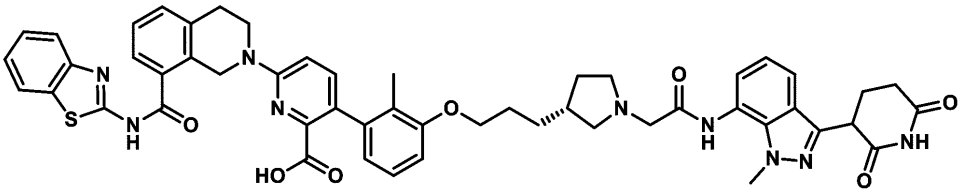
ＤＭＦ（１６ｍＬ）中の３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボン酸（１ｇ、１．５２ｍｍｏｌ、１当量）、メチル８－アミノオクタノエート（６３６．６４ｍｇ、３．０４ｍｍｏｌ、２当量、ＨＣｌ）、およびＨＡＴＵ（６９２．５８ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＤＩＥＡ（５８８．５３ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ、７９３．１７μＬ、３当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×４）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１．５）によって精製した。化合物メチル８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタノエート（７１０ｍｇ、８４６．０μｍ

ｏｌ、収率５５．７％、純度９７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１８８０】
工程Ｂ．８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタン酸の調製手順
ＴＨＦ（９．０ｍＬ）およびH_2O（３．０ｍＬ）中のメチル８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタノエート（７１０ｍｇ、８７２．１９μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（１０９．８０ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下、４０℃で６時間撹拌した。粗生成物を石油エーテルで２５℃で１時間摩砕した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタン酸（５００ｍｇ、５９３．７μｍｏｌ、収率６８．１％、純度９５％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０１－１１．９６（ｍ，１Ｈ），８．０６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２７（ｍ，６Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０２－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．１４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，１０Ｈ），１．４４－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０６（ｍ，６Ｈ）
【１８８１】
工程Ｃ．２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［８－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－８－オキソ－オクチル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミドの調製方法
ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の８－［［３－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］ピリジン－２－カルボニル］アミノ］オクタン酸（４０ｍｇ、５０．００μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５．５０ｍｇ、６０．００μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＰＥＡ（２６ｍｇ、２０１．１７μｍｏｌ、３５．０４μＬ、４．０２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（２２．８１ｍｇ、６０．００μｍｏｌ、１．２当量）を混合物に添加し、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製した。化合物２－［５－［１－（１－アダマンチルメチル）－５－メチル－ピラゾール－４－イル］－６－［［８－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－８－オキソ－オクチル］カルバモイル］－２－ピリジル］－Ｎ－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－８－カルボキサミド（２６．２ｍｇ、２５．２μｍｏｌ、収率５０．４％、純

度１００％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９７－１２．６９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８０（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０３（ｍ，１Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．０４－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３３（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０５（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５６（ｓ，４Ｈ），１．５１（ｓ，３Ｈ），１．３３－１．０６（ｍ，１０Ｈ）

【１８８２】

実施例１８９．化合物２４０ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

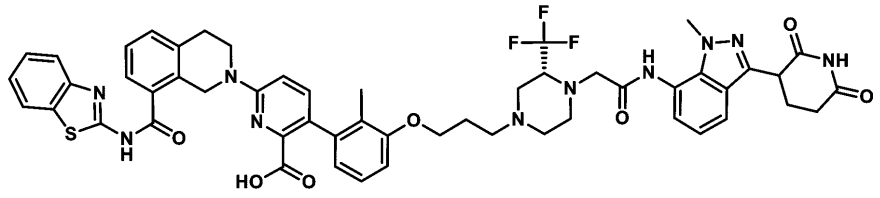
【１８８３】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］ピロリジン－１－イル］酢酸（１２０ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４８．８１ｍｇ、１８８．９９μｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＰＥＡ（６１．０６ｍｇ、４７２．４９μｍｏｌ、８２．３０μＬ、３当量）およびＨＡＴＵ（５９．８８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$でパージし、Ｎ$_{2}$雰囲気下、４０℃で６時間撹拌した。反応混合物を水（３ｍＬ）で処理し、次いで濾過して残渣を得、これを減圧下で乾燥させた。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０ｍｇ、粗製物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１８８４】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１５０．００ｍｇ、１４９．６７μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（３Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］ピロリジン－３－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０．８ｍｇ、３１．８μｍｏｌ、収率２１．２％、純度９７．８％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９０－１２．８２（ｍ，１Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），１０．０２－９．９４（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝１６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．９５（ｍ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．４１（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９６－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４２（ｍ，１Ｈ）。
【１８８５】
実施例１９０．化合物２１８ａの調製



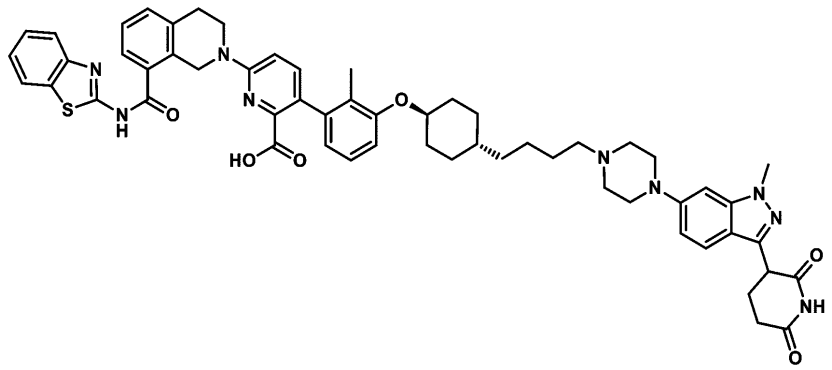
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【１８８６】
工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ

）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（７５ｍｇ、８８．７６μｍｏｌ、１当量）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７．５１ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．２当量）、およびＤＩＥＡ（３４．４２ｍｇ、２６６．２９μｍｏｌ、４６．３８μＬ、３当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（４０．５０ｍｇ、１０６．５２μｍｏｌ、１．２当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×６）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【１８８７】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2でパージし、N_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（３Ｒ）－４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２９．２ｍｇ、２６．６μｍｏｌ、収率２８．９％、純度９３．９％）をオフホワイトの固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０３－１２．３２（ｍ，２Ｈ），１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．７９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９

１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．７９－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９６－１．８５（ｍ，５Ｈ）。

【１８８８】

実施例１９１．化合物１６１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１８８９】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－オキソブチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（８０ｍｇ、１１６．１４μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．０２ｍｇ、１１６．１４μｍｏｌ、１当量）、およびＡｃＯＨ（６．９７ｍｇ、１１６．１４μｍｏｌ、６．６５μＬ，１当量）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７３．８４ｍｇ、３４８．４２μｍｏｌ、３当量）を添加し、次いで混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、粗製物）を黄色固体として得た。それを更に精製することなく次の工程で使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１８９０】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

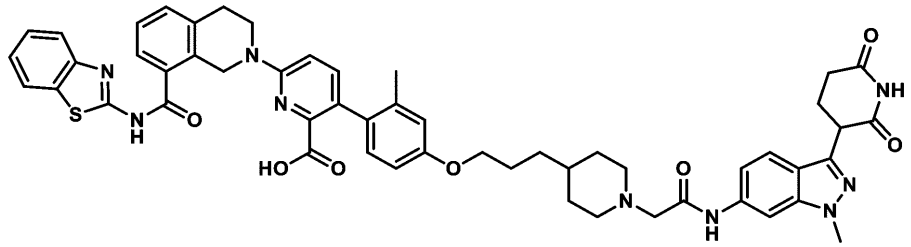
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（１００ｍｇ、９４．６７μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２７．８ｍｇ、２６．０μｍｏｌ、収率２７．５％、純度９３．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．４０（ｍ，６Ｈ），７．１８－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０５－６．９７（ｍ，３Ｈ），６．９２（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｓ，６Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７２－２．６６（ｍ，２Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，４Ｈ），２．２９－２．０５（ｍ，４Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．２９（ｍ，１０Ｈ），１．２０－１．０７（ｍ，２Ｈ）

【１８９１】

実施例１９２．化合物１８４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１８９２】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸の調製手順

ＣＨ$_{3}$ＣＮ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（４．００ｇ、１３．０６ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－３－メチルフェノール（３．６６ｇ、１９．５９ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（５．４２ｇ、３９．１９ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて６０℃で１２時間撹拌した。反応物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチルーフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１

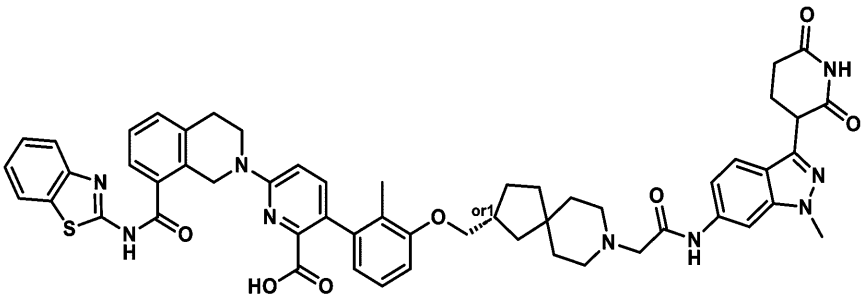
－カルボン酸（６．７ｇ、粗製物）を無色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１２．２［Ｍ＋Ｈ－１００］$^{+}$。
【１８９３】
工程Ｂ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジンの調製手順
ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（６．７ｇ、１６．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％ジクロロメタン：メタノールエーテルの溶離液）により精製して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（２．５ｇ、８．０ｍｍｏｌ、収率４９．２％）を白色固体として得た。
【１８９４】
工程Ｃ．エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］アセテートの調製手順
CH_3CN（６０ｍＬ）中の４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（２．５ｇ、７．１７ｍｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）、エチル２－ブロモアセテート（１．２０ｇ、７．１７ｍｍｏｌ、７９２．９１μＬ、１当量）、K_2CO_3（９９０．８８ｍｇ、７．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＫＩ（２３８．０２ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、０．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（２．３ｇ、５．７ｍｍｏｌ、収率７９．９％、純度９９．３％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１８９５】
工程Ｄ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ジオキサン（２０ｍＬ）中のエチル２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］アセテート（２．３ｇ、５．７７ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（３．１８ｇ、５．２０ｍｍｏｌ、０．９当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、１１．５５ｍＬ、３．０当量）およびＡｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ３（８４１．０１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、０．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下で８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５９％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３．２ｇ、３．９ｍｍｏｌ、収率６８．９％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１８９６】
工程Ｅ．２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３．２ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（１Ｍ、１１．９４ｍＬ、３．０当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、ＨＣｌ（１Ｍ）を残渣に添加して、ｐＨを４～５に調整した。白色沈殿物が形成され、固体を濾過によって回収し、乾燥させて、２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（２．６ｇ、３．２ｍｍｏｌ、収率８２．７％、純度９８．３％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１８９７】
工程Ｆ．ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネートの調製手順
２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（５０ｍｇ、６４μｍｏｌ、１当量）をＤＣＭ（５ｍＬ）に溶解した。混合物に、ＨＡＴＵ（２７ｍｇ、７１μｍｏｌ、１．１当量）、続いて３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、７７μｍｏｌ、１．２当量）およびＤＩＥＡ（２５ｍｇ、３４μＬ、０．１９ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。次いで、混合物を２５℃で一晩撹拌した。溶媒を除去した。得られた残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。
【１８９８】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリネート（６５ｍｇ、６４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応混合物を２５℃で一晩撹拌した。次いで溶媒を除去し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３２ｍｇ、３３μｍｏｌ、収率５２％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．４５－１２．８５（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８０（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．４８（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，５Ｈ）

【１８９９】

実施例１９３．化合物２６２ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１９００】

工程Ａ．ｔｅｒｔ－ブチル３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製のための手順

トルエン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（ヒドロキシメチル）－８－アザスピロ［４．５］ノナン－８－カルボン酸（１ｇ、３．７１ｍｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（５７８．６０ｍｇ、３．０９ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．４９ｇ、６．１９ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下で１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を濃縮してトルエンを除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（１．１ｇ、２．３ｍｍｏｌ、収率７４．６％、純度９２％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４３－３．３３（ｍ，４Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，６Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３０－１．１９（ｍ，２Ｈ）

【１９０１】
工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の調製のための手順
ｔｅｒｔ－ブチル３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸の立体異性体をＳＦＣによって分離して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（ピーク１）（４００ｍｇ、９１２．４１μｍｏｌ、収率３６．３６％）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸（ピーク２）（３００ｍｇ、６８４．３μｍｏｌ、収率２７．２％）を白色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１７－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，３Ｈ），１．３８（ｓ，１３Ｈ），１．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１２．４Ｈｚ，１Ｈ）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３１－３．２６（ｍ，４Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，３Ｈ），１．４１－１．３４（ｍ，１３Ｈ），１．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１２．８Ｈｚ，１Ｈ）
【１９０２】
工程Ｃ．（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製のための手順
ＨＣｌ／ジオキサン（１．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、６８４．３１μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン（２６０ｍｇ、粗製物）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３７．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１９０３】
工程Ｄ．２－［（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸エチルの調製手順
（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン（２６０ｍｇ、６９３．８１μｍｏｌ、１当量ＨＣｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（１０４．２８ｍｇ、６２４．４３μｍｏｌ、６９．０６ｕＬ、０．９当量．）、ＫＩ（１１．５２ｍｇ、６９．３８μｍｏｌ、０．１当量）、および$K_{2}CO_{3}$（２８７．６７ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、３当量）の$CH_{3}CN$（２．６ｍＬ）中の混合物を６０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、エチル２－［（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］アセテート（２２０ｍｇ、５０８．０μｍｏｌ、収率７３．２％、純度９８％）を無色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_{3}$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８９－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ

，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，４Ｈ），２．４９（ｓ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．９１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，７Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ）

【１９０４】

工程Ｅ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

エチル２－［（３Ｒ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－ｙｌ］アセテート（１２０ｍｇ、２８２．７７μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸（２０７．８５ｍｇ、３３９．３３μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（２０．５９ｍｇ、２８．２８μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（４９．２９Ｍ、８４８．３２μｍｏＬ、１９．８７ｕＬ、３当量）を、１，４－ジオキサン（２．３ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管へ取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％のジクロロメタン：メタノールの溶離液）によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２６０ｍｇ、粗製物）を黄色油状物として得た。

【１９０５】

工程Ｆ．２－［（３Ｒ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸の調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２６０ｍｇ、３１３．２４μｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（６５．７２ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（６ｍＬ）で処理し、希ＨＣｌ（１Ｍ）を徐々に加えることによってそのｐＨを３に調整した。得られた混合物を濾過して、２－［（３Ｒ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸（１７０ｍｇ、１６５．１μｍｏｌ、収率５２．７％、純度７７．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９０６】

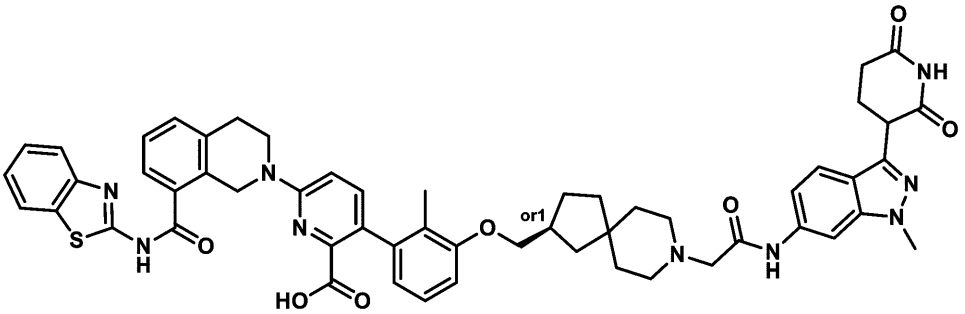
工程Ｇ．ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３

－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
ＤＭＦ（１．７ｍＬ）中の２－［（３Ｒ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸（１７０ｍｇ、２１１．９７μｍｏｌ、１当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６５．７０ｍｇ、２５４．３７μｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、ＨＡＴＵ（１２０．９０ｍｇ、３１７．９６μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（８２．１９ｍｇ、６３５．９２μｍｏｌ、１１０．７６μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈイソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７０ｍｇ、１１７．４μｍｏｌ、収率５５．４％、純度７２％）を淡紅色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．９［１／２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１９０７】
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製のための手順
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４，５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７０．００ｍｇ、１６３．１１μｍｏｌ、１当量）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製すると、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３６．２ｍｇ、３４．４μｍｏｌ、収率２１．１％、純度９３．９％）がオフホワイト固体として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８７－９．８０（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４

９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝７．６，１０．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，４Ｈ），３．９１－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．１３（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７４－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｓ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，７Ｈ），１．２６－１．２０（ｍ，１Ｈ）

【１９０８】

実施例１９４．化合物２６２ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１９０９】

工程Ａ．（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製手順

（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、９１２．４１μｍｏｌ、１当量）のＨＣｌ／ジオキサン溶液（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン（３２０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１９１０】

工程Ｂ．２－［（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸エチルの調製手順

（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン（３２０ｍｇ、８５３．９２μｍｏｌ、１当量ＨＣｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（１２８．３４ｍｇ、７６８．５３μｍｏｌ、８５．００μＬ、０．９当量）、ＫＩ（１４．１８ｍｇ、８５．３９μｍｏｌ、０．１当量）、およびK_2CO_3（３５４．０５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を含むCH_3CN（３．２ｍＬ）を６０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッ

シュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、２－［（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸エチル（２３０ｍｇ、５３６．６μｍｏｌ、収率６２．８％、純度９９％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．４３（ｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，４Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，７Ｈ），１．２０－１．１４（ｍ，４Ｈ）

【１９１１】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（３Ｓ）－３－［（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸エチル（２３０ｍｇ、５４１．９８μｍｏｌ、１当量．）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９８．３８ｍｇ、６５０．３７μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（３９．４７ｍｇ、５４．２０μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（９４．４６ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、３８．０９μＬ、３当量）とを、１，４－ジオキサン（２．３ｍＬ）および$Ｈ_{2}Ｏ$（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管を、マイクロ波下で１時間１００℃で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％ジクロロメタン：メタノール溶離液）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８０ｍｇ、４１４．６μｍｏｌ、収率７６．５％、純度７１．７％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１９１２】

工程Ｄ．２－［（３Ｓ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００．００ｍｇ、２４０．９５μｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）および$Ｈ_{2}Ｏ$（０．３ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・$Ｈ_{2}Ｏ$（５０．５６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（６ｍＬ）で処理した。希ＨＣｌを徐々に添加することによってｐＨを約３に調整した。混合物を濾過して、２－［（３Ｓ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２

－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸（１００ｍｇ、８９．８μｍｏｌ、収率３７．２％、純度７２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１９１３】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３８．６５ｍｇ、１４９．６３μｍｏｌ、１．２当量）、２－［（３Ｓ）－３－［［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］メチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸（１００．００ｍｇ、１２４．６９μｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（７１．１２ｍｇ、１８７．０４μｍｏｌ、１．５当量）およびＤＩＥＡ（４８．３５ｍｇ、３７４．０８μｍｏｌ、６５．１６μＬ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ、８９．３μｍｏｌ、収率７１．６％、純度５８．２％）を淡紅色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．９［１／２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１９１４】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０．００ｍｇ、１５３．５１μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］メトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイ

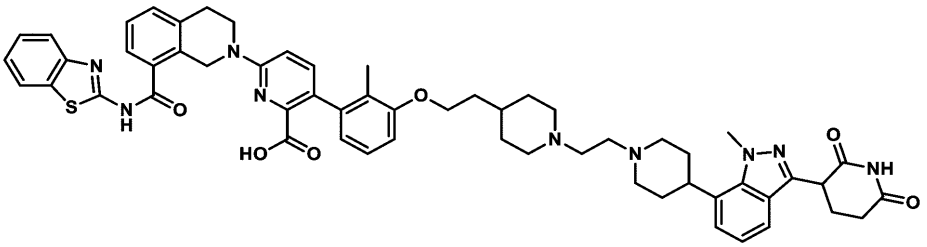
ソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２０．９ｍｇ、２０．５μｍｏｌ、収率１３．３％、純度９６．８％）を灰白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９３．９［１／２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８７（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，４Ｈ），３．９１－３．８４（ｍ，３Ｈ），３．１７（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．５５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４５（ｍ，７Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）

【１９１５】

実施例１９５．化合物２４９の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１９１６】

工程Ａ．４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ジオキサン（３０ｍＬ）中の７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（３．０ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３、６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８５ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰＰｄＧ$_{3}$（４３６．６３ｍｇ、５９９．５４μｍｏｌ、０．１当量）およびＫ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（３．８２ｇ、１７．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。反応物をＨ$_{2}$Ｏ（１２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出した。有機相をブライン（１００ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、３．

８ｍｍｏｌ、収率６３．６％、純度９５．０％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６０３．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄｄ，Ｊ＝０．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２９（ｍ，８Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝０．８，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．７９（ｓ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．１１－４．０２（ｍ，７Ｈ），３．６３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ）。
【１９１７】
工程Ｂ．４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、３．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、純度１０％、１．０当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_{2}$（２．０ｇ、２．８５ｍｍｏｌ、純度２０％）およびＡｃＯＨ（７１７．３７ｍｇ、１１．９５ｍｍｏｌ、６８３．２１μＬ、３．０当量）の混合物を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１５ｍＬ）を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＨ$_{2}$（１５Ｐｓｉ）雰囲気下、２５℃で１６時間撹拌した。混合物溶液を濾過し、減圧下で濃縮して、４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、粗生成物）を深紅色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【１９１８】
工程Ｃ．３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）中の４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．６ｇ、３．７５ｍｍｏｌ、１．０当量）の溶液に。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過して、３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１．１ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。
【１９１９】
工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－（２，２－ジエトキシエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、７３．１７μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣＯＯＨ（１ｍＬ）の溶液を、８５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＨＣＯＯＨを除去した。残渣をＨ$_{2}$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。次いで、混合物を乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４５ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０８．４［Ｍ＋Ｈ$_{2}$Ｏ＋Ｈ］$^{+}$
【１９２０】
工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３

－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

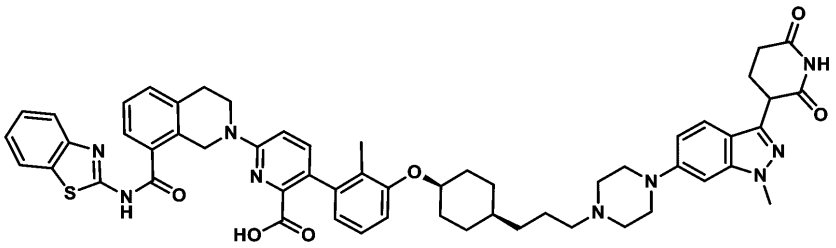
３－［１－メチル－７－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１４．１９ｍｇ、４３．４９μｍｏｌ、１．０当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２７．６５ｍｇ、１３０．４７μｍｏｌ、３．０当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＩＰＡ（０．５ｍＬ）の溶液を０℃で撹拌した。６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［２－［１－（２－オキソエチル）－４－ピペリジル］エトキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、４３．４９μｍｏｌ、１．０当量）を０℃でゆっくり滴加した。添加後、混合物を０℃で１時間撹拌し、２５℃に加温し、２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＤＣＭ（０．５ｍＬ）を除去した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。次いで、反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［２－［１－［２－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］－１－ピペリジル］エチル］－４－ピペリジル］エトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７．３ｍｇ、７．２μｍｏｌ、収率１６．７％、純度９９．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．５［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．９２－１０．８６（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．２８（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９４－６．８７（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０８－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０９－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８７－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．５５－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，２Ｈ）

【１９２１】

実施例１９６．化合物１４８ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１９２２】

工程Ａ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパ

ナールの調製手順
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＤＭＳＯ（９５．５０ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、９５．５０μＬ、４当量）の溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、－７０℃でＤＣＭ（１ｍＬ）中の二塩化オキサリル（７７．５７ｍｇ、６１１．１４μｍｏｌ、５３．５０μＬ、２当量）の溶液に滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（１００ｍｇ、３０５．５７μｍｏｌ、１当量）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１８５．５２ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、２５５．１９μＬ、６当量）をこの溶液に添加した。溶液を$Ｎ_2$雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を２５℃で$Ｈ_2Ｏ$（１５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を$Ｎａ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１９２３】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（１００ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８８．３４ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（５３．５９ｍｇ、９２２．４０μｍｏｌ、２１．６１μＬ、３当量）、およびＡｄ２ｎＢｕＰＰｄＧ３（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３）（２２．３９ｍｇ、３０．７５μｍｏｌ、０．１当量）をジオキサン（１ｍＬ）および$Ｈ_2Ｏ$（０．１ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管をマイクロ波下、１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％ジクロロメタン／メタノールエーテルの溶離液）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１３８．３μｍｏｌ、収率４４．９％、純度９１．９％）を黄色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９２４】
工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１５０．５０μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０．２３ｍｇ、１６５．５５μｍｏｌ、１．１当量ＨＣｌ）を含むＤＣＭ（１．１ｍＬ）の溶液に、ＡｃＯＨ（９０３．７６ｕｇ、１５．０５μｍｏｌ、０．８６１μＬ、０．１当量）を加えた。混合

物を２５℃で１５．５時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９５．６９ｍｇ、４５１．４９μｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ジクロロメタン／メタノールの溶離液）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、７７．５μｍｏｌ、収率５１．５％、純度７３．５％）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．９［１／２Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【１９２５】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

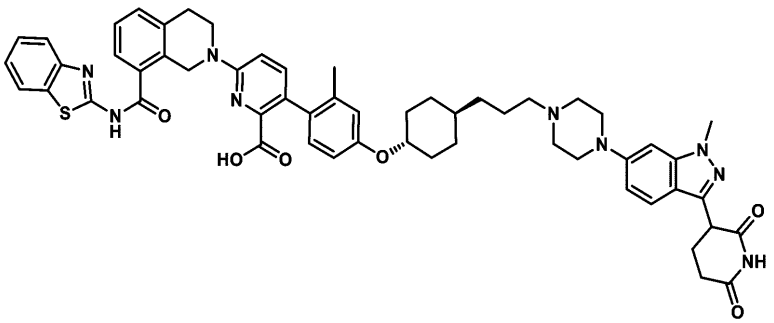
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０５．５４μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（０．６ｍＬ）の溶液に、ＤＣＭ（０．６ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２３．２ｍｇ、２３．０μｍｏｌ、収率２１．８％、純度９７．８％）を灰色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．９０－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｓ，５Ｈ），１．６１－１．４６（ｍ，６Ｈ），１．４０－１．１７（ｍ，６Ｈ）

【１９２６】

実施例１９７．化合物２５４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１９２７】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸メチルの調製手順

（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸メチル（２．０ｇ、１２．６４ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むトルエン（２０ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．３３ｇ、１３．７９ｍｍｏｌ、１．２当量）および４－ブロモ－３－メチルフェノール（２．１５ｇ、１１．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボン酸メチル（２．４ｇ、粗生成物）を黄色の油状物として得た。

【１９２８】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルボキシラートメチル（２．４ｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（２５ｍＬ）の溶液に、$LiAlH_4$（２７８．３８ｍｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（０．３ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．３ｍＬ）およびH_2O（０．９ｍＬ）を加えることによってクエンチした。合わせた混合物をNa_2SO_4と混合し、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、化合物（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．３ｇ、４．３ｍｍｏｌ、収率５９．２％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７５－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【１９２９】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

二塩化オキサリル（１．１０ｇ、８．６９ｍｍｏｌ、７６０．６８μＬ、２当量）を含

むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液を、ＤＭＳＯ（１．３６ｇ、１７．３８ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液にN_2雰囲気下－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．３ｇ、４．３４ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（２．６４ｇ、２６．０７ｍｍｏｌ、３．６３ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて－７０℃で０．５時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水相をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１．２ｇ、４．０ｍｍｏｌ、収率９２．９％）を黄色油状物として得た。

【１９３０】

工程Ｄ．（Ｅ）－エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレートの調製手順

２－（ジエトキシホスホリル）酢酸エチル（１．８１ｇ、８．０８ｍｍｏｌ、１．６０ｍＬ、２．０当量）を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）の溶液に、ＮａＨ（３３９．１５ｍｇ、８．４８ｍｍｏｌ、純度６０％、２．１当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、（１ｒ，４ｒ－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１．２ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、N_2下、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（１０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～１０／１）によって精製して、（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（１ｇ、２．７ｍｍｏｌ、収率６７．４％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．１６－６．０７（ｍ，１Ｈ），５．７４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１４－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１５（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１９３１】

工程Ｅ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エチルプロパノエートの調製手順

（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（１ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、PtO_2（６１．８３ｍｇ、２７２．２７μｍｏｌ、０．１当量）をH_2雰囲気下（１５ｐｓｉ）で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して濾過ケークを得て、ＥｔＯＨですすいだ。濾過ケークを減圧下で乾燥させて残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１０／１）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エチルプロパノエート（７００ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、収率６５．２％、純度９３．７％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．００（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２２（ｍ，５Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【１９３２】

工程Ｆ．３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（５００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（５１．３８ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、Ｈ$_2$Ｏ（０．１ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．１ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）添加することによりクエンチした。合わせた混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$と混合し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（４００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率９０．２％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，）δ＝７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１６（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【１９３３】

工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順

二塩化オキサリル（３１０．２９ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、２１３．９９μＬ、２．０当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液を、ＤＭＳＯ（３８１．９９ｍｇ、４．８９ｍｍｏｌ、３８１．９９μＬ、４．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液にＮ$_2$雰囲気下－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（７４２．１０ｍｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をＮ$_2$雰囲気下にて－７０℃で０．５時間撹拌した。ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２７０ｍｇ、８３０．１μｍｏｌ、収率６７．９％）を黄色油状物として得た。

【１９３４】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ－４－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２７０ｍｇ、８３０．１６μｍｏｌ、１．０当量）を含むジオキサン（５ｍＬ）の溶液に、ＫＦ（１．５Ｍ、１．６６ｍＬ、３．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０８．５１ｍｇ、８３０．１６μｍｏｌ、１．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（６０．４６ｍｇ、８３．０２μｍｏｌ、０．１当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－（８－（ベンゾ

［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、３１４．６μｍｏｌ、収率３７．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１９３５】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５９．７３ｍｇ、１６４．１８μｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８６．９９ｍｇ、４１０．４５μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。次に、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、１．０当量）を０℃で混合物に加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１１５．１μｍｏｌ、収率８４．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１９３６】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１１５．１３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１１７．３１当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４３．４ｍｇ、４３．７μｍｏｌ、収率３７．９％、純度９９．２％）を白色固体として得た。

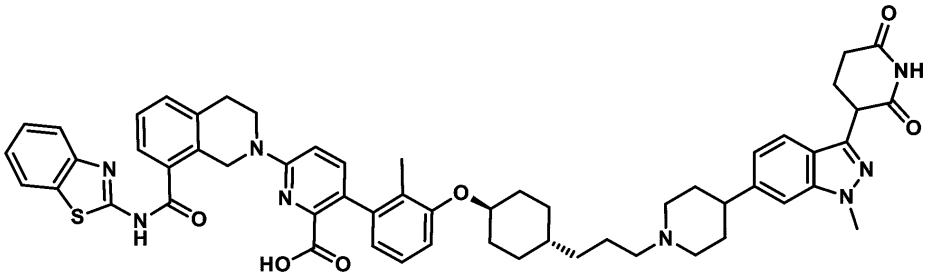
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ）δ＝１２．９２－１２．８２（ｍ，１Ｈ），１２．６７－１２．４６（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．５５－９．４３（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３３（

ｍ，２Ｈ），７．０１－６．９４（ｍ，３Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１－３．１３（ｍ，４Ｈ），３．０９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，２Ｈ）

【１９３７】

実施例１９８．化合物２６９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１９３８】

工程Ａ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オールの調製手順

エチル３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパノエート（６００ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、$LiAlH_4$（５５．５０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、０．９当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（０．０５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．０５ｍＬ）、H_2O（１５ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（５００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ、収率９４．０％）を白色の固体として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１４－７．０２（ｍ，３Ｈ），４．２３－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３６（ｍ，３Ｈ），３．３４－３．３５（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．０６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．０３－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【１９３９】

工程Ｂ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナールの調製手順

$(COCl)_2$（１６７．２３ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１０１．９７μＬ、２当量）を含むＤＣＭ（３０ｍＬ）の溶液を、ＤＭＳＯ（２１９．６５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、２１９．６５μＬ、４当量）を含むＤＣＭ（３０ｍＬ）の溶液に、N_2雰囲気下、－７０

℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（２３０ｍｇ、７０２．８１μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３０ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（４２６．７０ｍｇ、４．２２ｍｍｏｌ、５８６．９４μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４３％酢酸エチル／石油エーテル勾配の溶離液）によって精製して、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２００ｍｇ、４６７．３μｍｏｌ、収率６６．５％、純度７６％）プロパナールを白色固体として得た。

【１９４０】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

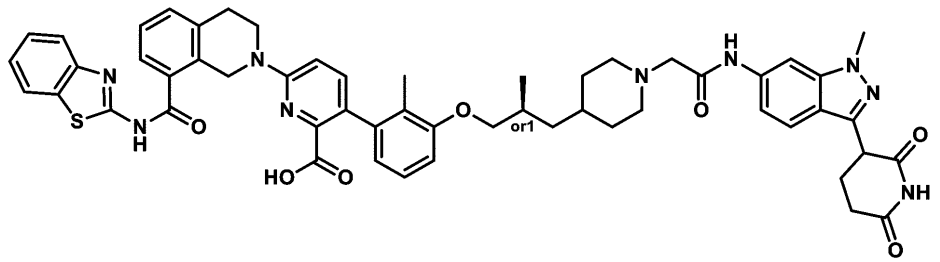
１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１３２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１４．３４ｍｇ、６７６．４２μｍｏｌ、１．１当量）、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２００ｍｇ、６１４．９３μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、６１４．９３μＬ、１．５当量）、および$Ad_2nBuPPdG_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（１３４．３５ｍｇ、１８４．４８μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、４１０．４μｍｏｌ、収率６６．７％）を黄色油状物として得た。

【１９４１】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、６８．４１μｍｏｌ、１当量）および３－［１－メチル－６－（４－ピペリジル）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（３３．４９ｍｇ、１０２．６１μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１０時間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（２９．００ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、２当量）を混合物に添加し、これを２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５７．６μｍｏｌ、収率８４．２％）を白色固体として得て、これ

を更に精製することなく次の工程に使用した。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$
【１９４２】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－１－ピペリジル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、４８．０２μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（０．２ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（７６９．９８ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、４９９．９９μＬ、１４０．６４当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．６ｍｇ、１６．２μｍｏｌ、収率３３．７％、純度９５．９％）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．４［Ｍ＋Ｈ－５６］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９１－１０．７４（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，２Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．２４（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０２－３．００（ｍ，４Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，２Ｈ）。
【１９４３】
実施例１９９．化合物２６３ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１９４４】

工程Ａ．２－［４－［（２Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの立体異性体（１ｇ、２．４３ｍｍｏｌ、１．００当量）これをＳＦＣにより分離してし、２－［４－［（２Ｓ－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（０．３ｇ、７２７．５μｍｏｌ、収率３０．０％）を無色の油状物として得た。

【１９４５】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［（２Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（１５０．００ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．００当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．００当量）、$Ad_2nBuPPdG_3$（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１０当量）、およびK_3PO_4（２３１．６４ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、３．００当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）を、脱気し、そしてN_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１：１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１７１．１μｍｏｌ、収率４７．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０９．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【１９４６】

工程Ｃ．２－［４－［（２Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１７１．１４μｍｏｌ、１．００当量）を含む）ＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）の溶液に、$LiOH・H_2O$（２１．５５ｍｇ、５１３．４３μｍｏｌ、３．００当量）を加えた。混合物を２５℃で３分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、粗生成物２－［４－［（２Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５μｍｏｌ、収率７３．９％）を黄色固体とし

て得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ７９０．４［Ｍ＋Ｈ］＋。
【１９４７】
工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［４－［（２Ｓ）－３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］－２－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（８０ｍｇ、１０１．２７μｍｏｌ、１．００当量）３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８．７７ｍｇ、１１１．４０μｍｏｌ、１．１０当量）を含むＤＭＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４６．２１ｍｇ、１２１．５２μｍｏｌ、１．２０当量）およびＴＥＡ（３０．７４ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、４２．２９μＬ、３．００当量）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。次いで、溶液を水（２ｍＬ）に注ぎ、濾過して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７７．６μｍｏｌ、収率７６．６％）を淡紅色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６．０［Ｍ／２＋Ｈ］＋。
【１９４８】
工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７７．６５μｍｏｌ、１．００当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（６１６．００ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ、４００．００μＬ、６９．５７当量）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［（２Ｓ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］－２－メチル－プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－

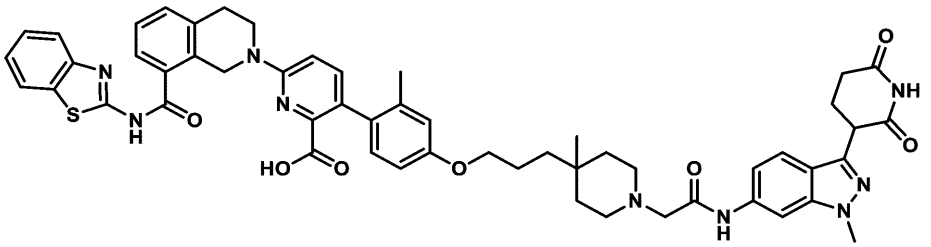
３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１８．８ｍｇ、１７．８μｍｏｌ、収率２２．９％、純度９６．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８８．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．９０－９．７５（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ），１．９４－１．８９（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．１３（ｍ，４Ｈ），１．０３－０．９８（ｍ，３Ｈ）

【１９４９】

実施例２００．化合物２６４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１９５０】

工程Ａ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－ヒドロキシプロピル）－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、９７１．３７μｍｏｌ、１．０当量）を含むトルエン（３ｍＬ）および４－ブロモ－３－メチル－フェノール（２１８．０１ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（３５１．６７ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、７０３．５μｍｏｌ、収率７２．４％）を黄色油状物として得た。

【１９５１】

工程Ｂ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジンの調製手順

４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリ

ジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、７０３．５９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン（１８０ｍｇ、５５１．６μｍｏｌ、収率７８．４％）を白色固体として得た。

【１９５２】

工程Ｃ．２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－ピペリジン（１８０ｍｇ、５５１．６９μｍｏｌ、１．０当量）および２－ブロモ酢酸エチル（９２．１３ｍｇ、５５１．６９μｍｏｌ、６１．０１μＬ、１．０当量）を含むCH_3CN（２ｍＬ）の溶液にK_2CO_3（２２８．７４ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１９０ｍｇ、４６０．７μｍｏｌ、収率８３．５％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．３７（ｍ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．６９－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２５（ｍ，７Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，３Ｈ），０．８６（ｓ，３Ｈ）。

【１９５３】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１９０ｍｇ、４６０．７６μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔブチル（３３８．６９ｍｇ、５５２．９２μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３３．５６ｍｇ、４６．０８μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、９２１．５３μＬ、３．０当量）をジオキサン（３ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１～１／１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、２８１．１μｍｏｌ、収率６１．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１９５４】

工程Ｅ．２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、２８１．１６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ．H_2O（６７．３４ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、１０．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨＣｌ（１Ｍ）でｐＨ３～４に調整し、ＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２００ｍｇ、２５３．１μｍｏｌ、収率９０．０％）を白色固体として得た。

【１９５５】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－メチル－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．２当量）を含むピリジン（１ｍＬ）の溶液にＥＤＣＩ（３６．４０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９７．０μｍｏｌ、収率７６．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【１９５６】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９７．０６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液に。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フ

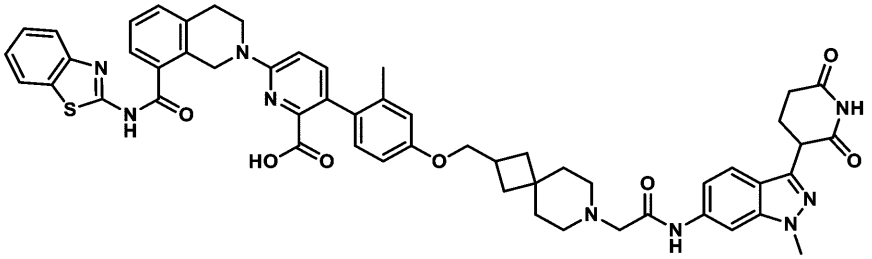
ェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３７．８ｍｇ、３７．４μｍｏｌ、収率３８．６％、純度９６．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．６６（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．１７－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４４－１．３５（ｍ，４Ｈ），０．９２（ｓ，３Ｈ）。

【１９５７】

実施例２０１．化合物２６５の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１９５８】

工程Ａ．２－（（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（ヒドロキシメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１当量）、４－ブロモ－３－メチル－フェノール（５７１．３１ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、１．３当量）、および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（８５０．６６ｍｇ、３．５３ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物）を含むトルエン（１２ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって精製し、２－（（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９３ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、収率６９．４％）を黄色油状物として得た。

【１９５９】

工程Ｂ．２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナンの調製手順

ＨＣｌ／ジオキサン（６ｍＬ）中の２－（（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９３ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１当量）およびＤＣＭ（６ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パ

ージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．５４ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．４２－９．３６（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０２（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，２Ｈ）

【１９６０】
工程Ｃ．エチル２－［２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテートの調製手順
２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン（１．５４ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（７１２．９７ｍｇ、４．２７ｍｍｏｌ、４７２．１７μＬ、１当量）およびK_2CO_3（１．７７ｇ、１２．８１ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＤＭＦ（２３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、そして無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって精製し、エチル２－［２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテート（２５２ｍｇ、６１４．１μｍｏｌ、収率１４．３％）を無色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．５８－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３５－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｓ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１９６１】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
エチル２－［２－［（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］アセテート（１００ｍｇ、２４３．７０μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４９．２８ｍｇ、２４３．７０μｍｏｌ、１当量）、$Ad_2nBuPPdG_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（１７．７５ｍｇ、２４．３７μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、４８７．４０μＬ、３当量）をジオキサン（１ｍＬ）中マイクロ波管に取り込んだ。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を水（２５ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製

し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４７ｍｇ、１８０．１μｍｏｌ、収率７３．９％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．６７（ｍ，１Ｈ），５．０７－４．９８（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，２Ｈ），４．１１－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－３．０５（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．１０（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．９４（ｍ，１Ｈ），１．９４－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２９（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｓ，２Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），１．０９（ｓ，２Ｈ）

【１９６２】

工程Ｅ．２－［２－［［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４７ｍｇ、１８０．１４μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（３７．８０ｍｇ、９００．７２μｍｏｌ、５当量））を含むＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（１．５ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。次いで、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。この残渣に、ＨＣｌ（１Ｍ、１ｍＬ）をｐＨ＝３～４になるまでゆっくり滴加して、黄色固体を沈殿させ、濾過により回収した。黄色固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、減圧下で濃縮して、２－［２－［［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸（１０１ｍｇ、粗生成物）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１３．１８－１２．５３（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．８５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），３．９２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），３．８７－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９３（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．９４－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｓ，２Ｈ），１．６７（ｓ，２Ｈ），１．６４－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．０６－０．９９（ｍ，９Ｈ）

【１９６３】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［２－［［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］メチル］－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル］酢酸（１０１ｍｇ、１２８．１８μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．７３ｍｇ、１５３．８１μｍｏｌ、１．２当量）、およびＤＩＥＡ（４９．７０ｍｇ、３８４．５４μｍｏｌ、６６．９８μＬ、３当量）の混合物を含むＤＭＦ（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を２５℃で５分間撹拌した。５分後、ＨＡＴＵ（７３．１１ｍｇ、１９２．２７μｍｏｌ、１．５当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。混合物に水（２ｍＬ）を滴加し、淡紅色固体を析出させ、濾過して回収した。淡紅色固体をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１６ｍｇ、粗生成物）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．９０－１２．７９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．５３－１０．１８（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｓ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），，７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６６（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８９（ｓ，２Ｈ），１．８１（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｓ，２Ｈ），１．６８（ｓ，２Ｈ），１．６６－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．２０－１．１４（ｍ，２Ｈ），１．０４（ｓ，９Ｈ）

【１９６４】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

ＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１６ｍｇ、１１２．８２μｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減

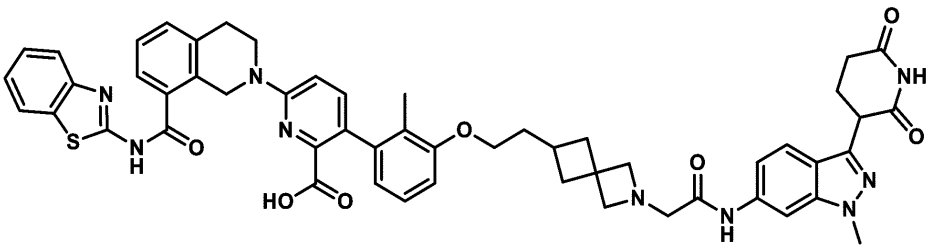
圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（７－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）メトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３１．３ｍｇ、３２．２μｍｏｌ、収率２８．５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８７．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８３（ｓ，１Ｈ），８．２０－８．１４（ｍ，１Ｈ），８．０２４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），７。６１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１０Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、６．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．６，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，８Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．９２（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．７２（ｍ，２Ｈ）１．６３－１．５７（ｍ，４Ｈ）。

【１９６５】

実施例２０２．化合物２７７の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【１９６６】

工程Ａ．６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）酢酸（５００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、１当量）およびCs_2CO_3（７６５．７１ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物に、ＭｅＩ（３３３．５７ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１４６．３０ｕＬ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率７５．８％）を白色固体として得た。

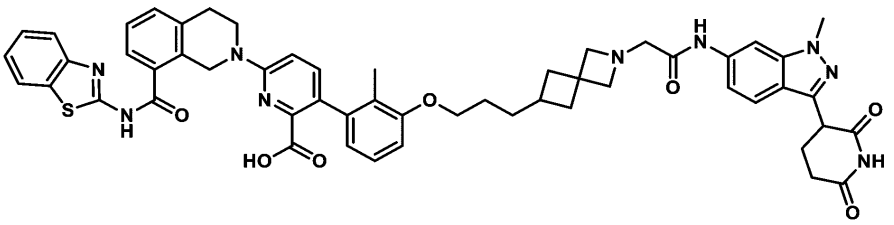
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【１９６７】

工程Ｂ．６－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（２－メトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１当量）、$LiAlH_4$（６７．６３ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むＴＨＦ（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。反応混合物を、H_2O（０．１３５ｍＬ）、１５％ＮａＯＨ（０．４０５ｍＬ）およびH_2O（０．１３５ｍＬ）の添加によりクエンチした。次いで、得られた混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％ＤＣＭ／ＭｅＯＨの溶離液）によって精製して、６－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率９７．６％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９６８】
工程Ｃ．６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（２－ヒドロキシエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（３２５．５１ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むトルエン（１５ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（７００．０８ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ、２当量）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、７３１．０μｍｏｌ、収率５０．４％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９６９】
工程Ｄ．６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタンの調製手順
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｍＬ）中の６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、４８７．４０μｍｏｌ、１当量）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６８％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン（２５０ｍｇ、粗生成物）を白色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９７０】
工程Ｅ．２－（６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸エチルの調製手順
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン（２５０ｍｇ、８０５．８６μｍｏｌ、１当量）および２－オキソ酢酸エチル（９８．７２ｍｇ、９６７．０３μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、２５℃で８時間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（１７０．７９ｍｇ、８０５．８６μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、次いで濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６７％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、２－（６－（２－（３－ブロモ－２－メ

チルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸エチル（２５０ｍｇ、６３０．８μｍｏｌ、収率７８．２％）を白色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１９７１】
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（６－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）アセテート（２１０ｍｇ、５２９．８８μｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸エチル（４２１．９５ｍｇ、６８８．８４μｍｏｌ、１．３当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３８．５９ｍｇ、５２．９９μｍｏｌ、０．１当量）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、５２９．８８μＬ、１．５当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下、マイクロ波下、１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６５％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４９．３μｍｏｌ、収率４７．０％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１９７２】
工程Ｇ．２－（６－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸の調製手順
ＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中の６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４９．３８μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（５２．３２ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ／ＭＥＯＨ（２０：１）で抽出し、合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物２－（６－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸（１９６ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【１９７３】
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキ

シ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
ピリジン（１ｍＬ）中の２－（６－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）酢酸（１７６ｍｇ、２２７．４１μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０．４８ｍｇ、２７２．８９μｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣＩ（６５．３９ｍｇ、３４１．１１μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ×３）で希釈し、酢酸エチル（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４７．９μｍｏｌ、収率６５．０％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９７４】
工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
ＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）中の６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４７．９０μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（２－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１１．８ｍｇ、１２．３μｍｏｌ、収率８．３％、純度９９．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８４（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．８０－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．３２（ｍ，５Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６９－６．５９（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，６Ｈ），３．２３－３．２１（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，４Ｈ）
【１９７５】
実施例２０３．化合物２８６の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【１９７６】

工程Ａ．６－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ホルミル－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）の混合物に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１．６０ｍＬ、１．２当量）を－７８℃で０．５時間、N_2雰囲気下にて添加し、次いで、エチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（３５８．２５ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、３１７．０４μＬ、１．２当量）を含むＴＨＦ（０．５ｍＬ）を－７８℃で滴加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて２０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を０℃の飽和NH_4Cl（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１ｍＬ）で希釈し、（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（３ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、７７８．６μｍｏｌ、収率５８．４％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４０．１［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$。

【１９７７】

工程Ｂ．６－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、７７８．６８μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、純度８０％）の混合物を含むＭｅＯＨ（２ｍＬ）を、H_2雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、６－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．０３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８５－３．６６（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝７．６，１５．４Ｈｚ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【１９７８】

工程Ｃ．６－（３－ヒドロキシプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の６－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物に、ＬｉＡｌＨ$_4$（３２．５４ｍｇ、８５７．４６μｍｏｌ、０．８５当量）を加えた。反応混合物を０℃で２時間撹拌し、０℃およびN_2雰囲気下にてＮａ

$_2SO_4$・$10H_2O$（１ｇ）を添加することによってクエンチした。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。次いで、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－（３－ヒドロキシプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１０ｍｇ、８２２．３μｍｏｌ、収率８１．５％）を無色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８５－３．６８（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３５（ｓ，９Ｈ），１．３３－１．２８（ｍ，４Ｈ）

【１９７９】

工程Ｄ．６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（３－ヒドロキシプロピル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１０．００ｍｇ、８２２．３μｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１２８．１８ｍｇ、６８５．３３μｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２４８．１１ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（１ｍＬ）を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ、６８３．３μｍｏｌ、収率９９．７％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６．０［Ｍ＋２３］$^+$。

【１９８０】

工程Ｅ．６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタンの調製手順

ＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ、６８３．３６μｍｏｌ、１当量）の混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン（２００ｍｇ、６１６．８μｍｏｌ、収率９０．２％、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$（^{80}Ｂｒ）。

【１９８１】

工程Ｆ．２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸エチルの調製手順

６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン（１８０ｍｇ、５５５．１２μｍｏｌ、１当量）およびエチル２－オキソアセタート（１３６．０１ｍｇ、６６６．１４μｍｏｌ、純度５０％、１．２当量）の混合物を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。混合物に、$NaBH(OAc)_3$（３５２．９６ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。次いで、混合物を２５℃で１分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸エチル（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。（^{80}Ｂｒ）

【１９８２】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－

２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸エチル（３５ｍｇ、８５．２９μｍｏｌ、１当量．）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７３．７６ｍｇ、１０２．３５μｍｏｌ、１．２当量．）、ＫＦ（１４．８７ｍｇ、２５５．８８μｍｏｌ、５．９９μＬ、３当量．）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１２．４２ｍｇ、１７．０６μｍｏｌ、０．２当量．）をジオキサン（０．３ｍＬ）およびH_2O（０．０３ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管をマイクロ波下、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ２、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］リジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、５３．８μｍｏｌ、収率６３．１％、純度８７．９％）ピを黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．８８－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｓ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０７（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７３－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．２９－１．２４（ｍ，６Ｈ），１．１４（ｓ，９Ｈ），０．９３－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．０７（ｓ，６Ｈ）
【１９８３】
工程Ｈ．２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、６１．２７μｍｏｌ、１当量．）を含むＴＨＦ（１ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１２．８６ｍｇ、３０６．３７μｍｏｌ、５当量．）およびH_2O（０．３ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（６ｍＬ）で処理した。得られた混合物のｐＨを、希ＨＣｌ（１Ｍ）を徐々に添加することによって約３に調整した。混合物を濾過して、２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸（２５ｍｇ、３０．６μｍｏｌ、収率５０．０％、純度９６．７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９８４】
工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ピリジン（０．３ｍＬ）中の２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル］酢酸（２０ｍｇ、２５．３８μｍｏｌ、１当量．）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７．８７ｍｇ、３０．４６μｍｏｌ、１．２当量．）の溶液にＥＤＣＩ（５．８４ｍｇ、３０．４６μｍｏｌ、１．２ｅｑ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（１０ｍＬ）で希釈し、濾過して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ、１７．０μｍｏｌ、収率６７．１％、純度８７．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９［１／２Ｍ＋Ｈ］。

【１９８５】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ、１９．４５μｍｏｌ、１当量．）を含むＴＦＡ（０．２ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［２－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（７．９ｍｇ、７．７μｍｏｌ、収率３９．５％、純度９４．４％）を黄色固体として得た。

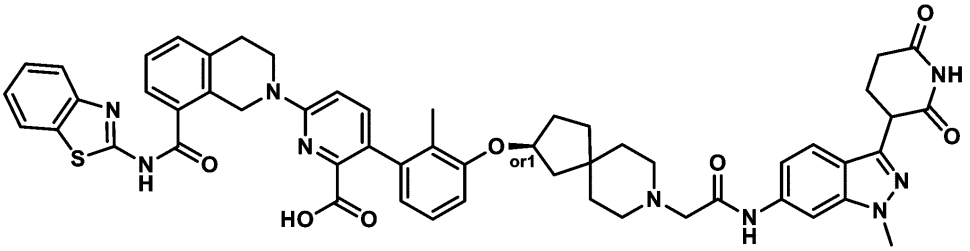
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６．８［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９５－１０．８０（ｍ，１Ｈ），９．８９－９．７７（ｍ，１Ｈ），８．３０（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８－７．００（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．３４（ｓ，２Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，４Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．１３－２．０７（ｍ，１Ｈ），１．９１（

ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４６（ｍ，２Ｈ）

【１９８６】

実施例２０４．化合物２６８ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１９８７】

工程Ａ．３－ヒドロキシ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－オキソ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、１当量．）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、０℃で$NaBH_4$（１７９．２０ｍｇ、４．７４ｍｍｏｌ、１．２当量．）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和NH_4Cl（５ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１ｍＬ）で希釈し、３ｍＬ（１ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（３ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物３－ヒドロキシ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、粗生成物）を白色の油状物として得た。

【１９８８】

工程Ｂ．３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－ブロモ－２－メチル－フェノール（６１０．３８ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１当量．）、３－ヒドロキシ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、１．２当量．）、および２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．１８ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、１．５当量．）の混合物を含むトルエン（１０ｍＬ）を１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、収率３９．９％、純度９２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６７．９［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．

１６－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）

【１９８９】

工程Ｃ．（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｒ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、４７１．２９μｍｏｌ、収率３３．３３％）および（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、５１８．４μｍｏｌ、収率３６．７％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２３（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４４（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８８－４．８４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２４（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９３－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，１Ｈ），１．６９－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ）

【１９９０】

工程Ｄ．（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製手順

（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、４７１．２９μｍｏｌ、１当量．）のＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン（１５０ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１９９１】

工程Ｅ．（Ｓ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸エチルの調製手順

（Ｓ）－２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン（１４０ｍｇ、４３１．７６μｍｏｌ、１当量．）、２－ブロモ酢酸エチル（７２．１０ｍｇ、４３１．７６μｍｏｌ、４７．７５μＬ、１当量．）、$K_{2}CO_{3}$（１７９．０１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、３当量．）およびＫＩ（３５．８４ｍｇ、２１５．８８μｍｏｌ、０．５当量．）の混合物を含む$CH_{3}CN$（２ｍＬ）を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸エチル（１１０ｍｇ、２６８．０μｍｏｌ、収率６２．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），６

．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．４８－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．１０－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８３（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．４３（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【１９９２】

工程Ｆ．（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

エチル（Ｓ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（１００ｍｇ、２４３．７０μｍｏｌ、１当量．）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７９．１３ｍｇ、２９２．４４μｍｏｌ、１．２当量．）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（３５．５０ｍｇ、４８．７４μｍｏｌ、０．２当量．）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、４８７．４０ｕＬ、３当量．）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を、マイクロ波下、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。混合物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５２ｍｇ、１８６．２μｍｏｌ、収率７６．４％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１９９３】

工程Ｇ．（Ｓ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸の調製手順

（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４２ｍｇ、１７４．０２μｍｏｌ、１当量．）および$LiOH \cdot H_2O$（３６．５１ｍｇ、８７０．０８μｍｏｌ、５当量．）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物（Ｓ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（１４０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【１９９４】

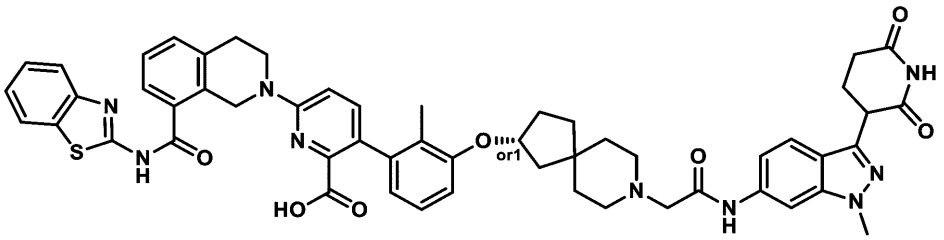
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３

－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（Ｓ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２６．９１μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．３３ｍｇ、１５２．２９μｍｏｌ、１．２当量．）およびＥＤＣＩ（３６．４９ｍｇ、１９０．３６μｍｏｌ、１．５当量．）の混合物を含むピリジン（１ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。混合物をH_2OｍＬ（１０ｍＬ×３）で希釈し、酢酸エチル２４ｍＬ（８ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９７．２μｍｏｌ、収率７６．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【１９９５】
工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８７．５３μｍｏｌ、１当量．）を含むＴＦＡ（０．８ｍＬ）およびＤＣＭ（０．８ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｓ）－８－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｓ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル］ピコリン酸］（２４．２ｍｇ、２４．１μｍｏｌ、収率２７．５％、純度９６．０％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９５－１０．８２（ｍ，１Ｈ

），９．８９－９．７９（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．７９－４．７０（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．７１－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）

【１９９６】

実施例２０５．化合物２６８ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル－カルバモイル）－３，４－ジオキソピペリジン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【１９９７】

工程Ａ．（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製手順

（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、４７１．２９μｍｏｌ、１当量．）の混合物を含むＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を精製することなく次の工程で使用した。化合物（３Ｒ－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン（１５０ｍｇ、粗生成物）を白色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【１９９８】

工程Ｂ．（Ｒ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸エチルの調製手順

（３Ｒ）－３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン（１５０ｍｇ、４６２．６０μｍｏｌ、１当量．）、２－ブロモ酢酸エチル（７７．２５ｍｇ、４６２．６０μｍｏｌ、５１．１６μＬ、１当量．）、K_2CO_3（１９１．８０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ、３当量．）およびＫＩ（３８．４０ｍｇ、２３１．３０μｍｏｌ、０．５当量．）を含むCH_3CN（２ｍＬ）の溶液を６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。次いで、残渣をフラッシュシリ

カゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸エチル（１５０ｍｇ、３６５．５μｍｏｌ、収率７９．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１１．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１４－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．８，６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．４６－２．３９（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６５－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．１５（ｍ，３Ｈ）

【１９９９】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（Ｒ）－２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）アセテート（１５０ｍｇ、３６５．５５μｍｏｌ、１当量．）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸エチル（２６８．７０ｍｇ、４３８．６６μｍｏｌ、１．２当量．）、$K_{2}CO_{3}$（１．５Ｍ、７３１．０９μＬ、３当量．）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）の混合物；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（５３．２４ｍｇ、７３．１１μｍｏｌ、０．２当量．）の混合物を含むジオキサン（１．５ｍＬ）を脱気し、N_{2}で３回パージし、次いで混合物をマイクロ波下、N_{2}雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４２．６μｍｏｌ、収率６６．３％、純度９９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２０００】

工程Ｄ．（Ｒ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［［（３Ｒ）－８－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－３－イル］オキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１７１．５７μｍｏｌ、１当量．）、ＬｉＯＨ・$H_{2}O$（３６．００ｍｇ、８５７．８３μｍｏｌ、５当量．）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）および$H_{2}O$（１ｍＬ）を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を$H_{2}O$（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）で３に調整し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出し、合わせた有機層を濾過し、濃縮した。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物（Ｒ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾー

ル－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２００１】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１ｈ）－イル）－３－（３－（（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（Ｒ）－２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（１２０ｍｇ、１５２．２９μｍｏｌ、１当量．）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４７．２０ｍｇ、１８２．７５μｍｏｌ、１．２当量．）およびＥＤＣＩ（４３．７９ｍｇ、２２８．４４μｍｏｌ、１．５当量．）の混合物を含むピリジン（１．２ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１ｈ）－イル）－３－（３－（（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２００２】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル－カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１ｈ）－イル）－３－（３－（（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８７．５３μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（０．８ｍＬ）およびＴＦＡ（０．８ｍＬ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル－カルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）

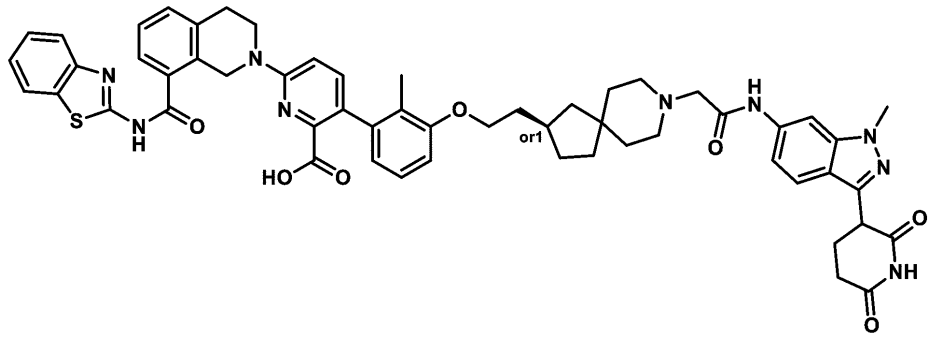
－イル）－３－（３－（（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９０－１０．８４（ｍ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３５（ｔｄ，Ｊ＝８．０，１０．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２４－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９４（Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．８３（ｍ，１Ｈ），６．６４－６．６０（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．８６－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．２９－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．４７（ｍ，４Ｈ）

【２００３】

実施例２０６．化合物２７２ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－イソキノリン－２（１時間）－イル）－３－（３－（２－（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２００４】

工程Ａ．（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（Ｒ）－２－（２－（２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸エチル（９７．８１ｍｇ、１５９．６７μｍｏｌ、１．４当量．）、２－［（３Ｒ）－３－［２－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）エチル］－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル］酢酸エチル（５０ｍｇ、１１４．０５μｍｏｌ、１当量．）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５

－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６．６１ｍｇ、２２．８１μｍｏｌ、０．２当量．）およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１１４．０５μＬ、１．５当量．）の混合物を含むジオキサン（０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をマイクロ波下で１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９５ｍｇ、１１２．５μｍｏｌ、収率９８．６％）を無色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２００５】

工程Ｂ．（ｒ）－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸の調製手順

（Ｒ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（８－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９５ｍｇ、１１２．５５μｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（１４．１７ｍｇ、３３７．６５μｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を２５℃で１０時間撹拌した。混合物を濃縮し、ｐＨを３に調整し、次いで、トリチュレートし、濾過して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物（ｒ）－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（８０ｍｇ、９８．０μｍｏｌ、収率８７．１％）を白色固体として得た。

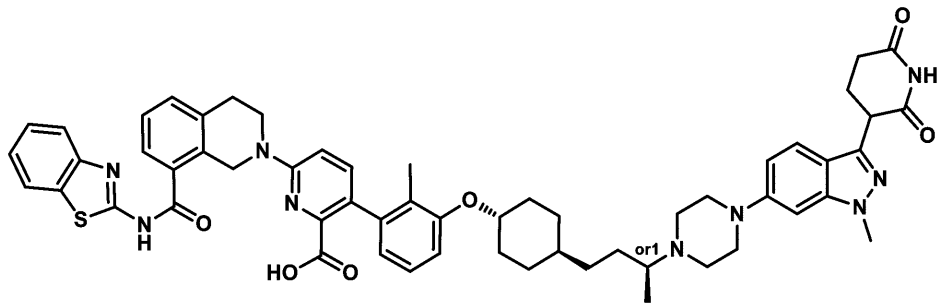
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２００６】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（ｒ）－２－（２－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１時間）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）エチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）酢酸（８０．００ｍｇ、９８．０４μｍｏｌ、１当量．）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０．３８ｍｇ、１１７．６４μｍｏｌ、１．２当量．）およびＥＤＣＩ（２８．１９ｍｇ、１４７．０６μｍｏｌ、１．５当量．）の混合物を含むピリジン（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程で使用した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ

－ブチル（８０ｍｇ、７５．７μｍｏｌ、収率７７．２％）を無色の油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２００７】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－イソキノリン－２（１時間）－イル）－３－（３－（２－（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７５．７４μｍｏｌ、１当量．）の混合物を含むＤＣＭ（０．８ｍＬ）およびＴＦＡ（０．８ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－イソキノリン－２（１時間）－イル）－３－（３－（２－（（２ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（（２Ｒ）－８－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－８－アザスピロ［４．５］デカン－２－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２２．６９ｍｇ、２２．５μｍｏｌ、収率２９．７％、純度９９．１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９１－１２．８１（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８９－９．７５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．３０－３．２８（ｍ，４Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．７６（ｍ，７Ｈ），１．４２－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４２（ｍ，５Ｈ），１．３５－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．１９－１．１８（ｍ，１Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，１Ｈ）
【２００８】
実施例２０７．化合物２８１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２００９】

工程Ａ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（４０ｇ、４８．９０ｍｍｏｌ、純度４０％、１当量．）を含むＴＨＦ（３５０ｍＬ）の混合物に、０℃でＬＡＨ（１．９５ｇ、５１．３４ｍｍｏｌ、１．０５当量．）をゆっくり添加し、次いで、混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物をNa_2SO_4．$10H_2O$（３ｇ）によってクエンチした。溶液を氷水（３００ｍＬ）にゆっくり注ぎ、ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ９００ｍＬ（３００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン（４００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１２％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（２０．５ｇ、６７．０ｍｍｏｌ、収率４５．６％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｓ，１Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，５Ｈ）

【２０１０】

工程Ｂ．（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒドの調製手順

$(COCl)_2$（８．４８ｇ、６６．８４ｍｍｏｌ、５．８５ｍＬ、２当量．）を含む－７８℃のＤＣＭ（８０ｍＬ）の混合物に、ＤＭＳＯ（１０．４５ｇ、１３３．６９ｍｍｏｌ、１０．４５ｍＬ、４当量．）を添加し、混合物を０．５時間撹拌した。溶液に、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１０ｇ、３３．４２ｍｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（２００ｍＬ）を添加し、混合物を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、混合物にＴＥＡ（２０．２９ｇ、２００．５３ｍｍｏｌ、２７．９１ｍＬ、６当量．）を添加し、混合物を２５℃に加温し、N_2雰囲気下にて０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ３０

０ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ＮａＣｌ（２００ｍＬ）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３３．２ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．６１（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０４－７．０１（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ）

【２０１１】

工程Ｃ．（Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチルの調製手順

ＮａＨ（４．９５ｇ、１２３．８３ｍｍｏｌ、純度６０％、１．６当量）の混合物を含むＴＨＦ（２００ｍＬ）をＮ$_{2}$で３回パージし、２－（ジエトキシホスホリル）アクリル酸エチル（２４．２９ｇ、１０８．３５ｍｍｏｌ、２１．５０ｍＬ、１．４当量）を０℃でゆっくり添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１．５時間撹拌した。溶液に、（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（２３ｇ、７７．３９ｍｍｏｌ、１当量）を０℃で添加し、混合物を２５℃に加温し、Ｎ$_{2}$雰囲気下にて１．５時間撹拌した。反応混合物を、０℃下での飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１５０ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物をＤＣＭ３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン２００ｍＬ（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製し、Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（１１．３ｇ、３０．７ｍｍｏｌ、収率３９．７％）を無色油状物として得た。

【２０１２】

工程Ｄ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチルの調製手順

（Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリレートエチル（１１ｇ、２９．９５ｍｍｏｌ、１当量．）およびＰｔＯ$_{2}$（３．４０ｇ、１４．９８ｍｍｏｌ、０．５当量．）の混合物を含むＥｔＯＨ（２００ｍＬ）を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージし、次いで混合物をＨ$_{2}$雰囲気下、２０℃で２３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＨ（５０ｍＬ）によって濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（９．１ｇ、２０．１ｍｍｏｌ、収率６７．３％、純度８１．８％）を灰色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２０１３】

工程Ｅ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸の調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（３ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１Ｍ、８

．１２ｍＬ、１当量）の混合物を含むＴＨＦ（３０ｍＬ）を２５℃で１８時間撹拌した。混合物を濃縮し、H_2O（２０ｍＬ）で希釈し、次いで、混合物のｐＨを１Ｍ　ＨＣｌで３に調整した。次いで、混合物を濾過し、濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（２．５ｇ、６．８ｍｍｏｌ、収率８３．６％、純度９２．４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．２７－１１．７７（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｔｄ，Ｊ＝３．６，７．２Ｈｚ，１Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２０１４】

工程Ｆ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルプロパンアミドの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（２．４ｇ、７．０３ｍｍｏｌ、１当量）およびＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン（１．２９ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＴＨＦ（２４ｍＬ）に、ＨＡＴＵ（８．０２ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、３当量）およびＴＥＡ（２．１４ｇ、２１．１０ｍｍｏｌ、２．９４ｍＬ、３当量）を添加し、２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２６％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド（２．５ｇ、６．４ｍｍｏｌ、収率９１．８％、純度９９．２％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｔ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），２．３８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２５（ｍ，１Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２０１５】

工程Ｇ．４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オンの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルプロパンアミド（２．３ｇ、５．９８ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（２３ｍＬ）の溶液に、ブロモ（メチル）マグネシウム（３Ｍ、３．９９ｍＬ、２当量）を－７８℃で添加した。混合物を２５℃で１８時間撹拌した。反応混合物を、０℃の飽和NH_4Cl（２５ｍＬ）の添加によってクエンチした。混合物をＤＣＭ９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オン（２．０５ｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７７－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３５－１．２７（ｍ，２Ｈ），１

．２２－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．０９－０．９９（ｍ，２Ｈ）
【２０１６】
工程Ｈ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オールの調製手順
４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オン（１．９７ｇ、５．８１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）に、ＬＡＨ（２２０．５０ｍｇ、５．８１ｍｍｏｌ、１当量）を０℃でゆっくりと添加し、次いで混合物を２５℃で２時間撹拌した。混合物を３ｇの$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$によってクエンチした。溶液を氷水（５０ｍＬ）にゆっくり注ぎ、ｐＨを１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ４～５に酸性化し、ＥｔＯＡｃ１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン８０ｍＬで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オール（１．７ｇ、粗生成物）を無色の油状物として得た。
【２０１７】
工程Ｉ．（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オールの調製手順
４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オールを分取ＨＰＬＣによって精製して、（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オールおよび（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オールを得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５０（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４１－１．２５（ｍ，６Ｈ），１．２１－１．１６（ｍ，１Ｈ），１．０８－０．９８（ｍ，５Ｈ）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．３５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．５３（ｔｄ，Ｊ＝５．５，１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２３（ｍ，６Ｈ），１．１９－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．０６－０．９８（ｍ，５Ｈ）
【２０１８】
工程Ｊ．（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル４－メチルベンゼンスルホネートの調製手順
（Ｒ－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－オール（３６０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１当量）、ＴＥＡ（３２０．２２ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ、４４０．４６μＬ、３当量）、およびＤＭＡＰ（１９．３３ｍｇ、１５８．２３μｍｏｌ、０．１５当量）の混合物を含むＤＣＭ（５ｍＬ）に、ＴｓＣｌ（３０１．６５ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１．５当量）を０℃で添加し、次いで混合物を４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１７％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル４－メチルベンゼンスルホネート（４８８ｍｇ、９８４．９μｍｏｌ、収率９３．３％）を黄色固体として得た。
【２０１９】
工程Ｋ．３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル４－メチルベンゼンスルホネート（２００ｍｇ、４０３．６６μｍｏｌ、１当量．）を含むＡＣＮ（４ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（１６７．３６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、３当量．）、ＫＩ（６７．０１ｍｇ、４０３．６６μｍｏｌ、１当量．）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６１．５５ｍｇ、４４４．０２μｍｏｌ、１．１当量．、ＨＣｌ）を加えた。混合物を６０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０／１～０／１）によって精製して、３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２０ｍｇ、１８４．４μｍｏｌ、収率４５．６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６８２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０２０】

工程Ｌ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１６３．２５μｍｏｌ、１当量）、３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０６．２２ｍｇ、１６３．２５μｍｏｌ、１当量．）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）の混合物；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１１．８９ｍｇ、１６．３３μｍｏｌ、０．１当量．）およびＫＦ（２８．４６ｍｇ、４８９．７６μｍｏｌ、１１．４７μＬ、３当量．）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～３０／１）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０４．１μｍｏｌ、収率６３．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０２１】

工程Ｍ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

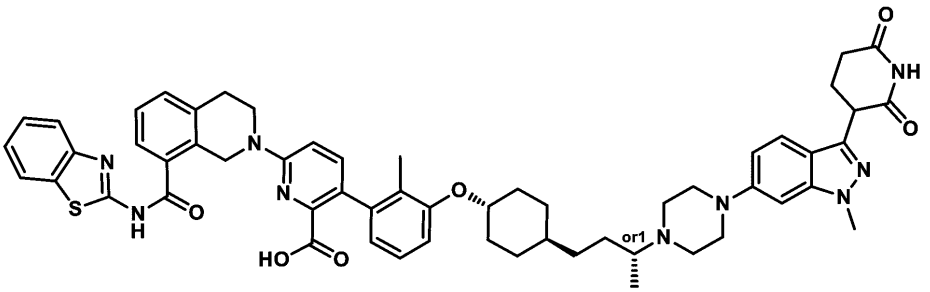
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００．０９ｍｇ、９４．７６μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１４２．５４当量．）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１６．５ｍｇ、１５．１μｍｏｌ、収率１６．０％、純度９５．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２０（ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５７（ｍ，５Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．０４（ｍ，２Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０２２】

実施例２０８．化合物２８１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）

－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２０２３】

工程Ａ．［（１Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］４－メチルベンゼンスルホネートの調製手順

（２Ｓ－４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］ブタン－２－オール（３００ｍｇ、８７９．０４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（１８４．３４ｍｇ、９６６．９４μｍｏｌ、１．１当量）、ＴＥＡ（４４４．７５ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ、６１１．７６μＬ、５当量）、およびＤＭＡＰ（１０．７４ｍｇ、８７．９０μｍｏｌ、０．１当量）を２５℃で添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）により精製した。化合物［（１Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］４－メチルベンゼンスルホネート（１６７ｍｇ、３２２．２μｍｏｌ、収率３６．６％、純度９５．６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７．１［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝７．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５－４．５６（ｍ，１Ｈ），４．１０－３．９９（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．２６（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．２２－１．１０（ｍ，３Ｈ），１．００－０．８７（ｍ，２Ｈ）

【２０２４】

工程Ｂ．３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

［（１Ｓ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］４－メチルベンゼンスルホネート（８０ｍｇ、１６１．４６μｍｏｌ、１当量）を含むＣＨ$_{3}$ＣＮ（１ｍＬ）の溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３．４３ｍｇ、１９３．７６μｍｏｌ、１．２当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６６．９５ｍｇ、４８４．３９μｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（２６．８０ｍｇ、１６１．４６μｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３６ｍｇ、５１．８μｍｏｌ、収率３２．１％、純度９３．７％）を黄色油状物として得た。

【２０２５】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ

－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７．２８ｍｇ、６０．８６μｍｏｌ、１．１当量．）、３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３６ｍｇ、５５．３３μｍｏｌ、１当量．）、ＫＦ（９．６４ｍｇ、１６５．９９μｍｏｌ、３．８９μＬ、３当量．）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（８．０６ｍｇ、１１．０７μｍｏｌ、０．２当量．）をジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９ｍｇ、２９．４μｍｏｌ、収率５３．１％、純度４５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０２６】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６９ｍｇ、２９．４２μｍｏｌ、純度４５％、１当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製した。化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１３．０ｍｇ、１２．２μｍｏｌ、収率４１．５％、純度９３．６％）を黄色固体として得た。

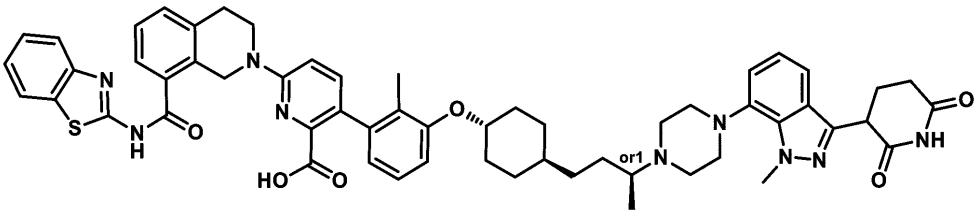
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９５－１２．３９（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．４

Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９０（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，６Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５６（ｍ，５Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．００（ｍ，１４Ｈ）

【２０２７】

実施例２０９．化合物２８３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２０２８】

工程Ａ．３－（７－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

［（１Ｒ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］４－メチルベンゼンスルホネート（２００ｍｇ、４０３．６６μｍｏｌ、１当量）を含むCH_3CN（４ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（１６７．３６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、３当量）、ＫＩ（６７．０１ｍｇ、４０３．６６μｍｏｌ、１当量）、および３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６１．５５ｍｇ、４４４．０３μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を６０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１０／１～０／１）によって精製して、３－（７－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２０ｍｇ、１８４．４μｍｏｌ、収率４５．６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０２９】

工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１７９．５８μｍｏｌ、１当量．）、３－（７－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１６．８４ｍｇ、１７９．５８μｍｏｌ、１当量．）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）の混合物；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１３．０８ｍｇ、１７．９６μｍｏｌ、０．１当量．）およびＫＦ（３１．３０ｍｇ、５３８．７４μｍｏｌ、１２．６２μＬ、３当量．）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ジクロロメタン：メタノール＝１００／１～３０／１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９４．６μｍｏｌ、収率５２．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０３０】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｓ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９４．６７μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１４２．６７当量．）を添加し、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（５８．３ｍｇ、５５．０μｍｏｌ、収率５８．１％、純度９８．７％）をオフホワイトの固体として得た。

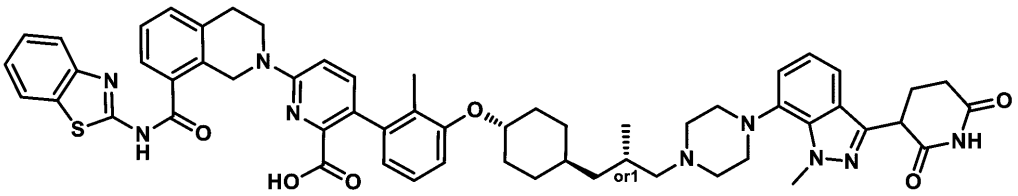
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０５－１２．６１（ｍ，１Ｈ

），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９８－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．２１（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２７－３．２３（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．１７－１．０８（ｍ，２Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ）

【２０３１】

実施例２１０．化合物２８４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２０３２】

工程Ａ．（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナールの調製手順

二塩化オキサリル（７４．３８ｍｇ、５８６．０３μｍｏｌ、５１．３０μＬ、２当量．）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、ＤＭＳＯ（９１．５８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、９１．５８μＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を、$Ｎ_2$雰囲気下、－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（２Ｓ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－２－メチル－プロパン－１－オール（１００ｍｇ、２９３．０１μｍｏｌ、１当量．）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１７７．９０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、２４４．７０μＬ、６当量．）を溶液に添加した。溶液を$Ｎ_2$雰囲気下にて－７０℃で０．５時間撹拌した。次いで、水（３０ｍＬ）を添加し、ＥｔＯＡｃ２０ｍＬ（１０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２０３３】

工程Ｂ．３－（７－（４－（（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０２．９５ｍｇ、２８２．９６μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１４９．９３ｍｇ、７０７．４１μｍｏｌ、３当量）を添加し、次いで、（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロパナール（８０ｍｇ、２３５．８０μｍｏｌ、１当量）を混合物に添加し、０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を２５℃で１５時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１～ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、３－（７－（４－（（Ｓ）－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、６１．４μｍｏｌ、収率２６．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０３４】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

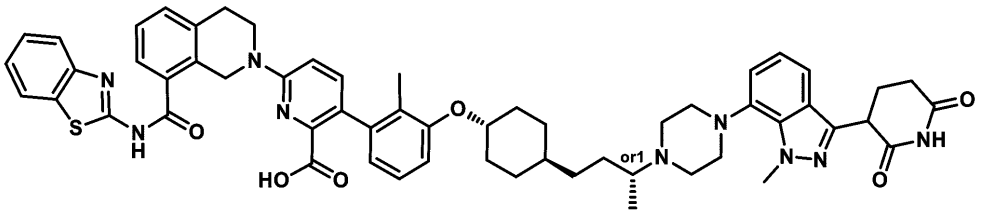
３－（７－（４－（（Ｓ－３－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、６１．４８μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５．１９ｍｇ、７３．７７μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（１０．７１ｍｇ、１８４．４３μｍｏｌ、４．３２μＬ、３当量）、Ｈ$_2$Ｏ（０．１ｍＬ）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（４．４８ｍｇ、６．１５μｍｏｌ、０．１当量．）の混合物を含むジオキサン（１ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、２８．４μｍｏｌ、収率４６．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０３５】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコ

リン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、２８．４０μｍｏｌ、１当量．）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、２３７．７８当量．）を加えた。混合物を２５℃で８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルプロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１５．４ｍｇ、１４．４μｍｏｌ、収率５０．７％、純度９７．６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，３Ｈ），６．９４－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．７５（ｓ，１Ｈ），５．０１－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．３６－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６４－２．５４（ｍ，８Ｈ），２．２１－２．０４（ｍ，６Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．１４－１．０７（ｍ，１Ｈ），１．０３－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９１－０．８５（ｍ，３Ｈ）
【２０３６】
実施例２１１．化合物２８３ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２０３７】
工程Ａ．３－［７－［４－［（１Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
［（１Ｓ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］４－メチルベンゼンスルホネート（８０ｍｇ、１６１．４６μｍｏｌ、１当量）を含むCH_3CN（１ｍＬ）の溶液に、３－（１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３．４３ｍｇ、１９３．７５μｍｏｌ、１．２当量）、K_2CO_3（６６．９５ｍｇ、４８４．３８μｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（２６．８０ｍｇ、１６１．４６μｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。反応物を６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物３－［７－［４－［（１Ｒ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６８ｍｇ、１０１．１μｍｏｌ、収率６２．６％、純度９６．８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２０３８】
工程Ｂ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０．４２ｍｇ、１１４．９６μｍｏｌ、１．１当量．）、３－［７－［４－［（１Ｒ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－１－メチル－プロピル］ピペラジン－１－イル］－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６８ｍｇ、１０４．５１μｍｏｌ、１当量．）、ＫＦ（１８．２２ｍｇ、３１３．５３μｍｏｌ、７．３５μＬ、３当量．）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）；ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファン；メタンスルホネート（１５．２２ｍｇ、２０．９０μｍｏｌ、０．２当量．）をジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管を、マイクロ波下で１００℃で６０分間加熱した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、５３．９μｍｏｌ、収率５１．６％、純度５７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２０３９】
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカ

ルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

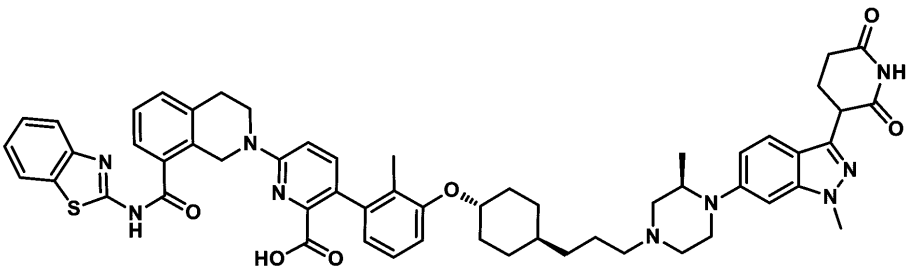
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［（３Ｒ）－３－［４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、５３．９６μｍｏｌ、純度５７％、１当量．）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１７．５ｍｇ、１５．９μｍｏｌ、収率２９．５％、純度９０．７％）を灰白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１９（ｍ，４Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．７５－２．５２（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８３（ｓ，２Ｈ），１．６５－０．８６（ｍ，１５Ｈ）

【２０４０】

実施例２１２．化合物２７８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２０４１】

工程Ａ．メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシラートの調製手順

メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート（１６ｇ、１０１．１４ｍｍｏｌ、１．０当量．）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２０．８１ｇ、１１１．２６ｍｍｏｌ、１．１当量．）を含むトルエン（５００ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２９．２９ｇ、１２１．３７ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシレート（１２５ｇ、粗生成物）を黒色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【２０４２】

工程Ｂ．［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノールの調製手順

メチル４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボキシラート（２８ｇ、３４．２３ｍｍｏｌ、純度４０％、１．０当量．）の混合物を含むＴＨＦ（３００ｍＬ）に、０℃でＬＡＨ（１．３６ｇ、３５．９４ｍｍｏｌ、１．０５当量．）をゆっくり加えた。次いで、混合物を０℃で１分間撹拌した。混合物を２．５ｇの$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$によってクエンチした。溶液を氷水（２５０ｍＬ）にゆっくり注ぎ、１ＭＨＣｌでｐＨをｐＨ４～５に調整し、ＥｔＯＡｃ６００ｍＬ（２００ｍＬ×３）で抽出し、ブライン３００ｍＬ（１５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１８％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（１０ｇ、３２．３ｍｍｏｌ、収率４７．２％、純度９６．７％）を褐色油状物として得た。

【２０４３】

工程Ｃ．４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒドの調製手順

ＤＭＳＯ（５．２２ｇ、６６．８４ｍｍｏｌ、５．２２ｍＬ、４当量．）を含むＤＣＭ（２００ｍＬ）の溶液に、$(COCl)_2$（４．２４ｇ、３３．４２ｍｍｏｌ、２．９３ｍＬ、２当量．）とＤＣＭの混合物を－７８℃で添加し、１時間撹拌した。次いで、［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］メタノール（５ｇ、１６．７１ｍｍｏｌ、１．０当量．）を混合物に添加し、１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１０．１５ｇ、１００．２７ｍｍｏｌ、１３．９６ｍＬ、６．０当量．）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ６０ｍＬ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルバルデヒド（１７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

【２０４４】

工程Ｄ．エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパ－２－エノエートの調製手順

４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキサンカルボアルデヒド（１７ｇ、５７．２０ｍｍｏｌ、１．０当量．）、２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（１７．９５ｇ、８０．０８ｍｍｏｌ、１５．８９ｍＬ、１．４当量．）およびNaH（３．６６ｇ、９１．５２ｍｍｏｌ、純度６０％、１．６当量．）の混合物を含むＴＨＦ（２００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下、０℃で２時間撹拌した。反応混合物を２５℃でNH_4Cl（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、次いで、NH_4Cl（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出した。次いで、合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物エチルＥ－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパ－２－エノエート（８ｇ、２

１．７８ｍｍｏｌ、収率３８．０％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０５－７．００（ｍ，１Ｈ），６．８５（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１５．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【２０４５】
工程Ｅ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン酸エチルの調製手順
エチル（Ｅ）－３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパ－２－エノエート（８ｇ、２１．７８ｍｍｏｌ、１当量．）およびPtO_2（４．９５ｇ、２１．７８ｍｍｏｌ、１．０当量．）の混合物を含むＥｔＯＨ（１００ｍＬ）を脱気し、H_2で３回パージし、次いで混合物をH_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン酸エチル（８ｇ、粗生成物）を褐色油状物として得た。
【２０４６】
工程Ｆ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オールの調製手順
３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン酸エチル（８ｇ、２１．６６ｍｍｏｌ、１．０当量．）の混合物を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）に、０℃でＬＡＨ（９８６．６５ｍｇ、２６．００ｍｍｏｌ、１．２当量．）をゆっくり添加し、次いで、混合物を０℃で１．５時間撹拌した。混合物を２．０ｇの$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$によってクエンチした。溶液を氷水（８０ｍＬ）にゆっくり注ぎ、ｐＨを１ＭＨＣｌでｐＨ４～５に酸性化した。混合物をＥｔＯＡｃ１８０ｍＬ（６０ｍＬ×３）で抽出し、ブライン１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（５ｇ、粗生成物）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｍ，Ｊ＝４．４，１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．３９－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１４．７Ｈｚ，３Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．０７－０．９７（ｍ，２Ｈ）
【２０４７】
工程Ｇ．３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナールの調製手順
ＤＭＳＯ（２．３９ｇ、３０．５６ｍｍｏｌ、２．３９ｍＬ、４．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）の溶液に、$(COCl)_2$（１．９４ｇ、１５．２８ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、２．０当量）を－７８℃下で添加し、１時間撹拌した。次いで、３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパン－１－オール（２．５ｇ、７．６４ｍｍｏｌ、１．０当量．）を混合物に添加し、１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（４．６４ｇ、４５．８４ｍｍｏｌ、６．３８ｍＬ、６．０当量．）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ３０ｍＬ（１５ｍＬ×２）で抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（２．５ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用

した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６７（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｍ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．１０－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【２０４８】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］プロパナール（５００ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、１．０当量．）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８４７．５１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、０．９当量．）、K_2CO_3（３１８．７０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．５当量．）、$Ad_2nBuPPdG_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（７５ｍｇ、１０２．９８μｍｏｌ、０．２当量．）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をマイクロ波下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］－ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、９５７．７μｍｏｌ、収率３１．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７３１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２０４９】

工程Ｉ．（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１．０当量．）、（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２０ｇ、６．００ｍｍｏｌ、２．０当量．）、１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド、３－クロロピリジン、ジクロロパラジウム（２９１．６１ｍｇ、２９９．７７μｍｏｌ、０．１当量．）、およびCs_2CO_3（２．９３ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、３当量．）の混合物を含む２－メチル－２－ブタノール（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を１００℃で２時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８０ｍｇ、９３５．８μｍｏｌ、収率３１．２％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２０５０】

工程Ｊ．（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－

インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５８０ｍｇ、９３５．８６μｍｏｌ、１．０当量．）、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、純度１０％、１．０当量．）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（２００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．５２当量．）、およびＡｃＯＨ（１６８．６０ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ、１６０．５７μＬ、３．０当量．）の混合物を含むＥｔＯＨ（５ｍＬ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージし、次いで混合物を２５℃で１２時間Ｈ$_2$雰囲気下にて撹拌した。混合物を濾過し、ＴＨＦ（３０ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、化合物（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２０５１】
工程Ｋ．３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチル－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８０ｍｇ、８５８．８５μｍｏｌ、純度７９％、１．０当量）の混合物を含むＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（７ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで混合物を２５℃で２時間Ｎ$_2$雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。化合物３－［１－メチル－６－［（３Ｓ－３－メチル－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４７０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２０５２】
工程Ｌ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－［１－メチル－６－［（３Ｓ－３－メチル－４－ピペリジル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、２９３．７６μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０．３０ｍｇ、２０５．６３μｍｏｌ、０．７当量）および酢酸の混合物を２５℃で加えた。混合物を１１時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１８６．７８ｍｇ、８８１．２７μｍｏｌ、３．０当量．）を混合物に添加し、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８７％の酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製した。化合物６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１３２．５μｍｏｌ、収率４５．１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$
【２０５３】
工程Ｍ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

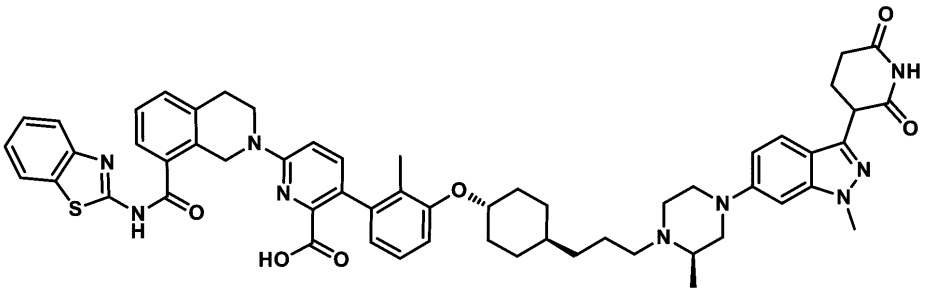
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１３２．５４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（１．５ｍＬ）中の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０．２ｍｇ、１９．０μｍｏｌ、収率１４．３％、純度９４．２％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），１０．９０－１０．８４（ｍ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｍ，２Ｈ），７．０８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，２Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．７３－３．４９（ｍ，３Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．８０（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，２Ｈ），１．０９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）

【２０５４】

実施例２１３．化合物２７３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２０５５】

工程Ａ．（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－

ブチルの調製手順
６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．５ｇ、３．００ｍｍｏｌ、１当量）、（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８０ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、３当量）、ＲｕＰｈｏｓ（２７９．７７ｍｇ、５９９．５４μｍｏｌ、０．２当量）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（２７４．５０ｍｇ、２９９．７７μｍｏｌ、０．１当量）、およびCs_2CO_3（２．９３ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を含むトルエン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物を１１０℃で１６時間、N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ、収率４２．６％、純度８８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２０５６】
工程Ｂ．（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２Ｒ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０５ｇ、１．６９ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、純度１０％、１．００当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（３００ｍｇ、２１３．６２μｍｏｌ、純度１０％、１．２６ｅ－１当量）およびＡｃＯＨ（１０１．７４ｍｇ、１．６９ｍｍｏｌ、９６．９０μＬ、１当量）をN_2雰囲気下にて添加した。懸濁液を脱気し、H_2でパージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、（２Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６３０ｍｇ、粗生成物）を黒褐色の油状物として得て、更に精製することなく次の工程に使用した。
【２０５７】
工程Ｃ．３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
２Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６３０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１当量）を含むジオキサン（８ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８ｍＬ、２２．４３当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４００ｍｇ、粗生成物）を黒褐色固体として得て、これを更に精製せずに次の工程に使用した。
【２０５８】
工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－［１－メチル－６－［（３Ｒ－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（８４．０８ｍｇ、２４６．２７μｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２

－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、２０５．２２μｍｏｌ、１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１３０．４９ｍｇ、６１５．６７μｍｏｌ、３当量）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、真空下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％メタノール／ジクロロメタンの溶離液）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキソキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７２．７μｍｏｌ、収率３５．４％、純度９６％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０５９】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

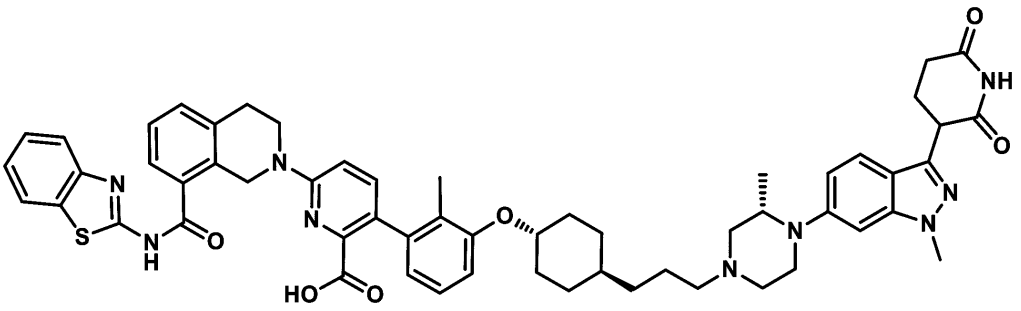
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６６．２７μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、２０３．８２当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２７．８ｍｇ、２７．６μｍｏｌ、収率４１．６％、純度９９．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．６５－６．５８（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．５６－３．４９（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６７（ｓ，１Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．２０（ｍ，１０Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，５Ｈ）

【２０６０】

実施例２１４．化合物２７８ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２０６１】

工程Ａ．（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．２ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１．０当量．）、（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９２ｇ、９．５９ｍｍｏｌ、４．０当量．）、Cs_2CO_3（２．３４ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、３．０当量．）および１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４、５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イド；３－クロロピリジン；ジクロロパラジウム（２００．００ｍｇ、２０５．６０μｍｏｌ、０．０８５当量．）の混合物を含む２－メチル－２－ブタノール（３０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１００℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテルの溶離液）によって精製して、（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、１．８ｍｍｏｌ、収率７６．８％、純度９５．２％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２５（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．７８（ｍ，２Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），４．１１－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．８４－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，２Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０６２】

工程Ｂ．（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｓ－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）の溶液に、N_2雰囲気下にて、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、純度１０％）、$Pd(OH)_2$（３００ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．１０当量）およびＡｃＯＨ（１１．６３ｍｇ、１９３．６３μｍｏｌ、１１．０７μＬ、０．１当量）を加えた。懸濁液を脱気し、H_2

で３回パージした。混合物を２５℃で１６時間H_2（１５ｐｓｉ）下で撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、（３Ｓ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９３０ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ、収率９７．９％、純度９０％）を黒褐色固体として得た。

【２０６３】

工程Ｃ．３－［１－メチル－６－［（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｓ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２７．８８ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を含むＤＣＭ（５ｍＬ）に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、９．９８ｍＬ、１８．９９当量）を加えた。反応物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、反応物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（２Ｓ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６００ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、収率７０．１％、純度９２．８％）を白色固体として得た。

【２０６４】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－［１－メチル－６－［（２Ｓ－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（２７０ｍｇ、７１４．５４μｍｏｌ、３．４８当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（３－オキソプロピル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、２０５．２２μｍｏｌ、１．０当量）および$NaBH(OAc)_3$（２６０．９７ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、６．０当量）の混合物を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５５．２μｍｏｌ、収率２６．９％、純度９７．３％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２０６５】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［３－［（３Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－メチル－ピペラジン－１－イル］プロピル］シクロヘキシル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５６．８０μｍｏｌ、１当量．）を含むＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、

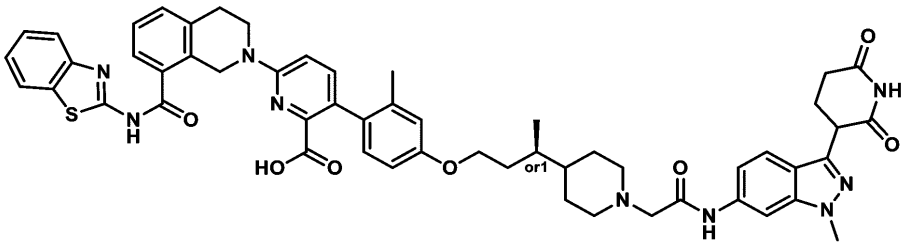
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．５ｍｇ、１４．９μｍｏｌ、収率２６．２％、純度８９．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．８［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８６（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．０７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．２２（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．０５（ｍ，２Ｈ），１．０１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０６６】

実施例２１５．化合物２６６ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２０６７】

工程Ａ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－ヒドロキシ－１－メチル－プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、８．５５ｍｍｏｌ、１．０当量．）および４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．７６ｇ、９．４０ｍｍｏｌ、１．１当量．）を含むトルエン（２０ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．４８ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．２当量．）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７ｇ、６．１ｍｍｏｌ、収率７２．１％、純

度９７．４％）を褐色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．８９（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．３８（ｓ，１０Ｈ），１．１５－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．８５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０６８】

工程Ｂ．４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

化合物４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、３．２８ｍｍｏｌ、１．０当量）を分取ＨＰＬＣによって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸（４３０ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、収率３０．５１％、純度９９．３２％）を褐色油状物として、４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８０ｍｇ、８６５．７μｍｏｌ、収率２６．３％、純度９７．１％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^{+}$

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋２３］$^{+}$

【２０６９】

工程Ｃ．４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジンの調製手順

４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４３０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１．０当量．）およびＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５ｍＬ、１９．８３当量．）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（３８０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。

【２０７０】

工程Ｄ．２－［４－［（１Ｓ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］ピペリジン（３８０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、１．０当量．，ＨＣｌ）および２－ブロモ酢酸エチル（１５７．４６ｍｇ、９４２．８５μｍｏｌ、１０４．２８μＬ、０．９当量．）を含むＣＨ$_{3}$ＣＮ（４ｍＬ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（４３４．３６ｍｇ、３．１４ｍｍｏｌ、３．０当量．）を添加した。混合物を６０℃で１時間撹拌した。次いで、混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～４／１）によって精製して、２－［４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（３７０ｍｇ、８９２．１μｍｏｌ、収率８５．１％、純度９９．４％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．２［Ｍ＋２＋Ｈ］$^{+}$（^{80}Ｂｒ）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４３

（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，４Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０７１】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［（１Ｒ）－３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－ｙｌ］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．０当量）、$Ad_2nBuPPdG_3$（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（６３．４０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２５．５６μＬ、３．０当量）を、ジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）中のマイクロ波管に入れた。密閉管を、１００℃で１時間マイクロ波下で加熱した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～２／１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、１７９．１μｍｏｌ、収率４９．２％、純度８６．１％）を黄色の油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９８－１２．７０（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．２８（ｍ，５Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．７２（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０３（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４５（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１５（ｍ，４Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，９Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０７２】

工程Ｆ．２－［４－［（１Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、２０７．８２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１．５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（２６．１６ｍｇ、６２３．４５μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去し、H_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（１Ｍ）をｐＨ＝２に添加し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［（１Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニ

ル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１６０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１５－１２．５０（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．２４（ｍ，５Ｈ），６．９５－６．８９（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．７６－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０６－３．９３（ｍ，３Ｈ），３．８８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）
【２０７３】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［４－［（１Ｒ）－３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］－１－メチル－プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１６０ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、１．０当量）およびＨＡＴＵ（９２．４１ｍｇ、２４３．０４μｍｏｌ、１．２ｅｑ．）を含むＤＭＦ（１．５ｍＬ）の溶液に、ＤＩＥＡ（７８．５３ｍｇ、６０７．６１μｍｏｌ、１０５．８３μＬ、３．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６２．７７ｍｇ、２４３．０４μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を$H_{2}O$（１０ｍＬ）に添加し、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、粗生成物）を淡紅色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１３－１２．２５（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．０９－８．０４（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４０（ｍ，３Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．２５－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２８（ｍ，１Ｈ），４．０８－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．４４（ｍ，６Ｈ），１．４１－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，２Ｈ），１．０３（ｓ，９Ｈ），０．９０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）
【２０７４】
工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－

［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

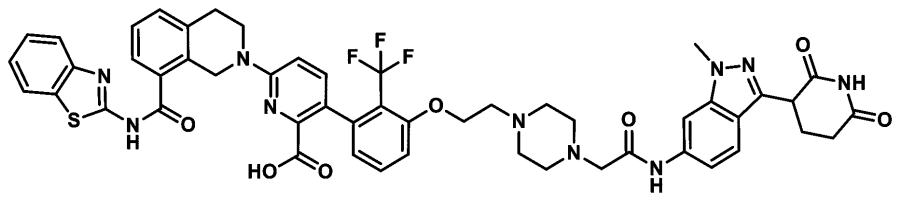
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１３５．８９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（０．７ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１．０８ｇ、９．４５ｍｍｏｌ、０．７ｍＬ、６９．５７当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮してＤＣＭを除去した。混合物を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［（３Ｒ）－３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブトキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（３Ｒ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２６．１ｍｇ、２４．８μｍｏｌ、収率１８．３％、純度９２．５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９９－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２０－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．８２－６．７８（ｍ，１Ｈ），６．７５－６．６８（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２９（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．６１－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．４１（ｍ，７Ｈ），１．３１－１．１１（ｍ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２０７５】

実施例２１６．化合物１２６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）

フェニル）ピコリン酸
【２０７６】
工程Ａ．１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼンの調製手順
３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノール（６０１ｍｇ、１当量２．４９ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（４．６８ｇ、２．１５ｍＬ、１０当量、２４．９ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（４３１ｍｇ、１．２５当量、３．１２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（１０ｍＬ）中で合わせ、５０℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、油状物に濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（６０２ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、収率６９．４％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２９．０［Ｍ＋Ｈ$_2$Ｂｒ］＋。
【２０７７】
工程Ｂ．２－（ピペラジン－１－イル）酢酸メチル塩酸塩の調製手順
４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、１当量、３．９ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（０．７１ｇ、４．８ｍＬ、４モル、５当量、１９ｍｍｏｌ）（ジオキサン中溶液として）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中で合わせた。反応物を周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、固体をジエチルエーテルとヘキサンの混合物中でトリチュレートし、再濃縮して２－（ピペラジン－１－イル）酢酸メチル塩酸塩（０．７３３ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、収率９７％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１５９．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０７８】
工程Ｃ．２－（４－（２－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチルの調製手順
２－（ピペラジン－１－イル）酢酸メチル塩酸塩（２８１ｍｇ、１当量、１．４４ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－（２－ブロモエトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（６０２ｍｇ、１．２当量、１．７３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（５９８ｍｇ、３当量、４．３３ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（８ｍＬ）中で合わせ、５０℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、油状物に濃縮し、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン／メタノール勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、２－（４－（２－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチル（３９８ｍｇ、９３６μｍｏｌ、収率６４．９％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２６．９［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０７９】
工程Ｄ．２－（４－（２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチルの調製手順
２－（４－（２－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチル（３９８ｍｇ、１当量、９３６μｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（４０４ｍｇ、１．７当量、１．５９ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（７６．４ｍｇ、０．１当量、９３．６μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中で合わせた。酢酸カリウム（２７６ｍｇ、３当量、２．８１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を９０℃で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチルを用いてシリカゲルで精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し

、真空下で乾燥させて、２－（４－（２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチル（３２８ｍｇ、６９４μｍｏｌ、収率７４．２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７３．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２０８０】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２７ｍｇ、１．０当量、５７９μｍｏｌ）および２－（４－（２－（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸メチル（３２８ｍｇ、１．２当量、６９４μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（４．０ｍＬ）中で合わせた。三塩基性リン酸カリウム（３６９ｍｇ、１．１６ｍＬ、１．５モル、３当量、１．７４ｍｍｏｌ）およびｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）ＰｄＧ３（２１．１ｍｇ、０．０５当量、２８．９μｍｏｌ）の水溶液を添加した。反応物をマイクロ波加熱を使用して１００℃で４５分間撹拌し、次いで周囲温度に冷却した。反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２ｍｇ、９９μｍｏｌ、収率１７％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０８１】

工程Ｆ．２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸の調製手順

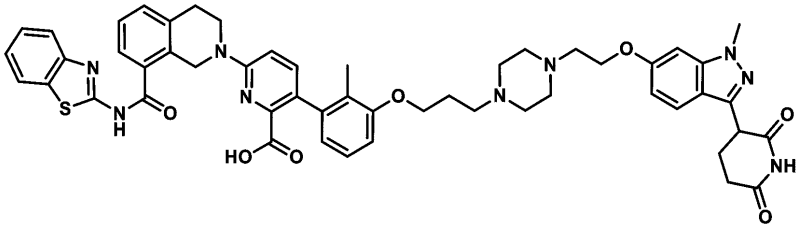
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを、ＴＨＦ（１２ｍＬ）、メタノール（３ｍＬ）および水（３ｍＬ）の混合物に溶解した。水酸化リチウム（２４ｍｇ、１０当量、０．９９ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物のｐＨをＨＣｌの１Ｎ水溶液で約９～１０に調整し、揮発性物質を減圧下で除去した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含むＡＣＮ／水）によって精製した。合わせた生成物含有画分を一晩凍結乾燥して、２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、６１μｍｏｌ、収率６２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１７．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０８２】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）

アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（４－（２－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）酢酸（５０ｍｇ、１当量、６１μｍｏｌ）を、ＤＭＦ（５ｍＬ）およびＤＩＥＡ（４０ｍｇ、５３μＬ、５当量、０．３１ｍｍｏｌ）の混合物に溶解した。ＨＡＴＵ（２８ｍｇ、１．２．当量、７３μｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で数分間撹拌した。次いで、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６ｍｇ、１当量、６１μｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１２５ｍＬ）およびブライン（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５ｍｇ、６１μｍｏｌ、推定定量的収率）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２０８３】
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５ｍｇ、１当量、６１μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（１０ｍＬ）およびトリフルオロ酢酸（３．５ｇ、２．４ｍＬ、５００当量、３１ｍｍｏｌ）の混合物に溶解した。反応物を周囲温度で約６０時間撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、物質を逆相ＨＰＬＣにより精製した。生成物含有画分を一晩凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸（４０ｍｇ、４０μｍｏｌ、２工程の収率６５％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．２［Ｍ＋２Ｈ／２］$^{+}$
【２０８４】
実施例２１７．化合物１３６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２０８５】

工程Ａ．（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランの調製手順

３－ブロモ－２－メチルフェノール（２．００ｇ、１当量、１０．７ｍｍｏｌ）、（３－ブロモプロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３．３９ｇ、１．２５当量、１３．４ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（２．２２ｇ、１．５０当量、１６．０ｍｍｏｌ）をＤＭＦ中で合わせ、５０℃で一晩加熱した。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して油状物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（３．４９ｇ、９．７１ｍｍｏｌ、収率９０．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

【２０８６】

工程Ｂ．ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シランの調製手順

１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）中で、（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロポキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．００ｇ、１当量、２．７８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１．２０ｇ、１．７当量、４．７３ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（２２７ｍｇ、０．１当量、２７８μｍｏｌ）を合わせた。酢酸カリウム（８１９ｍｇ、３当量、８．３５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を９０℃で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、減圧下で乾燥させて、ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン（０．８６２ｇ、２．１２ｍｍｏｌ、収率７６．２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４０７．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０８７】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６６２ｍｇ、１当量、１．１７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルジメチル（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロポキシ）シラン（５７１ｍｇ、１．２当量、１．４０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（８．０ｍＬ）中で合わせた。リン酸カリウム（７４５ｍｇ、２．３４ｍＬ、１．５モル、３当量、３．５１ｍｍｏｌ）およびｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ｐｄ　Ｇ３（４２．６ｍｇ、０．０５当量、５８．５μｍｏｌ）を混合物に添加した。反応物をマイクロ波中１００℃で４０分間撹拌し、次いで周囲温度に一晩冷却した。次いで、反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離

し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、減圧下で乾燥させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３０ｍｇ、６９３μｍｏｌ、収率５９．２％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６５．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０８８】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

１Ｎ溶液としてのＴＢＡＦ（２１７ｍｇ、８３１μＬ、１．０モル、１．２当量、８３１μｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１０．０ｍＬ）に溶解した６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３０ｍｇ、１当量、６９３μｍｏｌ）とＴＨＦ中で合わせた。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。追加分のＴＢＡＦ（２１７ｍｇ、８３１μＬ、１．０モル、１．２当量、８３１μｍｏｌ）を加え、反応物を再び周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲル（ヘキサン／酢酸エチル）により精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、ジエチルエーテルとヘキサンとの混合物でトリチュレートし、再濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２２ｍｇ、４９５μｍｏｌ、収率７１．４％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５１．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０８９】

工程Ｅ．４－（２－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２０．５ｍｇ、２当量、３．９９７ｍｍｏｌ）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１０００ｍｇ、１当量、１．９９８ｍｍｏｌ）をジオキサン（１５ｍＬ）に溶解した。この溶液に、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（８５．３８ｍｇ、０．０５当量、９９．９２μｍｏｌ）を添加した後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２６９．１ｍｇ、２．３９８ｍＬ、ＴＨＦ中１．０モル、１．２当量、２．３９８ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応物を周囲温度で約６０時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル１２５ｍＬ、水２５ｍＬおよびブライン２５ｍＬで希釈した。層を分離し、有機層を更に５０ｍＬのブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中のNH_3の７Ｎ溶液１０％を含有するヘプタン／酢酸エチル）により精製した。濃縮生成物含有画分により、４－（２－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、収率６３．２％）が得られた。

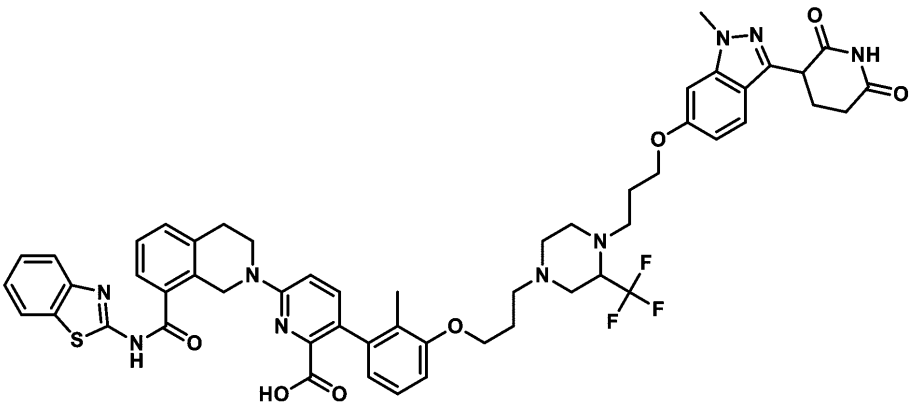
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０９０】

工程Ｆ．４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル

－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－（２－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２１ｍｇ、１当量、１．２６ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解した。パラジウム炭素（６７２ｍｇ、１０重量％、０．２５当量、３１６μｍｏｌ）を添加し、反応物を真空下で脱気し、次いで、H_2雰囲気下、周囲温度で一晩撹拌した。反応物を予め湿らせたセライトパッドを通して濾過し、減圧下で油状物に濃縮し、酢酸エチルに再溶解した。次いで、パラジウム炭素（６７２ｍｇ、１０重量％、０．２５当量、３１６μｍｏｌ）を添加し、反応物を再び脱気し、水素雰囲気下、周囲温度で約６０時間撹拌した。反応物を、予め湿らせたセライトパッドを通して濾過し、減圧下で油状物に濃縮して、４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９６ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、推定定量的収率）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４７２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０９１】
工程Ｇ．３－（１－メチル－６－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩の調製手順
４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボン酸Ｔｅｒｔ－ブチル（５９４ｍｇ、１当量、９１４μｍｏｌ）をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解し、４ＮＨＣｌを含むジオキサン（６６７ｍｇ、４．５７ｍＬ、４．０モル、２０当量、１８．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルとヘキサンとの混合物中でトリチュレートした。再濃縮した物質から、３－（１－メチル－６－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（３０６ｍｇ、７５０μｍｏｌ、収率８２．１％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０９２】
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２２ｍｇ、１当量、４９５μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。塩化チオニル（１１８ｍｇ、７２．２μＬ、２当量、９９０μｍｏｌ）を加え、反応混合物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を追加のＤＣＭおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮乾固した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチルを用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、ジエチルエーテルとヘキサンの混合物を用いてトリチュレートし、再濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６３ｍｇ、２４４μｍｏｌ、収率４９．２％）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６９．１［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０９３】
工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン

酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（２－（ピペラジン－１－イル）エトキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（６２ｍｇ、１．５当量、０．１７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（７２ｍｇ、９８μＬ、５当量、０．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で一晩撹拌した。追加量のＤＩＥＡ（７２ｍｇ、９８μＬ、５当量、０．５６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を再び６０℃で一晩撹拌した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）により精製した。濃縮生成物含有画分により、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、定量的収率を仮定）が得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００４．２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０９４】
工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１当量、１１０μｍｏｌ）を、ＤＣＭ（３０ｍＬ）とＨＣｌとの混合物を含むジオキサン（２．００ｇ、１３．７ｍＬ、４．０モル、５００当量、５４．８ｍｍｏｌ）に溶解した。反応物を濃縮乾固し、残渣をＤＭＳＯに再溶解した。物質を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）により精製した。生成物含有画分を合わせ、一晩凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１０．２ｍｇ、１０．４μｍｏｌ、２工程で収率９．４６％）を得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４８．２［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２０９５】
実施例２１８．化合物１６５の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２０９６】

工程Ａ．４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１当量、１．９７ｍｍｏｌ）、臭化アリル（１．１９ｇ、８５１μＬ、５当量、９．８３ｍｍｏｌ）、およびＤＩＥＡ（２．５４ｇ、３．４３ｍＬ、１０当量、１９．７ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（８ｍＬ）中で合わせ、６０℃で一晩加熱した。最初に使用した量の１／２の臭化物およびＤＩＥＡを添加し、６０℃で更に一晩加熱し続けた。反応混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）およびブライン（２５ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで、濾過し、濃縮して油状物を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／酢酸エチル勾配）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、収率９２．１％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４８．２［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２０９７】

工程Ｂ．４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－アリル－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、１当量、１．３６ｍｍｏｌ）および９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン（１９９ｍｇ、３．２６ｍＬ、０．５モル、１．２当量、１．６３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中で合わせ、周囲温度で一晩撹拌した。水（１０ｍＬ）を反応物に添加した後、過ホウ酸ナトリウム四水和物（６２７ｍｇ、３当量、４．０８ｍｍｏｌ）を添加し、二相混合物を周囲温度で数時間撹拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチル（１２５ｍＬ）、水（３０ｍＬ）、およびブライン（３０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７１ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率８７．４％）を得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ４．３７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．８２－３．５２（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．２４（ｓ，１Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝６５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．８５－２．６０（ｍ，４Ｈ），１．５７（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ）。

【２０９８】

工程Ｃ．４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－ヒドロキシプロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７０ｍｇ、２当量、１．４３ｍｍｏｌ）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３５８ｍｇ、１当量、７１６μｍｏｌ）をジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３０．６ｍｇ、０．０５当量、３５．８μｍｏｌ）を添加した後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（９６．４ｍｇ、８５９μＬ、１．０モル、１．２当量、８５９μｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。層を分離し、水層を追加の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）によって精製した。合わせた生成物含有画分を真空下で週末に乾燥させて、４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５２４ｍｇ、推定定量的収率）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３８．８［Ｍ＋２Ｈ／２］＋。

【２０９９】

工程Ｄ．４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４３３ｍｇ、１当量、６３９μｍｏｌ）をＥｔＯＡｃ（１５ｍＬ）に溶解した。この溶液にＰｄ／Ｃ（３４０ｍｇ、１０重量％、０．５当量、３１９μｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を真空排気し、水素のバルーンで再充填した（３回）。混合物を水素バルーン下、周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾過ケークを酢酸エチルですすいだ。物質を減圧下で濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）によって精製して、４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、２１７μｍｏｌ、収率３３．９％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５４．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１００】

工程Ｅ．３－（１－メチル－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩の調製手順

４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１当量、２１７μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。この溶液に、ＨＣｌを含むジオキサン（１５８ｍｇ、１．０８ｍＬ、４．０モル、２０当量、４．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して固体とし、これをジエチルエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、再濃縮し、真空下で終夜乾燥させて、３－（１－メチル－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（１３６ｍｇ、推定定量的収率）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５４．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０１】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１．０当量、１４９μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（３－（２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（６８ｍｇ、１．０当量、０．１５ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１．０ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（９７ｍｇ、０．１３ｍＬ、５当量、０．７５ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（２２ｍｇ、１当量、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で一晩撹拌した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）により精製した。生成物含有画分を凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６ｍｇ、１５μｍｏｌ、収率９．８％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４４．０［Ｍ＋２Ｈ／２］＋。

【２１０２】

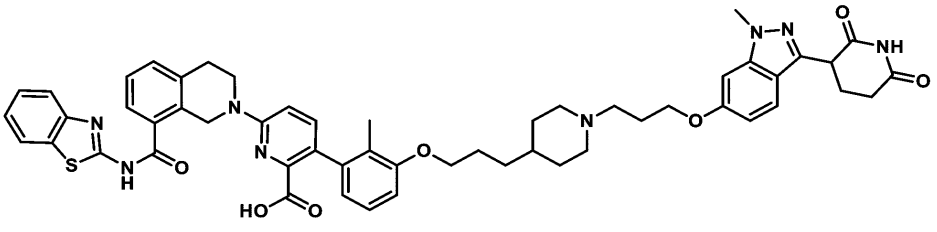
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６ｍｇ、１当量、１５μｍｏｌ）をＤＣＭ（５．０ｍＬ）に溶解した。トリフルオロ酢酸（１．７ｇ、１．１ｍＬ、１０００当量、１５ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）によって精製した。生成物含有画分を合わせ、凍結乾燥させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．８ｍｇ、１４．７μｍｏｌ、収率１００％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０３】

実施例２１９．化合物１７２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１０４】

工程Ａ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－１－オール（１００ｍｇ、２当量、５２５μｍｏｌ）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１３１ｍｇ、１当量、２６３μｍｏｌ）をジオキサン（４ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１１．２ｍｇ、０．０５当量、１３．１μｍｏｌ）を添加した後、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５．４ｍｇ、３１５μＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．２当量、３１５μｍｏｌ）を添加し、反応物を周囲温度で一晩混合させた。反応混合物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。層を分離し、抽出した水層を追加の酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘプタン）によって精製した。生成物含有画分を合わせて、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１６０ｍｇ、推定定量的収率）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６１０．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０５】

工程Ｂ．３－（６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３０ｍｇ、１当量、４９μｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）に溶解させた。パラジウム炭素（５２ｍｇ、１０重量％、１当量、４９μｍｏｌ）を添加し、反応混合物を真空排気し、水素を再充填した（バルーン）。このプロセスを２回繰り返し、混合物を水素雰囲気下、周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応混合物をセライト床で濾過し、濃縮して、３－（６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２１ｍｇ、推定定量的収率）を得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３２．３［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０６】

工程Ｃ．３－（６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（６－（３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３６３ｍｇ、１当量、８４１μｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解した。ＴＢＡＦ（２６４ｍｇ、１．０１ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．２当量、１．０１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮乾固し、逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）によって精製した。純粋な生成物含有画分を合わせ、減圧下で濃縮して、３－（６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、収率４３．１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１８．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０７】

工程Ｄ．３－（６－（３－クロロプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（６－（３－ヒドロキシプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４３ｍｇ、１当量、４５１μｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解した。塩化チオニル１０７ｍｇ、６５．８μＬ、２当量、９０１μｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。追加当量の塩化チオニルを加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応混合物を追加のＤＣＭおよび重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固して、３－（６－（３－クロロプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４３ｍｇ、４５１μｍｏｌ、収率３９．７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０８】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（３－クロロプロポキシ）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０ｍｇ、１当量、８９μｍｏｌ）および６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６４ｍｇ、１当量、８９μｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍＬ）に溶解した。ＤＩＥＡ（５８ｍｇ、７８μＬ、５当量、０．４５ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（１３ｍｇ、１当量、８９μｍｏｌ）を反応混合物に添加し、反応物を６０℃で一晩撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）によって精製した。生成物含有画分を合わせ濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得た（９１ｍｇ、推定定量的収率）。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１０９】

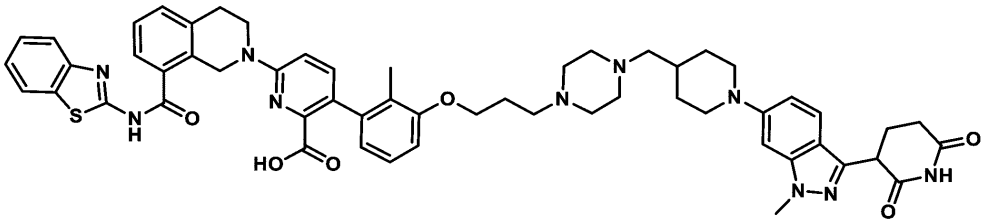
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、１当量、８８μｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解した。４．０Ｍ塩酸ジオキサン溶液（０．１６ｇ、１．１ｍＬ、４．０モル、５０当量、４．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を周囲温度で一晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮乾固し、ＡＣＮと水との混合物に再溶解し、物質を凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１０．６ｍｇ、１０．７μｍｏｌ、収率１２％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．８７（ｓ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．４９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，８

．１Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１９－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．０８（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．８６（ｍ，７Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．２６（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，４Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝５８．１Ｈｚ，１０Ｈ），１．５７（ｓ，１Ｈ），１．５４－１．２９（ｍ，５Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１１０】

実施例２２０．化合物１８９の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１１１】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３ｍｇ、１当量、０．１２ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍＬ）に溶解した。混合物に、３－（１－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（５７ｍｇ、１当量、０．１２ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（１９ｍｇ、１当量、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた後、ＤＩＥＡ（８０ｍｇ、０．１１ｍＬ、５当量、０．６２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を６０℃で一晩加熱した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸含有）により精製した。生成物含有画分を合わせ凍結乾燥させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、収率３１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．５［Ｍ＋２Ｈ／２］＋。

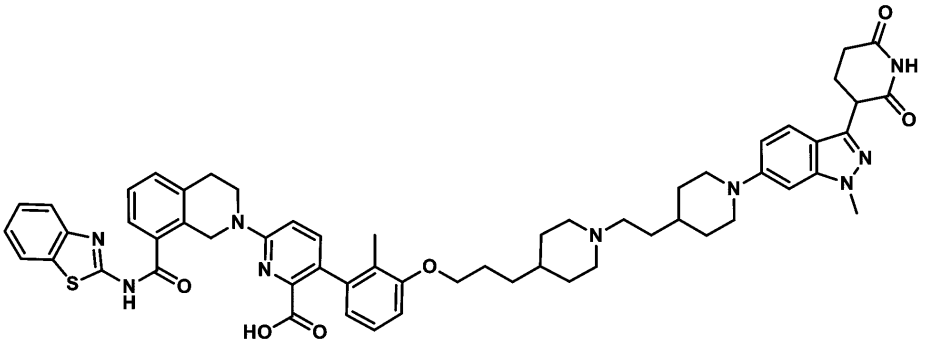
【２１１２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、１当量、３８μｍｏｌ）をＤＣＭ（２．４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ０．６ｍＬを添加し、次いで、反応混合物を周囲温度で二晩撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をＡＣＮ／水に再懸濁し、凍結乾燥させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ジトリフルオロ酢酸塩（５１ｍｇ、４１μｍｏｌ、定量的収率）を得た。^{1}ＨＮＭＲは構造と矛盾がない。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．７［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１１３】

実施例２２１．化合物１９２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１１４】

工程Ａ．６－（４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．０ｇ、１当量、２．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ピペリジン塩酸塩（０．６１ｇ、１．２当量、２．４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（ＲｕＰｈｏｓ　ＰｄＧ３、０．１７ｇ、０．１当量、０．２０ｍｍｏｌ）およびナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（０．５８ｇ、３．０ｍＬ、ＴＨＦ中２．０Ｍ、３当量、６．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物をN_2でパージし、１００℃で２時間加熱した。混合物を冷却し、次いで、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで蒸発させた。残渣をＲＰ－ＨＰＬＣによって精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、６－（４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（０．６５ｇ、１．０ｍｍｏｌ、収率５１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６１．５［Ｍ＋Ｎａ］＋。

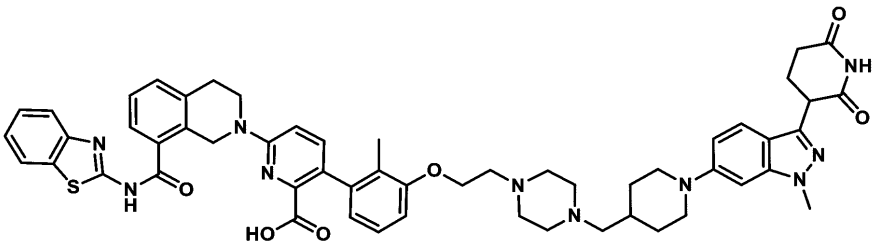
【２１１５】
工程Ｂ．３－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
６－（４－（２－（ベンジルオキシ）エチル）ピペリジン－１－イル）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（６５０ｍｇ、１当量、１．０２ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１５ｍＬ）に溶解した。混合物にＰｄ／Ｃ（５４１ｍｇ、１０重量％、０．５当量、５０９μｍｏｌ）を添加した。混合物を真空排気し、H_2（３回）で再充填した。次いで、混合物をH_2雰囲気（バルーン圧力）下、周囲温度で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、次いで、得られた粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む、ＡＣＮ／水）によって精製して、３－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０１ｍｇ、２７３μｍｏｌ、２６．８％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７１．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２１１６】
工程Ｃ．２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアルデヒドの調製手順
３－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にデス・マーチンペルヨージナン（５０ｍｇ、３７μＬ、１．１当量、０．１２ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を周囲温度で約１時間撹拌した。数滴のメタノールを反応混合物に添加し、次いで、これを減圧下で濃縮して、２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアルデヒド（４０ｍｇ、定量的収率を仮定）を粗生成物として得、これを更に精製することなく使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．３［Ｍ＋Ｈ］＋。
【２１１７】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８４μｍｏｌ）および２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアルデヒド（４０ｍｇ、１．３当量、０．１１ｍｍｏｌ）をエタノール（８ｍＬ）に懸濁した。混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２６ｍｇ、５当量、０．４２ｍｍｏｌ）を添加した後、酢酸（１５ｍｇ、１４μＬ、３当量、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物を周囲温度で一晩撹拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、次いで、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む、ＡＣＮ／水）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１ｍｇ、４８μｍｏｌ、収率５７％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．０［Ｍ＋２Ｈ／２］＋。
【２１１８】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、１当量、２８μｍｏｌ）をＤＣＭ（２．４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ０．６ｍＬを添加した。次いで、混合物を周囲温度で二晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む、ＡＣＮ／水）によって精製した。所望の画分を合わせ、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４ｍｇ、２４μｍｏｌ、収率８４％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．８［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１１９】

実施例２２２．化合物１９８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１２０】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－クロロエトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１当量、１５３μｍｏｌ）、３－（１－メチル－６－（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（７０．４ｍｇ、１当量、１５３μｍｏｌ）、およびヨウ化ナトリウム（２７．５ｍｇ、１．２当量、１８３μｍｏｌ）を合わせた。この混合物に、ＤＩＥＡ（９８．６ｍｇ、１３３μＬ、５当量、７６３μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃で一晩加熱し、冷却し、次いで逆相ＨＰＬＣ（ＡＣＮ／水、０．１％ギ酸を含む）によって直接精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イ

ル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｍｇ、３２μｍｏｌ、収率２１％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．５［Ｍ＋２Ｈ／２］＋。

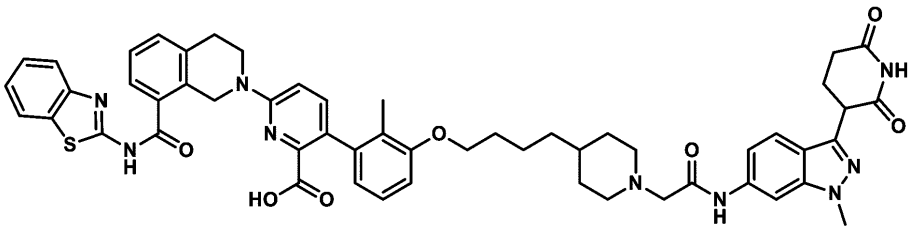
【２１２１】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３ｍｇ、１当量、３２μｍｏｌ））をＤＣＭ（２．４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ０．６ｍＬを添加した。次いで、混合物を周囲温度で二晩撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、ＡＣＮ／水に再懸濁し、一晩凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ジフルオロ酢酸塩（４０ｍｇ、３３μｍｏｌ、定量的収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８７．６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１２２】

実施例２２３．化合物２０３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１２３】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（６０ｍｇ、１当量、７６μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（３２ｍｇ、１．１当量、８４μｍｏｌ）を添加した後、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２２ｍｇ、１．１

当量、８４μｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（２９ｍｇ、４０μＬ、３当量、０．２３ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、反応溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濾過し、濃縮して、粗生成物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得て、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

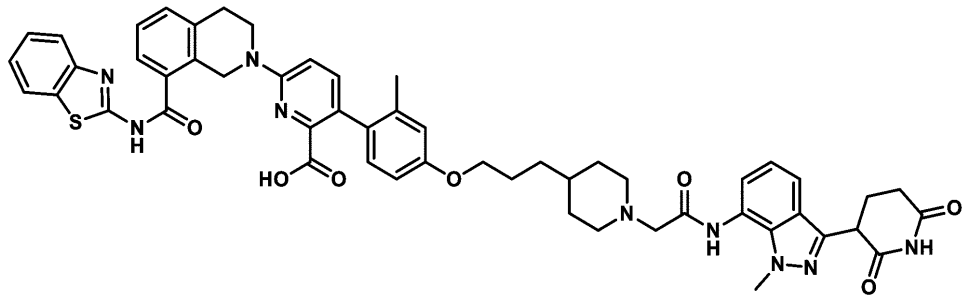
【２１２４】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｍｇ、７６μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）を添加し、反応溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濃縮し、ＤＭＳＯに溶解し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３０ｍｇ、３１μｍｏｌ、収率４１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

【２１２５】

実施例２２４．化合物２３６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１２６】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイ

ル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（３７ｍｇ、１当量、４８μｍｏｌ）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５ｍｇ、１．２当量、５７μｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルクロロホルムアミジニウム－ヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、１．２当量、５７μｍｏｌ）および１－メチルイミダゾール（１４ｍｇ、１３μＬ、３．５当量、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に懸濁し、反応溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濃縮し、酢酸エチルおよび水に再懸濁し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得て、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

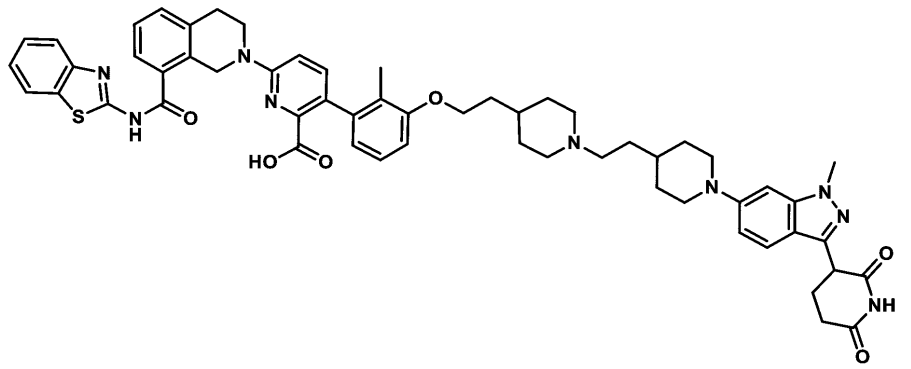
【２１２７】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４９ｍｇ、４８μｍｏｌ，１当量）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸１ｍＬを添加し、反応溶液を室温で撹拌した。１２時間後、反応溶液を濃縮し、物質をＤＭＳＯに再懸濁し、物質を逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２１ｍｇ、２２μｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

【２１２８】

実施例２２５．化合物２２３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペ

リジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１２９】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（２－（ピペリジン－４－イル）エトキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７７ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）アセトアルデヒド（４１ｍｇ、１当量、０．１１ｍｍｏｌ）を添加した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（３５ｍｇ、３２μＬ、５当量、０．５５ｍｍｏｌ）および酢酸（２０ｍｇ、１９μＬ、３当量、０．３３ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を室温で撹拌した。１４時間後、反応溶液を濃縮し、ＤＭＳＯに再懸濁し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、３８μｍｏｌ、収率３４％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１３０】

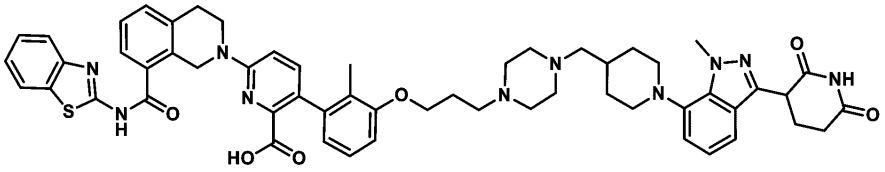
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０ｍｇ、１当量、９．５μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（１．１ｍｇ、０．７３μＬ、１当量、９．５μｍｏｌ）を添加し、反応溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濃縮し、ＤＭＳＯに再懸濁し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（１－（２－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６ｍｇ、６μｍｏｌ、収率６０％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．３［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７６（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄｄｄ，Ｊ＝３５．０，１４．７，７．８Ｈｚ，７Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，３Ｈ），６．７４（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．１Ｈｚ，２Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．８２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，５Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９５（ｓ，２Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，３Ｈ），２．６４（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，３

Ｈ），２．０９（ｓ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，５Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．６１（ｓ，３Ｈ），１．４１（ｓ，１Ｈ），１．３３（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１７（ｓ，３Ｈ）。

【２１３１】

実施例２２６．化合物２２１の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１３２】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１当量、１４９μｍｏｌ）を含むＮＭＰ（１ｍＬ）の溶液に、３－（１－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３．４ｍｇ、１当量、１４９μｍｏｌ）を添加した後、ヨウ化ナトリウム（２６．９ｍｇ、１．２当量、１７９μｍｏｌ）およびジイソプロピルエチルアミン（９６．６ｍｇ、１３０μＬ、５当量、７４７μｍｏｌ）を添加し、反応溶液を６０℃で撹拌した。４８時間後、反応溶液を濃縮し、ＤＭＳＯに再懸濁させ、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、４３μｍｏｌ、収率２８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．５［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１３３】

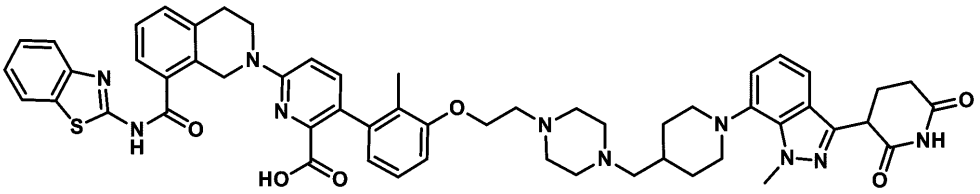
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、１当量、４３μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２．４ｍＬ）の溶液に、０．６ｍＬのＴＦＡを添加し、反応溶液を室温で撹拌した。４０時間後、反応溶液を濃縮し、水／アセトニトリルに再懸濁し、凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ

［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸トリフルオロ酢酸塩（５５ｍｇ、４５μｍｏｌ、１１０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１３４】

実施例２２７．化合物２２８の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１３５】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－クロロエトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１当量、１５３μｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍＬ）に懸濁した。混合物に、３－（１－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イルメチル）ピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４．８ｍｇ、１当量、１５３μｍｏｌ）を加えた後、続いてヨウ化ナトリウム（２７．５ｍｇ、１．２当量、１８３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９８．６ｍｇ、１３３μＬ、５当量、７６３μｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を窒素でパージし、６０℃で加熱した。４８時間後、反応溶液を濃縮し、ＤＭＳＯに再懸濁し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１ｍｇ、３９μｍｏｌ、収率２６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２２．５［２Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１３６】

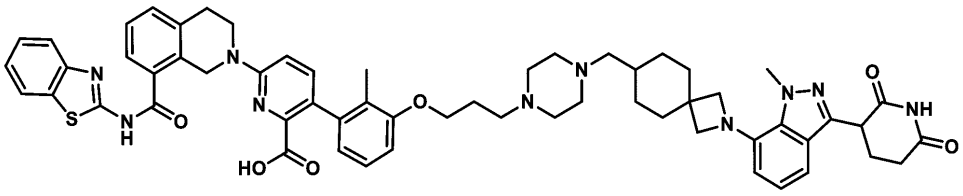
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジ

ン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１ｍｇ、１当量、３９μｍｏｌ）を含むＤＣＭ（２．４ｍＬ）の溶液に、０．６ｍＬのＴＦＡを加え、反応溶液を室温で撹拌した。４０時間後、反応溶液を濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（２－（４－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸、トリフルオロ酢酸塩（４６ｍｇ、３８μｍｏｌ、収率９６％）を淡褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

【２１３７】

実施例２２８．化合物２６０の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１３８】

工程Ａ．（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノールの調製手順

７－（ヒドロキシメチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．７０ｇ、３４．０７ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（８７．０ｍＬ）の撹拌溶液に、４Ｍ塩酸ジオキサン（４３．５ｍＬ）を０℃で添加し、得られた反応混合物を室温で撹拌した。２時間後、反応混合物を濃縮し、粗生成物固体を石油エーテルでトリチュレートして、（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノール（６．０７ｇ、３４．０７ｍｍｏｌ）を得、これを更に精製することなく次に用いた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－Ｄ６）δ３．６２－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，２Ｈ），２．００－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５８（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，３Ｈ），０．８９－０．７５（ｍ，２Ｈ）。

【２１３９】

工程Ｂ．（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５．０ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）および（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノール（３．１０ｇ、１９．９８ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１００ｍＬ）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（９．７６ｇ、２９．９７ｍｍｏｌ）を添加し、溶液をアルゴンで２０分間脱気した。Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＨｅｐｔＣｌ（０．４９ｇ、０．４９ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を１００℃で撹拌した。１６時間後、反応混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中４０％酢酸エチル）によって精製して、（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノール（４．０５ｇ、７１ｍｍｏｌ、７１％）を淡黄色固体として得た

。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５７５．７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ；４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６：δ７．８４（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．２６（ｍ，１０Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，４Ｈ），４．３９（ｔ，Ｊ＝５．２０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｄ，Ｊ＝２０．００Ｈｚ，４Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６０Ｈｚ，２Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝１３．２０Ｈｚ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝１０．８０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，３Ｈ），１．００（ｑ，Ｊ＝１１．６０Ｈｚ，２Ｈ）。

【２１４０】

工程Ｃ．（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチルメタンスルホネートの調製手順

（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノール（４．０ｇ、６．９５ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（２．９ｍＬ、２０．８７ｍｍｏｌ）を添加した後、メタンスルホニルクロリド（０．６４ｍＬ、８．３５ｍｍｏｌ）を添加し、得られた反応混合物を室温で撹拌した。１時間後、反応溶液を飽和重炭酸ナトリウム水溶液（２０ｍＬ）で希釈し、ジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタンスルホン酸メチル（４．３１ｇ、収率９５％）を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５３．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１４１】

工程Ｄ．４－（（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタンスルホン酸メチル（４．３０ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．９０ｇ、２６．３４ｍｍｏｌ）を含むＤＭＳＯ（４３．０ｍＬ）の撹拌溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．４４ｍＬ、１９．７６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１００℃で撹拌した。１６時間後、反応溶液を室温に冷却し、冷水で希釈して溶液から生成物を沈殿させた。得られた固体を濾過によって回収し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中の３０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製して４－（（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．８４ｇ、３．８１ｍｍｏｌ、５８％）収率をオフホワイト固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４３．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ；４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６：δ７．８４（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，２Ｈ），７．４１－７．２６（ｍ，８Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，４Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．５８（ｄ，Ｊ＝１９．６０Ｈｚ，４Ｈ），３．３２－３．３０（ｍ，３Ｈ），２．２７－２．２６（ｍ，４Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，２Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．８０Ｈｚ，２Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝１１．２０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｔ，Ｊ＝２．８０Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．００－０．２１（ｍ，２Ｈ）

。
【２１４２】
工程Ｅ．４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－（（２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５０ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）を含むＴＨＦ（７５．０ｍＬ）の溶液に、水酸化パラジウム担持炭（２．５０ｇ、１００％ｗ／ｗ）を添加し、該反応混合物を水素雰囲気下（６０ｐｓｉ）、室温で撹拌した。４時間後、反応混合物をＴＨＦ（６０ｍＬ）で希釈し、セライトを通して濾過し、２００ｍＬのＴＨＦ：ＤＣＭ（１：１）で洗浄した。合わせた有機溶液を濃縮して、４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８５ｇ、３．２６ｍｍｏｌ、収率９７％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２１４３】
工程Ｆ．３－（１－メチル－７－（７－（ピペラジン－１－イルメチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオントリフルオロアセテートの調製手順
４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．８０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）を含むＤＣＭ（１８ｍＬ）の撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１８．０ｍＬ）を０℃で添加し、反応混合物を室温で撹拌した。３時間後、反応溶液を濃縮し、得られた粗生成物をジエチルエーテルでトリチュレートして、３－（１－メチル－７－（７－（ピペラジン－１－イルメチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオントリフルオロ酢酸塩（２．７５ｇ）をオフホワイトの固体として得て、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ；４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６：δ１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），６．７３（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．５６（ｂｒ，４Ｈ），３．４１－２．８１（ｂｒ，１０Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１２．８０Ｈｚ，２Ｈ），１．７４－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｔ，Ｊ＝１２．８０Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．０６（ｍ，２Ｈ）。
【２１４４】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、９０μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－（７－（ピペラジン－１－イルメチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６ｍｇ、９９μｍｏｌ、１．１当量）およびヨウ化ナトリウム（１６ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ、１．２当量）をＮＭＰ（２ｍＬ）に懸濁させた。混合物にジイソプロピルエチルアミン（５８ｍｇ、７８μＬ、０．４５ｍｍｏｌ、５当量）を加えた。次いで、混合物を窒素でパ

ージし、６０℃で加熱した。７２時間後、更なるジイソプロピルエチルアミン（５８ｍｇ、７８μＬ、０．４５ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を６０℃で撹拌し、次いで、粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９ｍｇ、１７μｍｏｌ、収率１９％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４９．６［Ｍ＋２Ｈ／２］$^{+}$。

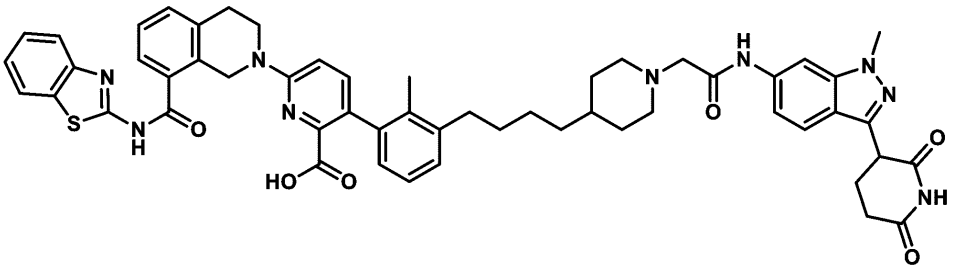
【２１４５】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９ｍｇ、１当量、１７μｍｏｌ）を１，２－ジクロロメタン（２．４ｍＬ）に溶解した。混合物に０．６ｍＬのトリフルオロ酢酸を加え、混合物を室温で撹拌した。４８時間後、反応溶液を濃縮し、物質を水／アセトニトリルに再懸濁し、凍結乾燥して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（４－（（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２２ｍｇ、１７μｍｏｌ）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４１．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。

【２１４６】

実施例２２９．化合物２９２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２１４７】

工程Ａ．４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、２０．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（５０ｍＬ）の溶液に、ＤＭＰ（

１０．４６ｇ、２４．６６ｍｍｏｌ、７．６４ｍＬ、１．２当量）を０℃で添加した。次いで、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中１７～３５％酢酸エチル）により精製して、４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．５ｇ、１９．６７ｍｍｏｌ、収率９５．７％）を薄黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６７（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．３０（ｍ，１Ｈ），１．００－０．８８（ｍ，２Ｈ）。

【２１４８】

工程Ｂ．４－ブタ－３－イニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．０ｇ、２０．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ジアゾ－１－ジメトキシホスホリル－プロパン－２－オン（４．７８ｇ、２４．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（７．１６ｇ、５１．８０ｍｍｏｌ、２．５当量）の混合物を含むＭｅＯＨ（１００ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下にて４０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１）によって精製して、４－ブタ－３－イニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３８ｇ、１８．４ｍｍｏｌ、収率８９．０％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝３．９１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．１８（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．３４（ｍ，１１Ｈ），０．９４（ｍ，２Ｈ）。

【２１４９】

工程Ｃ．４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－ブタ－３－イニルピペリジン－１－４－ブタ－３－イニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、２．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）、１－ブロモ－３－ヨード－２－メチル－ベンゼン（９００．７９ｍｇ、３．０３ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＴＥＡ（１．２８ｇ、１２．６４ｍｍｏｌ、１．７６ｍＬ、５．０当量）、ＣｕＩ（９６．２９ｍｇ、５０５．６１μｍｏｌ、０．２当量）、およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１７７．４４ｍｇ、２５２．８１μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$でパージした。反応混合物をＮ$_2$雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１）により精製して、４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９５０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、収率９２．４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．４６（ｓ，４Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．０６－０．９５（ｍ，２Ｈ），－０．０９（ｓ，３Ｈ）。

【２１５０】

工程Ｄ．４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－

カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９５０ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１当量）およびＲｈ／Ａｌ$_2$Ｏ$_3$（３００ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１．２５当量）の混合物を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回およびＨ$_2$で３回パージした。反応混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（４０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、収率７２．６％）を無色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４６（ｓ，４Ｈ），１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，１１Ｈ），１．１０－０．９２（ｍ，２Ｈ）。
【２１５１】
工程Ｅ．４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジンの調製手順
４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＨＣｌ／ジオキサンおよびＤＣＭを除去し、次いで減圧下で濃縮して、４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン（５９０ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ、収率９９．７％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６－６．９８（ｍ，１Ｈ），３．１９（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，７Ｈ）。
【２１５２】
工程Ｆ．２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順
４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン（３００ｍｇ、８６５．２２μｍｏｌ、１．０当量）、２－ブロモ酢酸エチル（１３０．０４ｍｇ、７７８．７０μｍｏｌ、８６．１８μＬ、０．９０当量）、ＴＥＡ（２６２．６５ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、３６１．２８μＬ、３．０当量）、およびＫＩ（２８．７３ｍｇ、１７３．０４μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（２８０ｍｇ、７０６．４μｍｏｌ、収率８１．６％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２１５３】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［４－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（２８０ｍｇ、７０６．４３μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－

ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１９．２６ｍｇ、８４７．７１μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（１０２．８９ｍｇ、１４１．２９μｍｏｌ、０．２当量）およびK_2CO_3（１４６．４５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。反応混合物をマイクロ波下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得、これをフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中３０～４０％酢酸エチル）により精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７０ｍｇ、２６７．６３μｍｏｌ、収率３７．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１５４】

工程Ｈ．２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７０ｍｇ、３３６．６４μｍｏｌ、１．０当量）および$LiOH \cdot H_2O$（４２．３８ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）を、N_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。その後、H_2O（５ｍＬ）を添加し、希釈ＨＣｌを徐々に添加することによって反応混合物のｐＨを約６に調整した。混合物を濾過して、２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（２４０ｍｇ、２１６．４４μｍｏｌ、収率６４．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１５５】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［４－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２９．２０μｍｏｌ、１．０当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４５．７０ｍｇ、１５５．０４μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）、およびＥＤＣＩ（３７．１５ｍｇ、１９３．８０μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（２ｍＬ）を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル

＝０：１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６５．６８μｍｏｌ、収率５０．８％）を赤色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］＋。

【２１５６】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

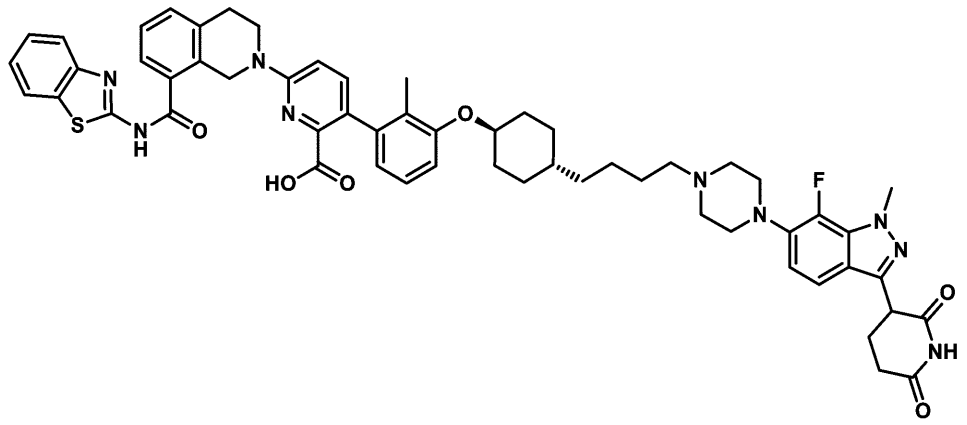
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６９．０２μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２８．１４ｍｇ、２８．９１μｍｏｌ、収率４１．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０１－１２．７５（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｑ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｍ，２Ｈ），４．３３（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．８１（ｍ，６Ｈ），３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．２４（ｍ，７Ｈ）。

【２１５７】

実施例２３０：化合物２９３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１５８】

工程Ａ．（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシムの調製手順

Ｏ－メチルヒドロキシルアミン（６．２４ｇ、７４．６６ｍｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）を含むＤＭＥ（１５０ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（２８．１４ｇ、２０３．６２ｍｍｏｌ、３．０当量）および４－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ベンズアルデヒド（１５．０ｇ、６７．８７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシム（５２ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

【２１５９】

工程Ｂ．６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾールの調製手順

（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシム（２６ｇ、１０３．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＥ（２６０ｍＬ）の溶液に、$N_2H_4 \cdot H_2O$（１９．４２ｇ、３８０．１７ｍｍｏｌ、１８．８２ｍＬ、純度９８％、３．６６当量）を添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、減圧下で濃縮し、H_2Oに添加し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を石油エーテルを用いて２０℃で１０分間トリチュレートして、６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（４４．０ｇ、１９３．７０ｍｍｏｌ、収率９３．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．２２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，８．５Ｈｚ，１Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２５．１５（ｓ，１Ｆ）

【２１６０】

工程Ｃ．６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（４４ｇ、２０４．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＭＦ（４００ｍＬ）中の溶液に、ＫＯＨ（２２．９６ｇ、４０９．２６ｍｍｏｌ、２．０当量）およびI_2（８３．１０ｇ、３２７．４１ｍｍｏｌ、６５．９５ｍＬ、１．６当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和Na_2SO_3溶液（２０ｍＬ）を２０℃で添加することによりクエンチし、H_2Oで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をH_2Oを用いて２０℃で１０分間トリチュレートして、６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（４９．０ｇ、１３４．９６ｍｍｏｌ、収率６５．９％）を淡褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２４．２７（ｓ，１Ｆ）

【２１６１】

工程Ｄ．６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（４９．０ｇ、１４３．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＦ（５００ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（５９．５９ｇ、４３１．１９ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＭｅＩ（４０．８０ｇ、２８７．４６ｍｍｏｌ、１７．９０ｍＬ、２．０当量）を添加した。混合物を４０℃で１６時間撹拌

した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（１００ｍＬ）の添加により０℃でクエンチし、H_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2Oで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１～１００／１）によって精製して、６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（２９．３ｇ、８１．７５ｍｍｏｌ、収率５６．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，３Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２６．９０（ｓ，１Ｆ）

【２１６２】

工程Ｅ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（２９．３ｇ、８２．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１３２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３７．８９ｇ、９０．８０ｍｍｏｌ、１．１当量）、Cs_2CO_3（８０．６９ｇ、２４７．６４ｍｍｏｌ、３．０当量）、および$Pd(dppf)Cl_2\cdot CH_2Cl_2$（３．３７ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を含むＴＨＦ（３００ｍＬ）およびH_2O（３０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１～５０／１）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３０．３５ｇ、５３．９５ｍｍｏｌ、収率６５．３％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，６Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），４．２３－４．１８（ｍ，３Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ＝－１２８．９７（ｓ，１Ｆ）

【２１６３】

工程Ｆ．４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、９６４．５５μｍｏｌ、１当量）、ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５９．３０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、２当量）、ＲｕＰｈｏｓ（９０．０２ｍｇ、１９２．９１μｍｏｌ、０．２当量）、$Pd_2(dba)_3$（８８．３３ｍｇ、９６．４６μｍｏｌ、０．１当量）、およびCs_2CO_3（９４２．８１ｍｇ，２．８９ｍｍｏｌ，３当量）の混合物を含むトルエン（６ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、１１０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４２０ｍｇ、６３７．４９μｍｏｌ、収率６６．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，ＥＣ１１３４２－３９－Ｐ１Ｂ１）δ＝

７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２５（ｍ，９Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝７．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，４Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，４Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，４Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。

【２１６４】

工程Ｇ．４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、６４１．３２μｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（９０．０６ｍｇ、６４１．３２μｍｏｌ、１当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（９０．０６ｍｇ、６４１．３２μｍｏｌ、１当量）をN_2雰囲気下にて加えた。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。次いで、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、４０２．９２μｍｏｌ、収率６２．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１６５】

工程Ｈ．３－（７－フルオロ－１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、４２６．５０μｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（７－フルオロ－１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得、更に精製することなく次の工程に使用した。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４６．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２１６６】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、１２０．８２μｍｏｌ、１当量）および３－（７－フルオロ－１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５５．３６ｍｇ、１４４．９８μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を０℃で２時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（７６．８２ｍｇ、３６２．４５μｍｏｌ、３当量）を溶液に添加した。溶液を２５℃で４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３

－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、８７．５０μｍｏｌ、収率７２．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２１６７】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

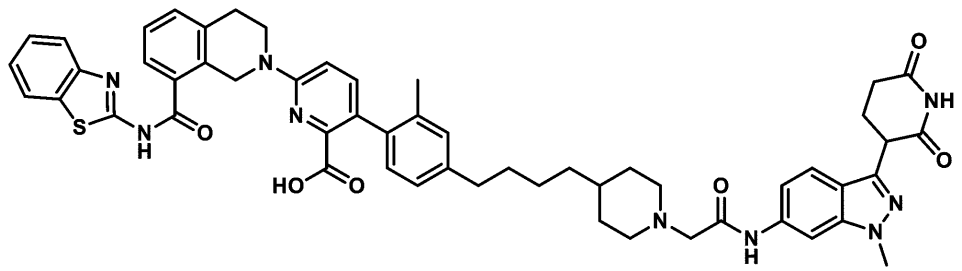
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８３．７７μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４６．４３ｍｇ、４４．１１μｍｏｌ、収率５２．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｓ，７Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１４．４Ｈｚ，３Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５４（ｓ，２Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．１９－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【２１６８】

実施例２３１．化合物２９４の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－

ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２１６９】

工程Ａ．４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

１－ブロモ－４－ヨード－２－メチル－ベンゼン（１．０５ｇ、３．５４ｍｍｏｌ、１．２当量）、４－ブタ－３－イニルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＴＥＡ（１．４９ｇ、１４．７５ｍｍｏｌ、２．０５ｍＬ、５．０当量）、ＣｕＩ（１１２．３４ｍｇ、５８９．８８μｍｏｌ、０．２当量）、およびジクロロパラジウム－トリフェニルホスファン（２０７．０２ｍｇ、２９４．９４μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を６０℃で１２時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（８０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、収率６８．２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２１７０】

工程Ｂ．４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブタ－３－イニル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８０ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＲｈ／Al_2O_3（３００．８５ｍｇ、２．９２ｍｍｏｌ、１．３５当量）の混合物を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を脱気し、H_2で３回パージし、次いで混合物を２５℃で１６時間H_2雰囲気下にて撹拌した。混合物を濾過し、濾過ケークを酢酸エチル（４０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５４．２［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$。

【２１７１】

工程Ｃ．４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジンの調製手順

４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン（６６０ｍｇ、粗生成物、ＨＣｌ）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｓ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，３Ｈ），１．５６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．４０（ｄｄ，Ｊ＝６．０，７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，５Ｈ）

【２１７２】

工程Ｄ．２－［４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］ピペリジン（３００ｍｇ、８６５．２２μｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）および２－ブロモ酢酸エチル（１３０．０４ｍｇ、７７８．７０μｍｏｌ、８６．１８μＬ、０．９当量）を含むＭｅＣＮ（５ｍＬ）の溶液に、ＴＥＡ（２６２．６５ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ、３６１．２８μＬ、３．０当量）およびＫＩ（１４３．６３ｍｇ、８６５．２２μｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（２８０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９８．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２１７３】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［４－（４－ブロモ－３－メチル－フェニル）ブチル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（２８０ｍｇ、７０６．４３μｍｏｌ、１．０当量）および６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５１９．２６ｍｇ、８４７．７１μｍｏｌ、１．２当量）を含むジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（２９２．９０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、３．０当量）およびAd_2nBuP　Ｐｄ　G_3（１０２．８９ｍｇ、１４１．２９μｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３９％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、２７９．２μｍｏｌ、収率３９．５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２１７４】

工程Ｆ．２－［４－［４－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、３９８．９９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（８３．７１ｍｇ、１．９９ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をクエン酸でｐＨ＝３～４に酸性化し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［４－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（３００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２１７５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－

ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［４－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェニル］ブチル］－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２９．２０μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３３．３７ｍｇ、１２９．２０μｍｏｌ、１．０当量）を含むピリジン（１ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣＩ（３７．１５ｍｇ、１９３．８０μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水とに分配した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６６．９μｍｏｌ、収率５１．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１７６】

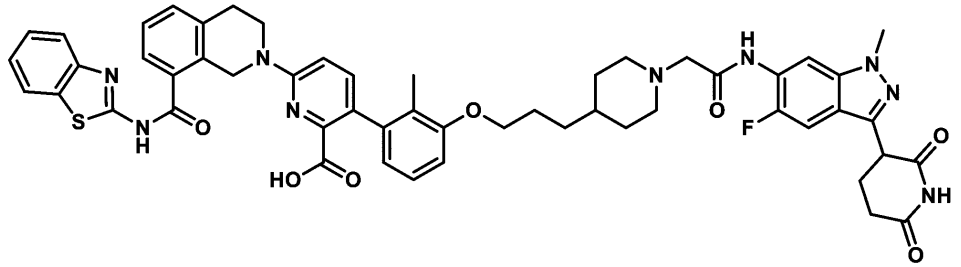
工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６９．０２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（７．８７ｍｇ、６９．０２μｍｏｌ、５．１３μＬ、１．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［４－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］ブチル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（２５．４５ｍｇ、２６．３μｍｏｌ、収率３８．１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０３－９．６５（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），７．００－６．８９（ｍ，３Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．２２－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９１－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．４４（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．１６（ｍ，８Ｈ）

【２１７】
実施例２３２．化合物２９５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸
【２１７８】
工程Ａ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－ブロモ－２－メチル－フェノール（６００ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、１当量）、４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９３６．７６ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、２当量）の混合物を含むトルエン（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を１２０℃で４時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１１％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、収率９０．７％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１７－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．８６（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６４（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．０４－０．８９（ｍ，２Ｈ）。
【２１７９】
工程Ｂ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジンの調製手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２ｇ、２．９１ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（９ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．４５ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。
【２１８０】
工程Ｃ．２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順
４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］ピペリジン（１．３ｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１当量、ＴＦＡ）、２－ブロモ酢酸エチル（３６６．７０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、２４３．０１μＬ、０．９当量）およびK_2CO_3（１．０１ｇ、７．３２ｍｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＭｅＣＮ（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パー

ジした。混合物を６０℃で２時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（７００ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、収率７２．０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４００．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１８１】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（１８０ｍｇ、４５１．８８μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３２．１６ｍｇ、５４２．２６μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（９８．７３ｍｇ、１３５．５６μｍｏｌ、０．３当量）およびＫＦ（３９．３８ｍｇ、６７７．８２μｍｏｌ、１５．８８μＬ、１．５当量）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波下で８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２４％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４８．７μｍｏｌ、収率５５．０％）が白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８０４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１８２】

工程Ｅ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４８．７５μｍｏｌ、１当量）および水酸化リチウム水和物（３１．３２ｍｇ、７４６．２６μｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を４０℃で３時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。得られた残渣をH_2Oで希釈し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（３ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１５０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１８３】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（

２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピペリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（８０ｍｇ、１０３．１０μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２８．４８ｍｇ、１０３．１０μｍｏｌ、１当量）およびＥＤＣＩ（５９．２９ｍｇ、３０９．３０μｍｏｌ、３当量）の混合物を含むピリジン（３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物を４０℃で２時間N_2雰囲気下にて撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３８％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９６．６９μｍｏｌ、収率９３．７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２１８４】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９６．６９μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１７．１０ｍｇ、１６．７８μｍｏｌ、収率１７．３％）をオフホワイトの固体として得た。

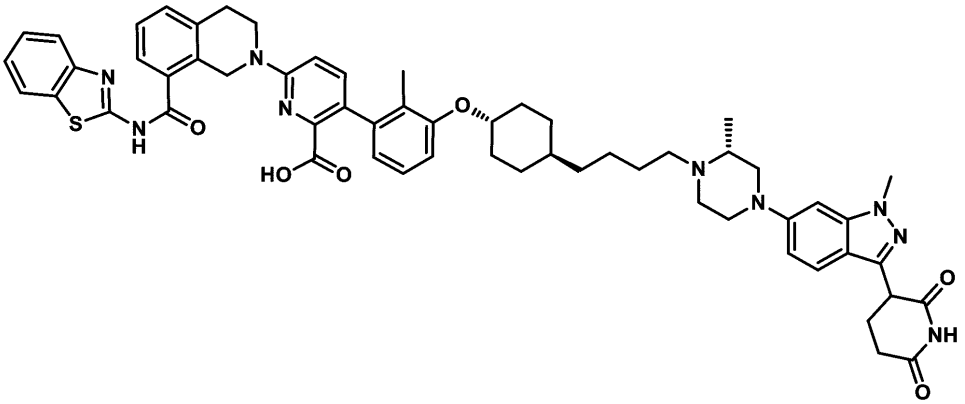
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７８．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１２．６９－１２．４１（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．３２－８．２２（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７０－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．８６（ｍ，２Ｈ），４．３８－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．１５（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３４－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７３（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．１９

（ｍ，２Ｈ）。

【２１８５】

実施例２３３．化合物２９７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１８６】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチルの調製手順

（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（１０．０ｇ、６３．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１４．１９ｇ、７５．８６ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２１．３６ｇ、８８．５０ｍｍｏｌ、１．４当量）の混合物を含むトルエン（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて１２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（７６ｇ、１３９．３６ｍｍｏｌ、粗生成物）を淡黄色油状物として得た。

【２１８７】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（２５．０ｇ、４５．８４ｍｍｏｌ、純度６０％、１．０当量）の混合物を含むＴＨＦ（２００ｍＬ）に、$LiAlH_4$（１．９１ｇ、５０．４３ｍｍｏｌ、１．１当量）を０℃で１０分間、N_2下で添加し、次いで混合物を０℃で２時間、N_2雰囲気下にて撹拌した。混合物溶液を$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$（５０ｇ）でクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）によって精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（３４．０ｇ、１１３．２０ｍｍｏｌ、収率８２．３％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．３０

（ｍ，３Ｈ），１．０９－１．０２（ｍ，２Ｈ）
【２１８８】
工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒドの調製手順
二塩化オキサリル（９．３３ｇ、７３．５２ｍｍｏｌ、６．４４ｍＬ、２．０当量）を含むＤＣＭ（８０ｍＬ）の溶液に、ＤＭＳＯ（１１．４９ｇ、１４７．０４ｍｍｏｌ、１１．４９ｍＬ、４．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）の溶液をN_2下、－７０℃で３０分間滴加した。反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１１ｇ、３６．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）を、N_2下にて、－７０℃で３０分間混合物に添加した。得られた混合物をN_2下にて－７０℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（２２．３２ｇ、２２０．５６ｍｍｏｌ、３０．７０ｍＬ、６．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）を混合物に添加し、反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2Oの添加によりクエンチし、希釈し、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３３．０ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６０（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２－４．２７（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．３８（ｍ，４Ｈ）
【２１８９】
工程Ｄ．１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼンの調製手順
３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウムと臭化物（２４．８０ｇ、５０．４７ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むＴＨＦ（１５０ｍＬ）に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、６３．０９ｍＬ、１．５当量）を－７０℃でＴＨＦ（１５０ｍＬ）中のN_2下、滴加した。混合物を－５０℃で３時間撹拌し、次いで、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（１２．５ｇ、４２．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）で処理した。混合物を２５℃で１６時間N_2雰囲気下にて撹拌した。混合物をNH_4Cl水溶液（１０００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ×２）で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼン（２４．０ｇ、５０．１１ｍｍｏｌ、収率５９．５％）が無色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４０－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３７－５．２３（ｍ，２Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３４－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０４－２．００（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１６（ｍ，２Ｈ）。
【２１９０】
工程Ｅ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順
１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１

－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－メチルベンゼン（１６．０ｇ、３７．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含む酢酸エチル（５０ｍＬ）の溶液に、PtO_2（５．０８ｇ、２２．３６ｍｍｏｌ、０．６当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物を４５℃で１６時間H_2（５０ｐｓｉ）下で撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（３．６ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、収率２４．５％）が淡褐色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．３３１（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０５－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．１６（ｍ，９Ｈ），１．０７－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【２１９１】

工程Ｆ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

二塩化オキサリル（２．６０ｇ、２０．５１ｍｍｏｌ、１．８０ｍＬ、２．０当量）を含むＤＣＭ（８０ｍＬ）の溶液に、ＤＭＳＯ（３．２１ｇ、４１．０２ｍｍｏｌ、３．２１ｍＬ、４．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）の溶液を－７０℃で３０分間N_2下にて滴加した。反応混合物を－７０℃で１時間撹拌した。４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（３．５ｇ、１０．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）を、－７０℃で３０分間N_2下にて混合物に添加し、得られた混合物をN_2下－７０℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（６．２３ｇ、６１．５３ｍｍｏｌ、８．５６ｍＬ、６．０当量）を含むＤＣＭ（４０ｍＬ）を混合物に添加し、－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をH_2O（４００ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（３００ｍＬ×１）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４００ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（３．４ｇ、８．５８ｍｍｏｌ、収率８３．７％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６６（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２６（ｍ，３Ｈ），１．０７－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２１９２】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（３．３ｇ、８．３３ｍｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．１０ｇ、８．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（９１０．０９ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、０．１５当量）、およびK_2CO_3（３．４５ｇ、２４．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を含むジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合

物をN_2雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（３００ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで酢酸エチル（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．１ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、収率３１．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２１９３】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、２０１．３６μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（７５．６２ｍｇ、２２１．４９μｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌し、次いで、$NaBH(OAc)_3$（１２８．０３ｍｇ、６０４．０８μｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２１９４】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、７５．６８μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（３．０７ｇ、２６．９２ｍｍｏｌ、２ｍＬ、３５５．７８当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－

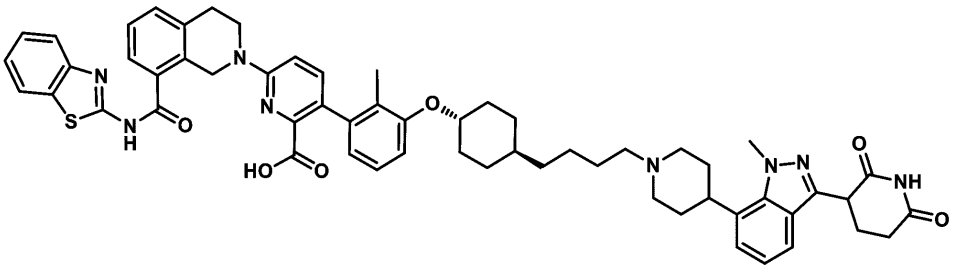
メチルフェニル）ピコリン酸（２７．５７ｍｇ、２６．６４μｍｏｌ、収率３５．２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．５３－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．０８－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２４（ｍ，９Ｈ），１．０９－１．０３（ｍ，５Ｈ）

【２１９５】

実施例２３４．化合物２９８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１９６】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、２０１．３６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＡｃＯＨ（１２．０９ｍｇ、２０１．３６μｍｏｌ、１１．５３μＬ、１．０当量）および３－（１－メチル－７－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７２．２９ｍｇ、２２１．４９μｍｏｌ、１．１当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１２８．０３ｍｇ、６０４．０８μｍｏｌ、３．０当量）を混合物に添加し、得られた混合物を２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をＨ$_{2}$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を更に精製することなく次の工程に使用して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（

３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９４．７６μｍｏｌ、収率４７．０％）を黄色油状物として得た。

【２１９７】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

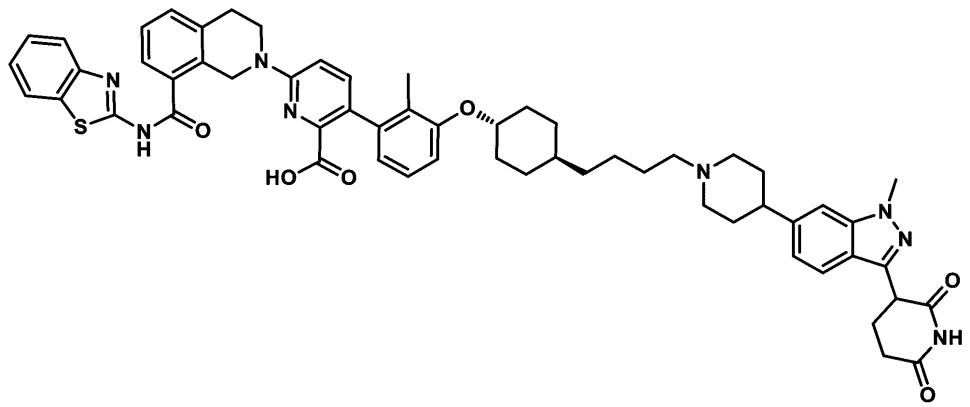
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９４．７６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液に、ＤＣＭ（１ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３１．２２ｍｇ、２９．９６μｍｏｌ、収率３１．６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．９７－６．９０（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｄｄ，Ｊ＝１．２，９．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，５Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，４Ｈ），１．５３－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２０（ｍ，８Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）

【２１９８】

実施例２３５．化合物２９９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２１９９】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．５８ｍｇ、１６１．０９μｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（８５．３５ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５５ｍｇ、１０８．７７μｍｏｌ、収率８１．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．８［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【２２００】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４２．１４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の混合物を２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３５．５ｍｇ、３４．０μｍｏｌ、収率２３．９％）を黄色固体として得た。

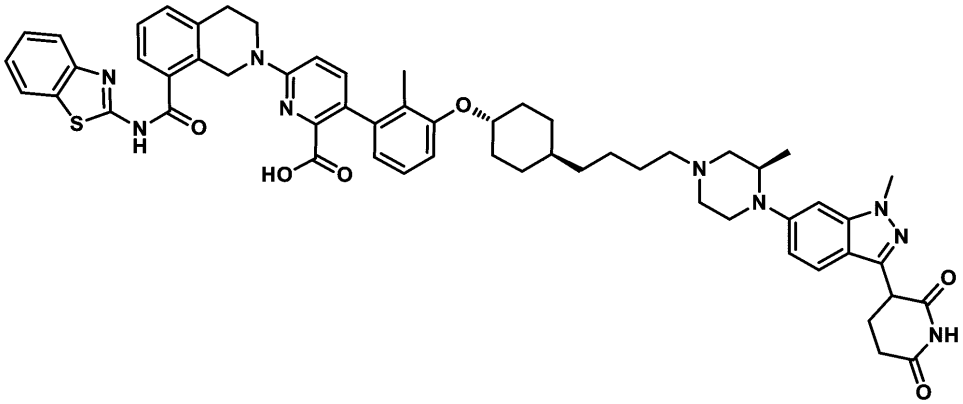
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９９９．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０４－１２．７６（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，３Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１６．８Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，

２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．６７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６８（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ）

【２２０１】

実施例２３６．化合物３００ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

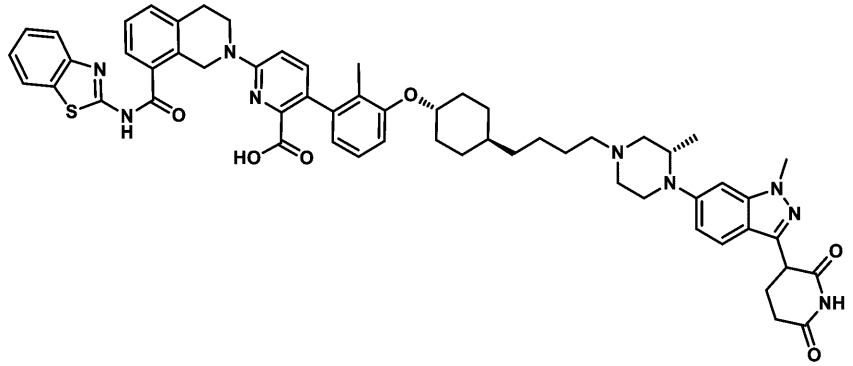
【２２０２】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ，１当量）および３－［１－メチル－６－［（２Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４５．８３ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２２７．６１ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、８当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１２：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５ｍｇ、４９．８４μｍｏｌ、収率３７．１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２０３】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５ｍｇ、５１．３９μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１９．０８ｍｇ、１８．３６μｍｏｌ、収率３５．７２％、純度９７．５８％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．８６（ｍ，３Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，３Ｈ），２．８８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，３Ｈ），２．０８（ｓ，３Ｈ），１．９３（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２２（ｍ，１１Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，５Ｈ）
【２２０４】
実施例２３７：化合物３００ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【２２０５】
工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０９．１０ｍｇ、１４６．４５μｍｏｌ、１当量）および３－［１－メチル－６－［（２Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（５０ｍｇ、１４６．４５μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（１８６．２４ｍｇ、８７８．７２μｍｏｌ，６当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５３．３４μｍｏｌ、収率３６．４％）を褐色固体として得た。

【２２０６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５６．０６μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を使用）により精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３７．５５ｍｇ、３６．９２μｍｏｌ、収率６５．８％）を白色固体として得た。

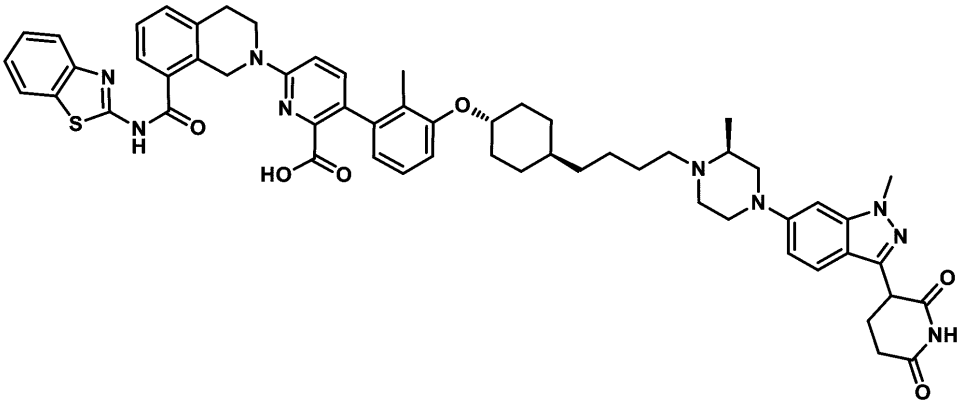
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８５（ｍ，３Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），６．６４－６．５８（ｍ，１Ｈ），５．０１－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１５（ｍ，２Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，５Ｈ），２．１８－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２２（ｍ，７Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，５Ｈ

)

【２２０７】

実施例２３８．化合物２９７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２２０８】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１．０当量）、および３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６０．８７ｍｇ、１６１．０９μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）の混合物を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を２５℃で１時間撹拌した。この反応混合物に$NaBH(OAc)_3$（１４２．２５ｍｇ、６７１．２０μｍｏｌ、５．０当量）を添加し、混合物を２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（４０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５ｍｇ、１０７．４μｍｏｌ、収率８０．０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【２２０９】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

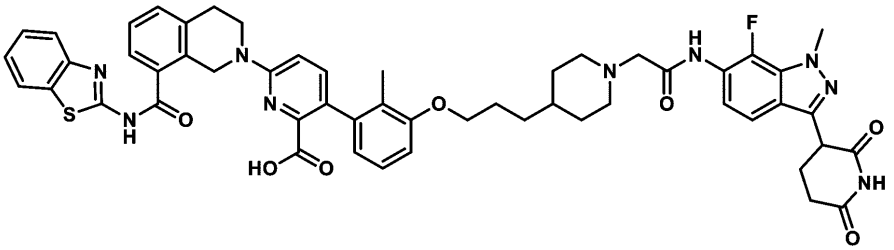
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイ

ソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１５．００ｍｇ、１０７．４４μｍｏｌ、１．０当量）の溶液、ＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＦＡおよびＤＣＭを除去し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１８．５３ｍｇ、１７．２６μｍｏｌ、収率１６．０％）を灰白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．８５－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．５６－３．４８（ｍ，３Ｈ），３．０８－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．２５－２．１３（ｍ，３Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９３（ｓ，１Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４６－１．１８（ｍ，１１Ｈ），１．０８（ｍ，３Ｈ）。

【２２１０】

実施例２３９．化合物３０２の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２２１１】

工程Ａ．（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシムの調製手順

Ｏ－メチルヒドロキシルアミン（６．２４ｇ、７４．６６ｍｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）を含むＤＭＥ（１５０ｍＬ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２８．１４ｇ、２０３．６２ｍｍｏｌ、３．０当量）および４－ブロモ－２，３－ジフルオロ－ベンズアルデヒド（１５．０ｇ、６７．８７ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシム（５２ｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

【２２１２】

工程Ｂ．６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾールの調製手順

（Ｅ）－４－ブロモ－２，３－ジフルオロベンズアルデヒドＯ－メチルオキシム（２６ｇ、１０３．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＥ（２６０ｍＬ）の溶液に、N_2H_4・H_2O（１９．４２ｇ、３８０．１７ｍｍｏｌ、１８．８２ｍＬ、純度９８％、３．６６当量）を添加した。混合物を９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２０℃に冷却し、減圧下で濃縮し、H_2Oに添加し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を石油エーテルを用いて２０℃で１０分間トリチュレートして、６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（４４．０ｇ、１９３．７０ｍｍｏｌ、収率９３．１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２１５．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．２２（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄｄ，Ｊ＝５．８，８．５Ｈｚ，１Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２５．１５（ｓ，１Ｆ）

【２２１３】

工程Ｃ．６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（４４ｇ、２０４．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＦ（４００ｍＬ）の溶液に、ＫＯＨ（２２．９６ｇ、４０９．２６ｍｍｏｌ、２．０当量）およびI_2（８３．１０ｇ、３２７．４１ｍｍｏｌ、６５．９５ｍＬ、１．６当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を２０℃で飽和Na_2SO_3溶液（２０ｍＬ）を添加することによりクエンチし、H_2Oで希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をH_2Oを用いて２０℃で１０分間トリチュレートして、６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（４９．０ｇ、１３４．９６ｍｍｏｌ、収率６５．９％）を淡褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４０－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２０（ｍ，１Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２４．２７（ｓ，１Ｆ）

【２２１４】

工程Ｄ．６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（４９．０ｇ、１４３．７３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＦ（５００ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（５９．５９ｇ、４３１．１９ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＭｅＩ（４０．８０ｇ、２８７．４６ｍｍｏｌ、１７．９０ｍＬ、２．０当量）を加えた。混合物を４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl溶液（１００ｍＬ）の添加によって０℃でクエンチし、H_2Oで希釈し、ＥｔＯＡｃ（１０００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（３０００ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１～１００／１）によって精製して、６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（２９．３ｇ、８１．７５ｍｍｏｌ、収率５６．８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，３Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１２６．９０（ｓ，１Ｆ）

【２２１５】

工程Ｅ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－７－フルオロ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（２９．３ｇ、８２．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－

テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（３７．８９ｇ、９０．８０ｍｍｏｌ、１．１当量）、Cs_2CO_3（８０．６９ｇ、２４７．６４ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（３．３７ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を含むＴＨＦ（３００ｍＬ）およびH_2O（３０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、混合物をN_2雰囲気下、６０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝２００／１～５０／１）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３０．３５ｇ、５３．９５ｍｍｏｌ、収率６５．３％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２９（ｍ，３Ｈ），７．２７－７．１９（ｍ，６Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝５．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｓ，２Ｈ），５．３７（ｓ，２Ｈ），４．２３－４．１８（ｍ，３Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝－１２８．９７（ｓ，１Ｆ）

【２２１６】

工程Ｆ．Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－アミンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５ｇ、９．６５ｍｍｏｌ、１．０当量）、フェニルメタンアミン（１．５５ｇ、１４．４７ｍｍｏｌ、１．５８ｍＬ、１．５当量）、Cs_2CO_3（９．４３ｇ、２８．９４ｍｍｏｌ、３．０当量）、およびｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ Ｐｄ G_3（４１２．０７ｍｇ、４８２．２８μｍｏｌ、０．０５当量）の混合物を含む２－メチルブタン－２－オール（３０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－アミン（８．５ｇ、１５．４６ｍｍｏｌ、収率８０．１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．２７（ｍ，９Ｈ），７．２６－７．１６（ｍ，４Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．４９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３７－６．３１（ｍ，１Ｈ），５．３９（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，３Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝－１６２．６１（ｓ，１Ｆ）

【２２１７】

工程Ｇ．３－（６－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

Ｎ－ベンジル－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－アミン（２．０ｇ、３．６７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（４０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．００ｇ、９３９．６７μｍｏｌ、純度１０％、０．２５６当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（１．００ｇ、１．４２ｍｍｏｌ、純度２０％、０．３８８当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２０℃で３時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．０５％ギ酸を用いる）によって精製して、３－（６－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピ

ペリジン－２，６－ジオン（１３３６．６０ｍｇ、４．３９ｍｍｏｌ、収率８７．８％）を灰色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３４－５．２６（ｍ，２Ｈ），４．２５－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），２．６４－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１０（ｍ，１Ｈ）

^{19}ＦＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝－１６３．３１（ｓ，１Ｆ）

【２２１８】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１１８ｍｇ、１５２．０７μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５０．４１ｍｇ、１８２．４９μｍｏｌ、１．２当量）を含むピリジン（１ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣＩ（４３．７３ｍｇ、２２８．１１μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。次いで、反応混合物を水に滴加し、次いで、濾過し、濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３７ｍｇ、１３２．４μｍｏｌ、収率８７．１％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１８．２［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【２２１９】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

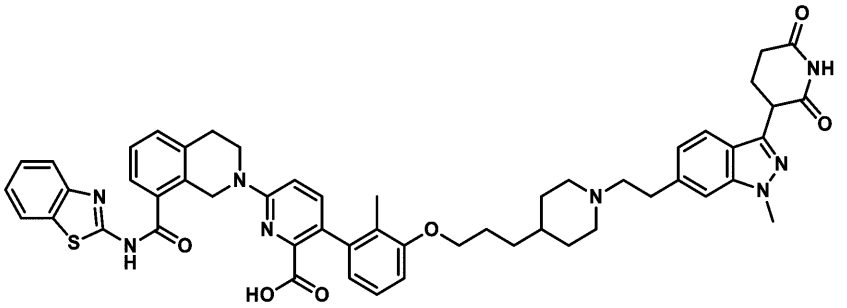
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３７ｍｇ、１３２．４７μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。残渣を減圧下で濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－７－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３８．１ｍｇ、３８．９５μｍｏｌ、収率２９．４％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．８８（ｄｄ，Ｊ＝３．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１０．９２（ｓ，１Ｈ），９．７９－９．６２（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．７０（ｍ，５Ｈ），１．４５－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．２８（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１３．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２２２０】

実施例２４０．化合物３０３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２２２１】

工程Ａ．（Ｅ）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２－エトキシビニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｅ）－２－（２－エトキシビニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１．４２ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（３．１８ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ、２．５当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（６７．３０ｍｇ、２９９．７７μｍｏｌ、０．０５当量）およびジシクロヘキシル－［２－（２，６－ジメトキシフェニル）フェニル］ホスファン（２．４６ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＭｅＣＮ（３０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、（Ｅ）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２－エトキシビニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２．８ｇ、５．７０ｍｍｏｌ、収率９５．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２２２】

工程Ｂ．２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒドの調製手順

（Ｅ）－３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２－エトキシビニル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２．８ｇ、５．７０ｍｍｏｌ、１当

量）の混合物を含むＨＣＯＯＨ（３０ｍＬ）を、４０℃で２時間撹拌した。２反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒド（２．５ｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２２３】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

２－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒド（２．５ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１当量）およびＴｓＯＨ（９２．８８ｍｇ、５３９．３４μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＭｅＯＨ（１０ｍＬ）およびトルエン（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１３０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（４６０ｍｇ、９０２．６μｍｏｌ、収率１６．７％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２２４】

工程Ｄ．３－（６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（４６０．００ｍｇ、９０２．６８μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（９６０．６３ｍｇ、９０２．６８μｍｏｌ、純度１０％、１当量）および$Pd(OH)_2$（１．２７ｇ、９０２．６８μｍｏｌ、純度１０％、１当量）の混合物を含むＴＨＦ（８ｍＬ）を、H_2雰囲気下、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、および濾液を減圧下で濃縮して、３－（６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－）ピペリジン－２，６－ジオン（３３０ｍｇ／ｍｇ、粗生成物）を黄色の固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｓ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６４（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｓ，６Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．１６（ｍ，２Ｈ）

【２２２５】

工程Ｅ．２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒドの調製手順

３－（６－（２，２－ジメトキシエチル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、３０１．７８μｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＨＣＯＯＨ（２ｍＬ）を、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒド（７０ｍｇ、粗生成物）を緑色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２８６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２２６】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エ

チル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

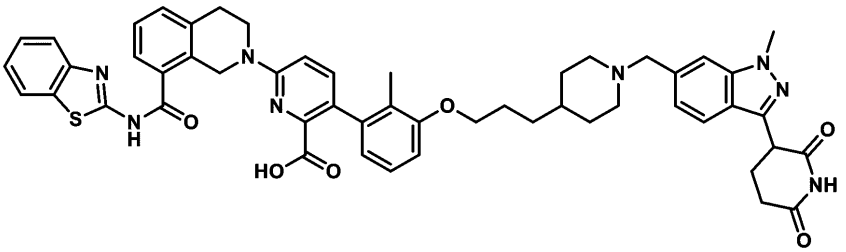
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（１５０ｍｇ、２２６．６５μｍｏｌ、１当量）、２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アセトアルデヒド（７１．１３ｍｇ、２４９．３２μｍｏｌ、１．１当量）、および４ＡＭＳ（３０ｍｇ）の混合物を含むＤＣＭ（４ｍＬ）を、２５℃で１２時間撹拌した。その後、$NaBH(OAc)_3$（９６．０７ｍｇ、４５３．３０μｍｏｌ、２当量）を添加した後、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２９．５５ｍｇ、２８．４２μｍｏｌ、収率１２．５４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５９（ｍ，３Ｈ），７．４７－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３４（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，７Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．８８（ｍ，２Ｈ），２．７６－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｄｄ，Ｊ＝６．０，１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４６－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．０３（ｍ，３Ｈ）

【２２２７】

実施例２４１．化合物３０４の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２２２８】

工程Ａ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－ビニル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１当量）、トリフルオロ（ビニル）－ｌ４－ボランカリウム塩（１．３４ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（２１９．３４ｍｇ、２９９．７７μｍｏｌ、０．０３ｇ当量）、およびK_3PO_4（３．１８ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むジオキサン（２７

．３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２．７ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて８０℃で２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－ビニル－１Ｈ－インダゾール（４．４ｇ、９．８３ｍｍｏｌ、収率９８．３９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２２９】

工程Ｂ．１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エタン－１，２－ジオールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－ビニル－１Ｈ－インダゾール（１．９０ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１当量）、Ｋ$_2$ＯｓＯ$_4$・２Ｈ$_2$Ｏ（１５６．４３ｍｇ、４２４．５６μｍｏｌ、０．１当量）、およびＮＭＯ（１．４９ｇ、１２．７４ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ、３当量）の混合物を含むアセトン（３５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３．５ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて６５℃で２時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６６％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エタン－１，２－ジオール（２．２ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、収率５３．８１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２３０】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒドの調製手順

１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）エタン－１，２－ジオール（２．２ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、１当量）およびＮａＩＯ$_4$（１．９５ｇ、９．１４ｍｍｏｌ、５０６．３２μＬ、２当量）の混合物を含むアセトン（２０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。混合物を飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ、１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド（２ｇ、４．４５ｍｍｏｌ、収率９７．３９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２３１】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド（７００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１当量）、エチレングリコール（４８３．３０ｍｇ、７．７９ｍｍｏｌ、４３４．２４μＬ、５当量）およびＴｓＯＨ（２６．８２ｍｇ、１５５．７３μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むトルエン（１５ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１２０℃で１２時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、収率６５．０５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２３２】

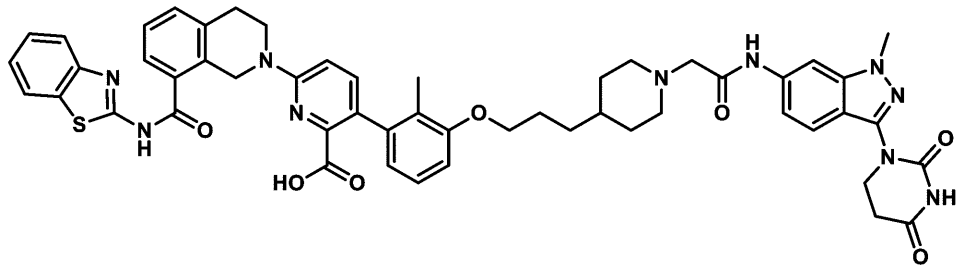
工程Ｅ．３－（６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダ

ゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（６００ｍｇ、５６３．８０μｍｏｌ、純度１０％、０．５５７当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（６００ｍｇ、４２７．２３μｍｏｌ、純度１０％、０．４２２当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６６％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２６０ｍｇ、８１６．３１μｍｏｌ、収率８０．５８％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２２３３】
工程Ｆ．３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒドの調製手順
ＨＣＯＯＨ（３ｍＬ）中の３－（６－（１，３－ジオキソラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、３１７．１３μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージし、次いで、混合物をＮ$_2$雰囲気下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２７２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２２３４】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－カルバルデヒド（１００ｍｇ、３６８．６４μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（２４３．９７ｍｇ、３６８．６４μｍｏｌ、１当量）およびＤＣＭ（３ｍＬ）を含有する混合物のｐＨを、ＤＩＥＡ（０．５ｍＬ）で約６に調整した。混合物を４０℃で２時間撹拌し、次いでＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２３４．３９ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。次いで、反応混合物を４０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２５．２２ｍｇ、２６．９４μｍｏｌ、収率７．３１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９１７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９９－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１０．９４－１０．８５（ｍ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９８－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ

＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．３１（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．２０（ｍ，６Ｈ）

【２２３５】

実施例２４２．化合物３１７の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２２３６】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１２８．８７μｍｏｌ、１当量）を含むピリジン（３ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣＩ（３２．１２ｍｇ、１６７．５４μｍｏｌ、１．３当量）および１－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４３．４ｍｇ、１６７．５４μｍｏｌ、１．３当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、ＤＣＭ（５０ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を添加した。水層をＤＣＭ（１５ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１２５．３４μｍｏｌ、収率９７．２６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１７．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２２３７】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジ

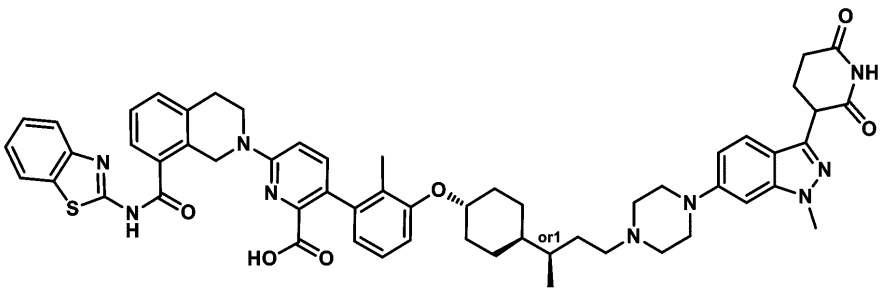
オキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４７．４６μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（３．０７ｇ、２６．９３ｍｍｏｌ、２ｍＬ、１８２．５９当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５４．０２ｍｇ、５６．９４μｍｏｌ、収率３８．６１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９６１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０７－１２．６９（ｍ，１Ｈ），１０．５４（ｓ，１Ｈ），１０．２２－９．７６（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．１１－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．２０（ｍ，２Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．６９（ｍ，４Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，５Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）

【２２３８】

実施例２４３．化合物３１０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２３９】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチルの調製手順

（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（５ｇ、３１．６１ｍｍｏｌ、１当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（７．０９ｇ、３

７．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むトルエン（５０ｍＬ）の溶液に、２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（９．１５ｇ、３７．９３ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を用いる）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（４ｇ、１２．２２ｍｍｏｌ、収率１９．３４％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．６９（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，４Ｈ）

【２２４０】

工程Ｂ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸の調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（３．９５ｇ、１２．０７ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（１．５２ｇ、３６．２１ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣のｐＨを、希釈した１Ｍ　ＨＣｌを徐々に加えることによって約３に調整した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）とH_2O（５ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３．６ｇ、１０．８４ｍｍｏｌ、収率４４．９２％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．０８（ｍ，４Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，４Ｈ）

【２２４１】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミドの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸（３．４ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ，１当量）およびＮ－メトキシメタンアミン（３．１８ｇ、３２．５７ｍｍｏｌ、３当量ＨＣｌ）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（６．１９ｇ、１６．２８ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＴＥＡ（５．４９ｇ、５４．２８ｍｍｏｌ、７．５６ｍＬ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド（３．３ｇ、８．６９ｍｍｏｌ、収率８０．０４％、純度９３．８％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣＬ$_3$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ），２．８０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．２４（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，２Ｈ）

【２２４２】

工程Ｄ．１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オンの調製手順
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルシクロヘキサン－１－カルボキサミド（３．１ｇ、８．７０ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、５．８０ｍＬ、２当量）をゆっくり加えた。反応混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で０．５時間撹拌した。混合物を徐々に２５℃に加温し、N_2雰囲気下にて１５．５時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いでＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オン（２．７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，２Ｈ），４．２７（ｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．２１（ｍ，３Ｈ），２．１２（ｓ，３Ｈ），２．０９－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，４Ｈ）
【２２４３】
工程Ｅ．エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタ－２－エノエートの調製手順
ＴＨＦ（９ｍＬ）中のエチル２－ジエトキシホスホリルアセテート（２．１６ｇ、９．６４ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ、１．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、１２．０５ｍＬ、１．５当量）をゆっくり添加した。反応混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で０．５時間撹拌した。反応混合物に、１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オン（２．５ｇ、８．０３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。混合物をゆっくりと－２５℃まで加温し、N_2雰囲気下にて２．５時間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl（１０ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタ－２－エン酸エチル（１．７ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、収率５３．１１％）が黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１９－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０１（ｍ，２Ｈ），５．６７（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．３３－３．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），２．１０（ｓ，６Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，３Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【２２４４】
工程Ｆ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸エチルの調製手順
（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタ－２－エン酸エチル（１．７ｇ、４．４６ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（３０ｍＬ）の溶液に、PtO_2（１２６．５５ｍｇ、４４５．８４μｍｏｌ、純度８０％、０．１当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下で２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸エチル（１．７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１１－２．０２（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２６（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．０６（ｍ，６Ｈ），０．８９－０．８０（ｍ，３Ｈ）

【２２４５】

工程Ｇ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸エチル（１．７ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１７ｍＬ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１６８．３３ｍｇ、４．４３ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（１００ｍｇ）でクエンチし、２０℃にゆっくりと加温した。混合物を濾過し、ＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄した。次いで、有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（６００ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、収率３６．９１％）を黄色油状物として得た。

【２２４６】

工程Ｈ．（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（４８０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１当量）をＳＦＣによって分離して、（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（９０ｍｇ、２４０．２４μｍｏｌ、収率１７．０８％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．００（ｍ，２Ｈ），４．３１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６９－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４２（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．１０（ｍ，３Ｈ），０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【２２４７】

工程Ｉ．（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（９０ｍｇ、２６３．７１μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＤＭＰ（１１１．８５ｍｇ、２６３．７１μｍｏｌ、８１．７０μＬ、１当量）を添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝６：１）によって精製し、（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（５０ｍｇ、１３０．８７μｍｏｌ、収率４９．６３％）を黄色油状物として得た。

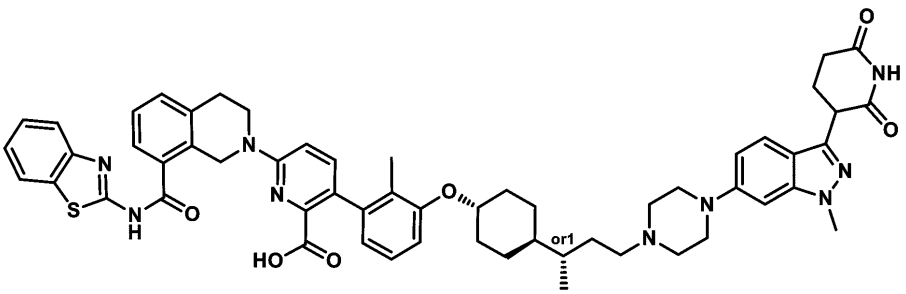
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１６（ｍ，４Ｈ），２．０８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２４－１．１１（ｍ，６Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２２４８】

工程Ｊ．３－（６－（４－（（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－

メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（４０ｍｇ、１１７．９０μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４２．４６ｍｇ、１２９．６９μｍｏｌ、１．１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）溶液を２５℃で２５℃で１５．５時間撹拌した。反応混合物に$NaBH(OAc)_3$（７４．９６ｍｇ、３５３．７０μｍｏｌ、３当量）を加え、２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、３－（６－（４－（（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、６０．８６μｍｏｌ、収率５１．６２％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２２４９】
工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（４－（（Ｒ）－３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、６１．４８μｍｏｌ、１当量および６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５．１９ｍｇ、７３．７７μｍｏｌ、１．２当量）を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（４．４８ｍｇ、６．１５μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１０．７１ｍｇ、１８４．４３μｍｏｌ、４．３２μＬ、３当量）とを添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ジクロロメタン：メタノール）により精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５ｍｇ、２９．０６μｍｏｌ、収率４７．２７％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．２［１／２Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２２５０】
工程Ｌ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５ｍｇ、３３．１３μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＴＦＡ（０．２ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２０．０５ｍｇ、１９．２２μｍｏｌ、収率５８．０２％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．０［Ｍ／２＋Ｈ］＋。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９７－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０５（ｍ，１Ｈ），７．０２－６．９１（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９７（ｓ，４Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０９－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．５８－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．４６－１．３２（ｍ，３Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【２２５１】
実施例２４４．化合物３１０ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－イ

ンダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２５２】

工程Ａ．（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（１１０ｍｇ、３２２．３１μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＤＭＰ（１５０．３８ｍｇ、３５４．５５μｍｏｌ、１０９．８４μＬ、１．１当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝６：１）によって精製し、（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（８０ｍｇ、２１１．７３μｍｏｌ、収率６５．６９％）を黄色油状物として得た。

【２２５３】

工程Ｂ．３－（６－（４－（（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（７０ｍｇ、２０６．３３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９７．５９ｍｇ、２６８．２３μｍｏｌ、１．３当量、ＨＣｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（１７４．９２ｍｇ、８２５．３１μｍｏｌ、４．０当量）を２５℃で混合物に添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、３－（６－（４－（（Ｓ－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、１５３．６９μｍｏｌ、収率７４．４９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６５０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２５４】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０１．６８ｍｇ、１６５．９９μｍｏｌ、１．２当量）、３－（６－（４－（（Ｓ）－３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９０ｍｇ、１３８．３２μｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（２４．１１ｍｇ、４１４．９７μｍｏｌ、９．７２μＬ、３．０当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（２０．１５ｍｇ、２７．６６μｍｏｌ、０．２当量）との混合物を含むジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イ

ルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、９６．３３μｍｏｌ、収率６９．６４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５７．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２５５】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

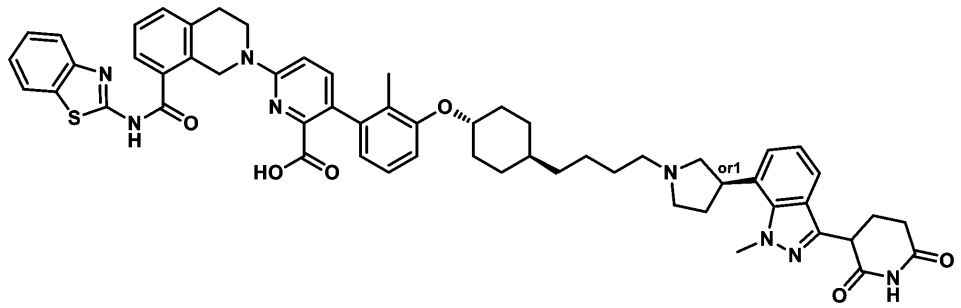
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０４．１４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（０．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブタン－２－イル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２４．２９ｍｇ、２２．７０μｍｏｌ、収率２１．８０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８９（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．４２－２．２３（ｍ，４Ｈ），２．１７－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．１４（ｍ，８Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【２２５６】

実施例２４５．化合物３２１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２５７】

工程Ａ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

ＤＭＳＯ（２７４．７３ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、２７４．７３μＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液を、N_2雰囲気下、－７０℃で（ＣＯＣｌ）$_2$（２２３．１５ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１５３．８９μＬ、２当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液に滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。その後、４－（（１ｒ、４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（３００ｍｇ、８７９．０４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（５３３．６９ｍｇ、５．２７ｍｍｏｌ、７３４．１０μＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて－７０℃で１時間撹拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（２００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

【２２５８】

工程Ｂ．３－（７－（（Ｒ）－１－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１５０ｍｇ、４４２．１３μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－７－（（Ｒ－ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６５．７３ｍｇ、５３０．５６μｍｏｌ、１．２当量）、ＮａＯＡｃ（３６．２７ｍｇ、４４２．１３μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２８１．１２ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、３当量）を加えた。混合物を２５℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣによるカラムクロマトグラフィー（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）で精製して、３－（７－（（Ｒ－１－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１２５．８

６μｍｏｌ、収率２８．４７％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２２５９】
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（７－（（Ｒ－１－（４－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０．００ｍｇ、１２５．８６μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９２．５１ｍｇ、１５１．０３μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（９．１７ｍｇ、１２．５９μｍｏｌ、０．１当量）とＫＦ（１．５Ｍ、２５１．７２μＬ、３当量）との混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％メタノール：酢酸エチル）により精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９８ｍｇ、９４．１１μｍｏｌ、収率７４．７８％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．７［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。
【２２６０】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０．００ｍｇ、８６．４３μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４

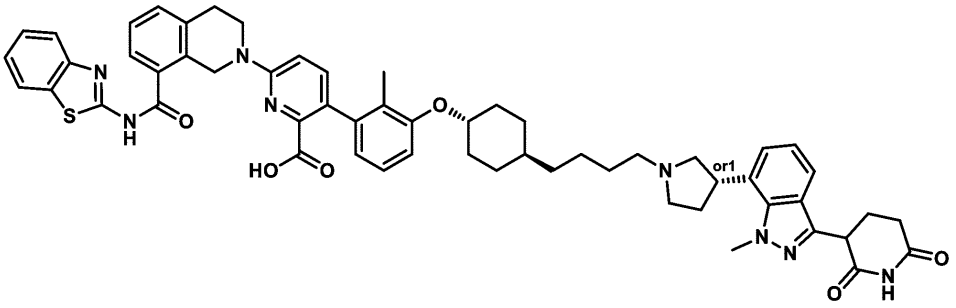
ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４３．６８ｍｇ、４２．４１μｍｏｌ、収率４９．０７％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３６（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１１．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１３－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１６（ｍ，５Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，４Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．１８－１．９９（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．１４（ｍ，８Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，２Ｈ）

【２２６１】

実施例２４６．化合物３２１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２６２】

工程Ａ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のＤＭＳＯ（４５７．８８ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、４５７．８８μＬ、４．０当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。この溶液に二塩化オキサリル（３７１．９１ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、２５６．４９μＬ、２．０当量）を添加した。反応混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて－７０℃で１時間撹拌した。４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１００ｍＬ）の混合物を添加し、得られた混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて－７０℃で１．５時間撹拌した。ＴＥＡ（８８９．４９ｍｇ、８．７９ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、６．０当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰

囲気下にて－７０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（２００ｍｇ、５６０．０３μｍｏｌ、収率３８．２３％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６６（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ），４．２３（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．２２－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．０８－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２２６３】

工程Ｂ．３－（７－（（Ｓ）－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１００ｍｇ、２９４．７５μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、３－［１－メチル－７－［（３Ｓ－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１１０．４９ｍｇ、３５３．７０μｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。混合物に$NaBH(OAc)_3$（１８７．４１ｍｇ，８８４．２６μｍｏｌ，３．０当量）を添加し、これを０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、３－（７－（（Ｓ－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、２８９．４８μｍｏｌ、収率９８．２１％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），７．６１－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．００（ｍ，４Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．６，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，１Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，５Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．１７（ｍ，１０Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，２Ｈ）

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２６４】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０６．００ｍｇ、１７３．０６μｍｏｌ、１．１当量）、３－（７－（（Ｓ）－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００ｍｇ、１５７．３２μｍｏｌ、１．０当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、３１４．６５μＬ、３．０当量）を含むジオキサン（２ｍＬ）溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホス

ファン、メタンスルホネート（２２．９１ｍｇ，３１．４６μｍｏｌ，０．２当量）を加えた。混合物を１００℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配）により精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２６５】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

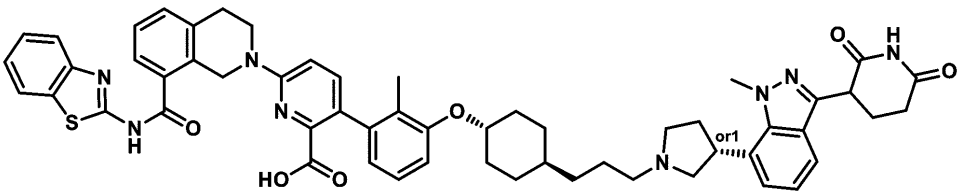
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０．００ｍｇ、８６．４３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３９．６７ｍｇ、３９．８６μｍｏｌ、収率４６．１２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．４０－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１４（ｍ，５Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９７（ｍ，４Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．２２－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３０（ｍ，５Ｈ），１．２９－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１７－０．９７（ｍ，３Ｈ）

【２２６６】

実施例２４７．化合物３２０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２６７】

工程Ａ．（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３０ｇ、７．２８ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１ｇ、７．１２ｍｍｏｌ、０．９７８当量）、ＡｃＯＨ（４３７．１４ｍｇ、７．２８ｍｍｏｌ、４１６．７２μＬ、１当量）およびＰｄ／Ｃ（１ｇ、純度１０％、１．００当量）を含むＴＨＦ（２５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２５ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）雰囲気下にて２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（３Ｒ－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７ｇ、６．５５ｍｍｏｌ、収率８９．９２％）を灰色ガム状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２６８】

工程Ｂ．３－［１－メチル－７－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７ｇ、６．５５ｍｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．６４ｍＬ、１当量）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をＭｅＣＮを用いて２０℃で１０分間トリチュレートし、濾過して、３－［１－メチル－７－［（３Ｒ－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（２．７９ｇ、粗生成物、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_2$Ｏ）δ＝７．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｑ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），３．７６（ｄｄ，Ｊ＝７．８，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６０－３．３７（ｍ，３Ｈ），２．８５－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，２Ｈ）。

【２２６９】

工程Ｃ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順
ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（８００ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＭＰ（２．０７ｇ、４．８９ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ、２．０当量）の混合物を脱気し、０℃で３回N_2でパージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５６％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製すると、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（６００ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、収率７５．４６％）が白色固体として得られた。

【２２７０】
工程Ｄ．３－（７－（（Ｒ）－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（１００ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１．０当量）、３－［１－メチル－７－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１０５．６５ｍｇ、３３８．２１μｍｏｌ、１．１当量）、ＮａＯＡｃ（３７．８３ｍｇ、４６１．２０μｍｏｌ、１．５当量）、およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３２５．８２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、５．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～８％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、３－（７－（（Ｒ－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、１１２．６１μｍｏｌ、収率３６．６３％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２７１】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（７－（（Ｒ－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０ｍｇ、１１２．６１μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８２．７８ｍｇ、１３５．１３μｍｏｌ，１．２当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ＣａＴａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（１６．４０ｍｇ、２２．５２μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（１９．６３ｍｇ、３３７．８３μｍｏｌ、７．９１μＬ、３．０当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５８．４１μｍｏｌ、収率５１．８７％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．２［１／２Ｍ＋Ｈ］＋

【２２７２】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

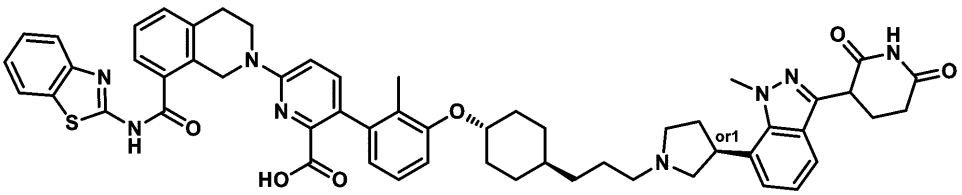
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５８．４１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、ＴＦＡ（０．３ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１５．５７ｍｇ、１５．５４μｍｏｌ、収率２６．６０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７１．５［Ｍ＋Ｈ］＋

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．４２－１１．７２（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０１（ｍ，２Ｈ），６．９６－６．８６（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．９１－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２１－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０９－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４２－１．１９（ｍ，６Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【２２７３】

実施例２４８．化合物３２０ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２７４】

工程Ａ．３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２０ｇ、３９．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－ブロモピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．００ｇ、３９．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（４４８．４２ｍｇ、３９９．６９μｍｏｌ、０．０１当量）、ＮｉＣｌ$_2$．ｄｔｂｂｐｙ（７９５．３８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、０．０５）、キヌクリジン（４４４．４０ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ、０．１当量）およびＴＭＰ（１１．２９ｇ、７９．９４ｍｍｏｌ、１３．５７ｍＬ、２．０当量）の混合物を含むをＭｅＣＮ（１００ｍＬ）で３回脱気した。次いで、反応バイアルをパラフィルムで密封し、１つの青色ＬＥＤから２ｃｍ離して配置し、２５℃で１４時間照射した。混合物を濾過し、次いで減圧下で濃縮して、残渣を得た。ａ残渣を、逆相ＨＰＬＣにより精製して、３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．７３μｇ、１３．４８ｍｍｏｌ、３３．７３％収率）を褐色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝８．１４（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．１３（ｍ，１２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，４Ｈ），４．３０（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．７５（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４９－３．３９（ｍ，３Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）

【２２７５】

工程Ｂ．（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの立体異性体（９．５９ｇ、１６．２３ｍｍｏｌ、１当量）を分取ＨＰＬＣによりに分離して、（３Ｓ－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５ｇ、７．５５ｍｍｏｌ、４６．５１％収率）を褐色油状物として、および（３Ｒ－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－

３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３ｇ、７．０８ｍｍｏｌ、４３．６３％収率）を褐色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．２０（ｍ，１２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，４Ｈ），４．３０（ｓ，３Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．３８（ｍ，３Ｈ），２．３３（ｓ，１Ｈ），２．０７（ｓ，１Ｈ），１．４３（ｓ，９Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝８．．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５８－７．１６（ｍ，１２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｓ，４Ｈ），４．３０（ｓ，３Ｈ），４．２４－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．８０－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．３８（ｍ，３Ｈ），２．３２（ｓ，１Ｈ），２．１４－２．００（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３７（ｍ，９Ｈ）

【２２７６】

工程Ｃ．（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５ｇ、７．６２ｍｍｏｌ、１当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（９３７．５０ｍｇ、６．６８ｍｍｏｌ、０．８７６当量）、Ｐｄ／Ｃ（９３７．５０ｍｇ、８８０．９４μｍｏｌ、純度１０％、０．１１６当量）、およびＡｃＯＨ（４５７．４７ｍｇ、７．６２ｍｍｏｌ、４３６．１０μＬ、１当量）を含むＴＨＦ（２５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２５ｍＬ）の溶液を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回洗浄した。混合物をＨ$_{2}$雰囲気下にて２０℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（３Ｓ－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、収率９５．４７％）を黄色ガム状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２２７７】

工程Ｄ．３－［１－メチル－７－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－７－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１７．１４ｍＬ、９．４３当量）を加えた。混合物を２０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をＭｅＣＮ（１０ｍＬ）を用いて２０℃で１０分間トリチュレートし、次いで、濾過して、３－［１－メチル－７－［（３Ｓ－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（２．２３μｇ、６．７２μｍｍｏｌ、９２．４４％収率）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）δ＝７．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｓ，３Ｈ），３．７８（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６３－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．１６（ｍ，２Ｈ）。

【２２７８】

工程Ｅ．３－（７－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）

プロパナール（１００．００ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１当量）、３－（１－メチル－７－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１５．２５ｍｇ、３６８．９６μｍｏｌ、１．２当量）、およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９５．４９ｍｇ、９２２．４０μｍｏｌ、３当量）を含むＤＣＭ（４ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、３－（７－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３５ｍｇ、１９３．２９μｍｏｌ、収率６２．８７％）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２２７９】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ジオキサン（５ｍＬ）中の３－（７－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３５ｍｇ、２１７．１８μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７２．９４ｍｇ、２８２．３３μｍｏｌ、１．３当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰＰｄ Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ Ｇ$_3$）（３１．６３ｍｇ、４３．４４μｍｏｌ、０．２当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、４３４．３６μＬ、３当量）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて８０℃で１０時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～９％酢酸エチル／メタノール）によって精製して、化合物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４６．０２μｍｏｌ、収率６７．２３％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．７［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$

【２２８０】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

ＴＦＡ（１．５ｍＬ）およびＤＣＭ（１．５ｍＬ）中の６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキ

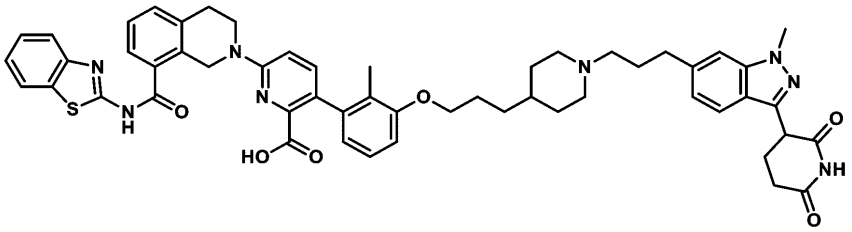
ソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０ｍｇ、１３６．２８μｍｏｌ、１当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（７８．６７ｍｇ、７９．２１μｍｏｌ、収率５８．１３％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６．５［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

１Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．１４－１２．２９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－４．１８（ｍ，４Ｈ），３．９１（ｒｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，２Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０６（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｓ，２Ｈ），１．４０－１．２４（ｍ，５Ｈ），１．１４－１．０１（ｍ，２Ｈ）

【２２８１】

実施例２４９：化合物３０５の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２２８２】

工程Ａ．４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－ブロモ－２－メチルフェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）、４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．１２ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（５．１６ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ、２当量）の混合物），を含むトルエン（３０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で１２時間

撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。a残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．３１ｇ、１０．４５ｍｍｏｌ、収率９７．７４％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５７．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２８３】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８９１．２８ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（２６４．９２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、０．３当量）およびＫＦ（１０５．６７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、４２．６１μＬ、１．５当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１時間撹拌した。Ｎ反応物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、９７７．９６μｍｏｌ、収率８０．６５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２８４】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン　酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８００ｍｇ、９７７．９６μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（４ｍＬ）およびＤＣＭ（４ｍＬ）の溶液を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（４６０ｍｇ、９０２．６８μｍｏｌ、収率１６．７４％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２２８５】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１当量）、２－（プロパ－２－イン－１－イルオキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（８４０．４３ｍｇ、６．００ｍｍｏｌ、８４２．９６μＬ、１当量）、ＣｕＩ（２２８．３６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、０．２

当量）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６９２．８０ｍｇ、５９９．５４μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＤＭＦ（２０ｍＬ）およびＤＩＥＡ（２０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。反応物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１．２ｇ、２．１４ｍｍｏｌ、収率３５．７６％）が黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６０．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２８６】

工程Ｅ．３－（１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロパ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（８００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（４５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、純度１０％、１当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（４５０ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ、純度３０％、１当量）の混合物を含むＴＨＦ（４ｍＬ）を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製し、３－（１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、７７８．３０μｍｏｌ、収率５４．４５％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２８７】

工程Ｆ．３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（１－メチル－６－（３－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）オキシ）プロピル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、７７８．３０μｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＭｅＯＨ（４ｍＬ）中にＨＣｌ（１２Ｍ、１２．９７μＬ、０．２当量）を０℃で加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３０２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２８８】

工程Ｇ．３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパナールの調製手順

３－（６－（３－ヒドロキシプロピル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２２０ｍｇ、７３０．０７μｍｏｌ、１当量）およびＤＭＰ（４６４．４８ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、３３９．２９μＬ、１．５当量）の混合物を含むＤＣＭ（４ｍＬ）を、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパナール（２４０ｍｇ、５７７．３０μｍｏｌ、収率７９．０７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３００．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２２８９】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

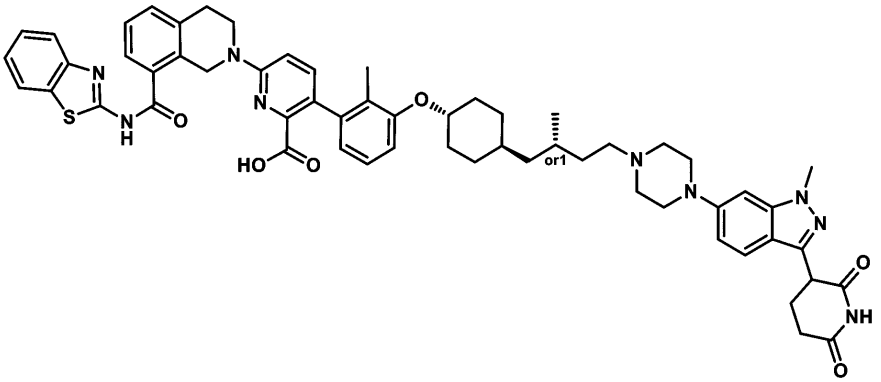
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（２４１．２０ｍｇ、３６４．４６μｍｏｌ、１．０当量）、３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロパナール（１２０ｍｇ、４００．９０μｍｏｌ、１．１当量）および４Ａ　ＭＳ（３０ｍｇ）の混合物を含むＤＣＭ（６ｍＬ）を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物に、$NaBH(OAc)_3$（１５４．４９ｍｇ、７２８．９２μｍｏｌ、２当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（８９．６６ｍｇ、８９．２７μｍｏｌ、収率２４．４９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４５．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄｄ，Ｊ＝４．０，６．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４６－７．３９（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．９４（ｍ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，５Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｓ，５Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，４Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．１４（ｍ，２Ｈ）

【２２９０】

実施例２５０．化合物３０７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２２９１】

工程Ａ．２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸メチルの調製手順

２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（１０．０ｇ、６３．２１ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＯＨ（１００ｍＬ）の溶液にH_2SO_4（１８．６０ｇ、１８９．６４ｍｍｏｌ、１０．１１ｍＬ、３．０当量）を加えた。混合物を７０℃で３時間撹拌した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸メチル（１０．０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２２９２】

工程Ｂ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチルの調製手順

メチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（１０ｇ、５８．０６ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２１．７２ｇ、１１６．１３ｍｍｏｌ、２．０当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（１６．８２ｇ、６９．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むトルエン（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした後、N_2雰囲気下、１２０℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチルト（１４．５ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．７８（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），３．６０－３．５７（ｍ，３Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．４８（ｍ，３Ｈ），１．４６－１．２２（ｍ，３Ｈ）

【２２９３】

工程Ｃ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸の調製手順

２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチル（１４．００ｇ、４１．０３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）およびH_2O（３０ｍＬ）中の溶液に、$LiOH・H_2O$（５．１６ｇ、１２３．０８ｍｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を３０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、ＴＨＦ（１００ｍＬ）を除去した。残渣をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、そのｐＨをＨＣｌ（１Ｍ）で４に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～１０／１）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸（７．７５ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．０３（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．６４（ｓ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．１５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２５（ｍ，３Ｈ）

【２２９４】

工程Ｄ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミドの調製手順
２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸（７．７５ｇ、２３．６８ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（８０ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（１０．８１ｇ、２８．４２ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（１５．３１ｇ、１１８．４２ｍｍｏｌ、２０．６３ｍＬ、５当量）およびＮ－メトキシメタンアミン（６．９３ｇ、７１．０５ｍｍｏｌ、３．０当量、ＨＣｌ）を加えた。混合物を２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（７．０ｇ、１８．３８ｍｍｏｌ、収率７７．６１％）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６９．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２２９５】
工程Ｅ．２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミドの調製手順
２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－アセトアミド（７．０ｇ、１８．９０ｍｍｏｌ、１．０当量）の立体異性体を分取ＨＰＬＣによって分離し、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１．６ｇ、４．２３ｍｍｏｌ、収率２２．３８％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．０８（ｓ，３Ｈ），２．２９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．４３－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．０５（ｍ，２Ｈ）
【２２９６】
工程Ｆ．１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－２－オンの調製手順
２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルアセトアミド（１．６ｇ、４．３２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（１６ｍＬ）溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、２．８８ｍＬ、２当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、－７０℃で滴加した。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液２０ｍＬに滴加し、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－２－オン（１．４ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０７（ｓ，３Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．６６（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，２Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，２Ｈ）
【２２９７】
工程Ｇ．（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタ－２－エン酸エチルの調製手順
２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（１．１６ｇ、５．１７ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ、１．２当量）のＴＨＦ（１５ｍＬ）溶液を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＬ

ｉＨＭＤＳ（１Ｍ、６．４６ｍＬ、１．５当量）で－７０℃にて滴下処理し、－７０℃にて１時間撹拌した。次いで、１－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－２－オン（１．４ｇ、４．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）を－７０℃でゆっくり添加した。混合物を２０℃に加温し、N_2雰囲気下、２０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和NH_4Cl溶液（２０ｍＬ）に滴加し、次いで、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタ－２－エン酸エチル（４５０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、収率２５．８６％）を淡黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，２Ｈ），５．７６－５．５９（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１１－２．０１（ｍ，６Ｈ），１．８６（ｓ，１Ｈ），１．６８（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１５－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２２９８】

工程Ｈ．４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン酸エチルの調製手順

（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタ－２－エン酸エチル（６３０ｍｇ、１．５９ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（１５ｍＬ）の溶液に、PtO_2（７２．３７ｍｇ、３１８．７２μｍｏｌ、０．２当量）をN_2下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過して濾液を得、これを減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％N_3・H_2Oを用いる）により精製して、４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン酸エチル（４４０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、収率６３．１８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．０８（ｍ，５Ｈ），１．０２－０．９５（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【２２９９】

工程Ｉ．４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オールの調製手順

４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン酸エチル（４４０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、$LiAlH_4$（４２．０３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を加えた。混合物をN_2雰囲気下にて０℃で１時間撹拌した。この混合物に、Na_2SO_4・$10H_2O$（２ｇ）を０℃で加えた。得られた混合物を濾過して濾液を得た。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝８：１）によって精製し、４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オール（３００ｍｇ、８０６．８５μｍｏｌ、収率７２．８６％）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．１０（ｍ，２Ｈ），１．０７－０．９２（ｍ，３Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【２３００】

工程Ｊ．（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オールの調製手順

４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オール（３００ｍｇ、８４４．３４μｍｏｌ、１当量）の立体異性体を分取ＨＰＬＣによって分離して、（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オール（１５０ｍｇ、４０８．０３μｍｏｌ、収率４８．３３％）を淡黄色の油状物として得た。

【２３０１】

工程Ｋ．（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナールの調製手順

（ＣＯＣｌ）$_2$（４８．５８ｍｇ、３８２．７７μｍｏｌ、３３．５１μＬ、２．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＤＭＳＯ（５９．８１ｍｇ、７６５．５３μｍｏｌ、５９．８１μＬ、４．０当量）を用いて－７０℃で滴下処理し、次いで混合物を－７０℃で３時間撹拌した。（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オール（６８ｍｇ、１９１．３８μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）を－７０℃で滴加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌し、次いでＴＥＡ（１１６．２０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１５９．８３μＬ、６．０当量）を－７０℃で滴加した。得られた混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和ブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナール（５５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６６（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１１－６．９９（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，４Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．１５－１．０８（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９４（ｍ，２Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）

【２３０２】

工程Ｌ．３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナール（１１０ｍｇ、３１１．３６μｍｏｌ、１．０当量）および３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２４．６１ｍｇ、３４２．４９μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を２０℃で１６時間撹拌した。次いで、混合物をＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９７．９７ｍｇ、９３４．０７μｍｏｌ、３．０当量）で処理した。その後、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％メタノール／ジクロロメタン）によって精製して、

３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２８ｍｇ、１８０．０６μｍｏｌ、収率５７．８３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９９（ｍ，２Ｈ），６．９７－６．８１（ｍ，２Ｈ），４．３１－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．４０－３．１１（ｍ，６Ｈ），２．７１－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２４－２．１１（ｍ，４Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２９（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．１４（ｍ，２Ｈ），１．１２－０．９３（ｍ，３Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）

【２３０３】

工程Ｍ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２８ｍｇ、１９２．５８μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２９．７６ｍｇ、２１１．８３μｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（３３．５６ｍｇ、５７７．７３μｍｏｌ、１３．５３μＬ、３．０当量）、およびＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰ Ｐｄ Ｇ$_{3}$（１４．０２ｍｇ、１９．２６μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．３ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２３０４】

工程Ｎ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイ

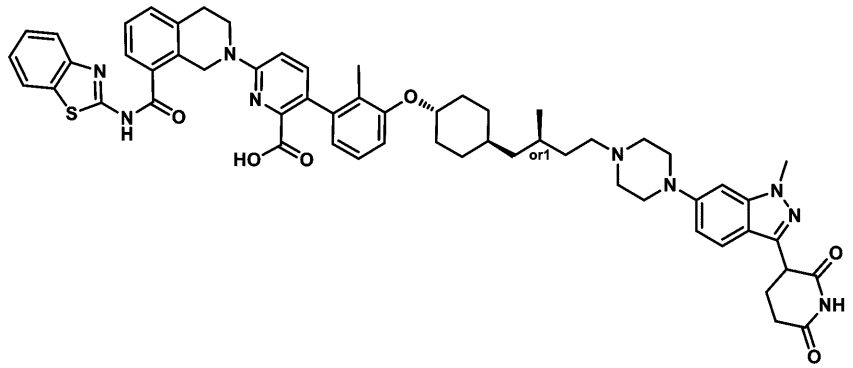
ソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８４．０８μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（２Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３５．３１ｍｇ、３３．７７μｍｏｌ、収率４０．１６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．２３－１２．０６（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３２－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．２３（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．６０（ｓ，６Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．１３（ｍ，６Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）

【２３０５】

実施例２５１．化合物３０７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－イ

ンダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２３０６】

工程Ａ．（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナールの調製手順

（ＣＯＣｌ）$_2$（８５．７３ｍｇ、６７５．４７μｍｏｌ、５９．１３μＬ、２当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、ＤＭＳＯ（１０５．５５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１０５．５５μＬ、４当量）を滴加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて－７８～２５℃で２時間撹拌した。次いで、（Ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタン－１－オール（１２０ｍｇ、３３７．７３μｍｏｌ、１当量）を滴加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下、－７８～２５℃で２時間撹拌した。ＴＥＡ（２０５．０５ｍｇ，２．０３ｍｍｏｌ，２８２．０５μＬ，６当量）を－７８℃で混合物に添加し、混合物を２５℃に加温し、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナール（１１０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６６（ｓ，１Ｈ），７．１７－６．７８（ｍ，３Ｈ），４．２９－４．１２（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．３６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．２４－０．９７（ｍ，６Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３０７】

工程Ｂ．３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブタナール（１１０ｍｇ、３１１．３６μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１２２．３２ｍｇ、３７３．６３μｍｏｌ、１．２当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液を０℃で２時間撹拌した。この混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９７．９７ｍｇ、９３４．０７μｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた反応混合物を０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を２５℃のＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３０８】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（（ｒ）－４－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－３－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８０ｍｇ、２７０．８１μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル

）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９９．０６ｍｇ、３２４．９７μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBup－Ｐｄ－G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（１９．７２ｍｇ、２７．０８μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（４７．２０ｍｇ、８１２．４３μｍｏｌ、６０．１８μＬ、３当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、１５０．８９μｍｏｌ、収率５５．７２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３０９】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７０ｍｇ、１５８．８３μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（２Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４８．４３ｍｇ、４７．０６μｍｏｌ、収率２９．６３％）を白色固体として得た。

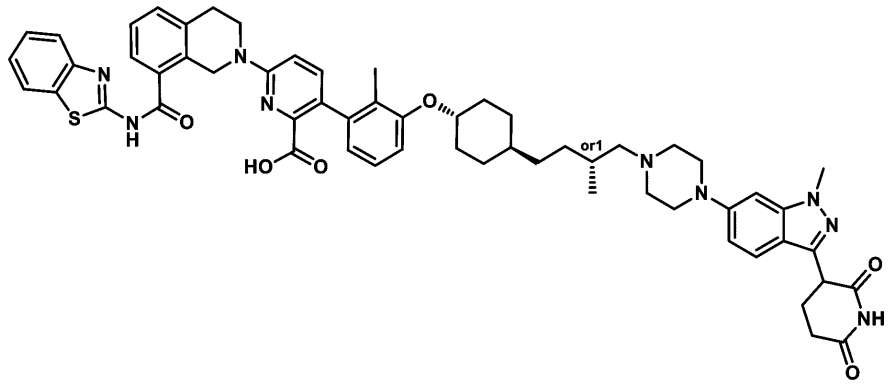
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９９－１２．７３（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１１－７

．０３（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８６（ｍ，４Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．８２－２．５７（ｍ，６Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２１－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６２－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．２５（ｍ，５Ｈ），１．２５－０．９４（ｍ，５Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３１０】

実施例２５２．化合物３０８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２３１１】

工程Ａ．２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オールの調製手順

２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）酢酸メチル（１４．５ｇ、４２．４９ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１５０ｍＬ）溶液に、０℃でＬｉＡｌＨ$_4$（１．９４ｇ、５０．９９ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃の飽和炭酸ナトリウム溶液（６．０ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ（８０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）および逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を使用）によって精製して、２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オール（７．５ｇ、２３．５８ｍｍｏｌ、収率５５．４９％）を深紅色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００－６．９６（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．３３－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，１Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．５３（ｓ，１Ｈ），１．４９（ｓ，２Ｈ），１．３７（ｄ

，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｓ，２Ｈ）
【２３１２】
工程Ｂ．２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オールの調製手順
２－（４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オールの立体異性体をＳＦＣによって分離して、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オール（７００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、収率２３．３３％）を無色の油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１４－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－６．９５（ｍ，１Ｈ），４．６３（ｓ，１Ｈ），４．３０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４７－３．４２（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．５１（ｄｄ，Ｊ＝１０．０，６．８Ｈｚ，５Ｈ），１．４０－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２３（ｍ，２Ｈ）
【２３１３】
工程Ｃ．２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒドの調製手順
（ＣＯＣｌ）$_{2}$（４０５．２２ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、２７９．４６μＬ、２当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＤＭＳＯ（４９８．８９ｍｇ、６．３９ｍｍｏｌ、４９８．８９μＬ、４当量）を－７０℃で２分間にわたって滴加した。添加後、混合物をこの温度で３０分間撹拌し、次いで、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）エタン－１－オール（５００．００ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）を－７０℃で滴加した。添加後、この温度で混合物を３０分間撹拌した後、ＴＥＡ（９６９．１５ｍｇ、９．５８ｍｍｏｌ、１．３３ｍＬ、６当量）を混合物に添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒド（３７０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率７４．４８％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．６９－９．６４（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，１Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．１４（ｍ，２Ｈ）
【２３１４】
工程Ｄ．（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタ－２－エン酸エチルの調製手順
２－（ジエトキシホスホリル）プロパン酸エチル（４２４．８２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、３８８．３２μＬ、１．５当量）の混合物に、ＮａＨ（１０４．６２ｍｇ、２．６２ｍｍｏｌ、純度６０％、２．２当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）をＮ$_{2}$雰囲気下にて－１０℃で３時間かけて添加した。次いで、２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒド（３７０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ、１当量）をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で添加した。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（３０ｍＬ）を添加することによってクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精

製して、（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタ－２－エン酸エチル（２００ｍｇ、５０５．９１μｍｏｌ、収率４２．５５％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），６．７１（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．７２（ｓ，２Ｈ），１．５１－１．４４（ｍ，１Ｈ），１．４２－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１９（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．０７（ｍ，２Ｈ）

【２３１５】

工程Ｅ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン酸エチルの調製手順

エチル（Ｅ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタ－２－エノエート（２００ｍｇ、５０５．９１μｍｏｌ、１当量）およびＰｔＯ$_{2}$（５７．４４ｍｇ、５０．５９μｍｏｌ、純度２０％、０．１当量）の混合物を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＨ$_{2}$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン酸エチル（１７０ｍｇ、４０８．７２μｍｏｌ、収率８０．７９％）を無色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｓ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．４４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．５９－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．１６（ｓ，４Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，４Ｈ）

【２３１６】

工程Ｆ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オールの調製手順

０℃のエチル４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタノエート（１７０ｍｇ、４２７．８４μｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液を０℃で１５分間撹拌した。１５分後、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（３２．４７ｍｇ、８５５．６８μｍｏｌ、２当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和炭酸ナトリウム溶液（０．１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、ＥｔＯＡｃ２０ｍＬで希釈した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）および分取ＨＰＬＣによって精製し、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オール（１００ｍｇ、２８０．５８μｍｏｌ、収率６５．５８％、純度９９．６９３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．４９（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，２Ｈ），１

．８６（ｔｄ，Ｊ＝１０．０，２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５５（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．１１（ｍ，１Ｈ），１．０７－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２３１７】

工程Ｇ．（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オールの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オールの立体異性体をＳＦＣによって分離して、（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オール（４０ｍｇ、１１２．５８μｍｏｌ、収率４０．００％）を無色油状物として得た。

【２３１８】

工程Ｈ．（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナールの調製手順

（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オール（４０ｍｇ、１１２．５８μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液に、デス・マーチンペルヨージナン（９５．５０ｍｇ、２２５．１６μｍｏｌ、６９．７６μＬ、２当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナール（４５ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２３１９】

工程Ｉ．３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナール（４５ｍｇ、１２７．３７μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４１．７０ｍｇ、１２７．３７μｍｏｌ、１当量）を２５℃で添加した。反応混合物を１５時間撹拌した。この混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（８０．９９ｍｇ、３８２．１２μｍｏｌ、３当量）を０℃で添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。残渣を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３２０】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（（Ｒ）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４１ｍｇ、６１．６８μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラ

メチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３７．７８ｍｇ、６１．６８μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１０．７５ｍｇ、１８５．０５μｍｏｌ、４．３４μＬ、３当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチルホスファンと、メタンスルホネート（４．４９ｍｇ、６．１７μｍｏｌ、０．１当量）との混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）のを脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５６．０６μｍｏｌ、収率９０．８８％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），１０．８３（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．８８（ｍ，３Ｈ），６．８３（ｓ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，５Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．０６－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，３Ｈ），２．０９－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．８４（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，４Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）

【２３２１】

工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５ｍｇ、５１．３９μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イ

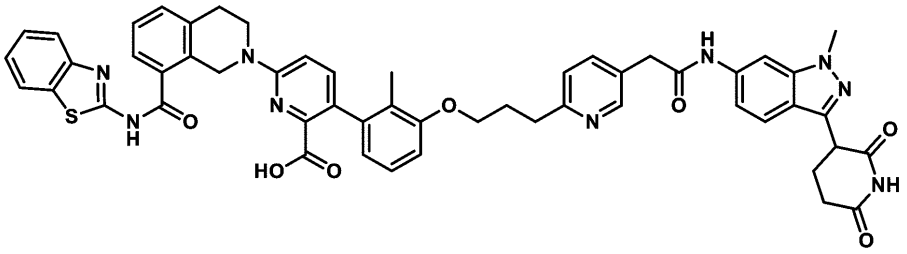
ルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（３Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２０．３９ｍｇ、１９．７４μｍｏｌ、収率８０．１０％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．２８－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，７Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄｔ，Ｊ＝２．４，４．４Ｈｚ，１Ｈ），１．５０－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２７－１．１７（ｍ，３Ｈ），１．１４－０．９５（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３２２】

実施例２５３．化合物３０９の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２３２３】

工程Ａ．１－ブロモ－２－メチル－３－プロパ－２－イノキシ－ベンゼンの調製手順

３－ブロモ－２－メチル－フェノール（４ｇ、２１．３９ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモプロパ－１－イン（３．８２ｇ、２５．６６ｍｍｏｌ、２．７７ｍＬ、１．２当量）、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（８．８７ｇ、６４．１６ｍｍｏｌ、３当量）およびＫＩ（３５５．０２ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＴＨＦ（３０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、１－ブロモ－２－メチル－３－プロパ－２－イノキシ－ベンゼン（４．１２ｇ、１８．３０ｍｍｏｌ、収率８５．５９％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．２４－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５３（ｓ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）

【２３２４】

工程Ｂ．２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロパ－１－イニル］－３－ピリジル］酢酸メチルの調製手順

１－ブロモ－２－メチル－３－プロパ－２－イノキシ－ベンゼン（１．８２ｇ、８．０

８ｍｍｏｌ、１．５当量）と、メチル２－（６－クロロ－３－ピリジル）アセタート（１ｇ、５．３９ｍｍｏｌ、１当量）と、K_2CO_3（２．２３ｇ、１６．１６ｍｍｏｌ、３当量）と、アセトニトリルと、ジクロロパラジウム（２７．９５ｍｇ、１０７．７５μｍｏｌ、０．０２当量）と、ＸＰｈｏｓ（１５４．１１ｍｇ、３２３．２６μｍｏｌ、０．０６当量）との混合物を含むＭｅＣＮ（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロパ－１－イニル］－３－ピリジル］酢酸メチル（１８０ｍｇ、４８０．９９μｍｏｌ、収率８．９３％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．６６－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．０７－６．９８（ｍ，３Ｈ），４．９６－４．９１（ｍ，２Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）

【２３２５】

工程Ｃ．２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３－ピリジル］酢酸メチルの調製手順

メチル２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロパ－１－イニル］－３－ピリジル］アセテート（１６０ｍｇ、４２７．５５μｍｏｌ、１当量）およびRh/Al_2O_3（８８．００ｍｇ、４２．７５μｍｏｌ、純度５％、０．１当量）の混合物を含むＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）を脱気し、H_2で３回パージした。反応混合物をH_2雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３－ピリジル］酢酸メチル（６５ｍｇ、１７１．８４μｍｏｌ、収率４０．１９％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７９．９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．４６（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．６３（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３３－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．２５（ｍ，２Ｈ）

【２３２６】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１６．６０ｍｇ、１９０．３５μｍｏｌ、１．２当量）、２－［６－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－３－ピリジル］酢酸メチル（６０ｍｇ、１５８．６２μｍｏｌ、１当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（１１．５５ｍｇ、１５．８６μｍｏｌ、０．１当量）、およびＫＦ（１．５Ｍ、３１７．２４μＬ、３当量）をジオキサン（１ｍＬ）中のマイクロ波管に入れ、管を密封した。密閉管をマイクロ波下、１００℃で１時間加熱した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽

出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、６３．７８μｍｏｌ、収率４０．２１％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７８４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２３２７】

工程Ｅ．２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３－ピリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－（２－メトキシ－２－オキソ－エチル）－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、６３．７８μｍｏｌ、１当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（８．０３ｍｇ、１９１．３４μｍｏｌ、３当量）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３－ピリジル］酢酸（５０ｍｇ、粗生成物）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７７０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２３２８】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２５．１６ｍｇ、９７．４１μｍｏｌ、１．５当量）、２－［６－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－３－ピリジル］酢酸（５０ｍｇ、６４．９４μｍｏｌ、１当量）、およびＥＤＣＩ（１８．６７ｍｇ、９７．４１μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、粗生成物）を緑色－黒色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２３２９】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

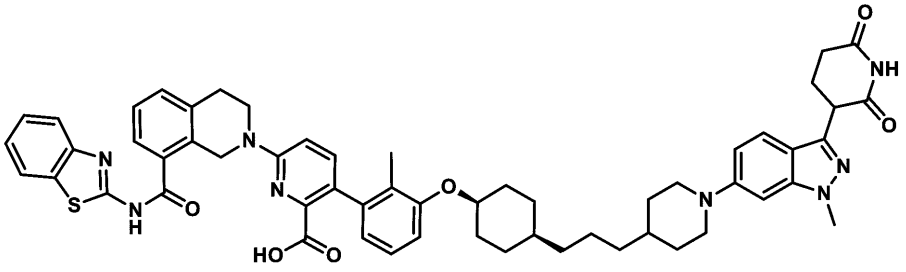
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６９．３０μｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で２４時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［５－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－ピリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１６．１ｍｇ、１５．８１μｍｏｌ、収率２２．８２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９５４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９０－１２．４０（ｍ，１Ｈ），１０．９１－１０．８２（ｍ，１Ｈ），１０．４４－１０．３８（ｍ，１Ｈ），８．４７－８．４２（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１５（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５８（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．９８－６．９２（ｍ，１Ｈ），６．９０－６．８２（ｍ，１Ｈ），６．６７－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．７０（ｓ，２Ｈ），３．０５－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｓ，２Ｈ）

【２３３０】

実施例２５４．化合物３１１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２３３１】

工程Ａ．２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸メチルの調製手順

ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）酢酸（１０ｇ、６３．２１ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、０℃でH_2SO_4（１２．４０ｇ、１２６．４３

ｍｍｏｌ、６．７４ｍＬ、２当量）を加えた。混合物を６０℃で３時間撹拌した。反応混合物をＮａＨＣＯ$_3$（３００ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×６）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩溶液（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、メチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（１３．５ｇ、粗生成物）を淡黄色油状物として得た。

【２３３２】

工程Ｂ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチルの調製手順

メチル２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）アセテート（１２ｇ、６９．６８ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（１５．６４ｇ、８３．６１ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（トリブチル－λ５－ホスファニリデン）アセトニトリル（２５．２３ｇ、１０４．５２ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（１２０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチル（２０ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２３３３】

工程Ｃ．２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノールの調製手順

２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］酢酸メチル（２０ｇ、５８．６１ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（２．６７ｇ、７０．３３ｍｍｏｌ、１．２当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃で硫酸ナトリウム十水和物（１０ｇ）によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノール（７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．１６－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．１８－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８４（ｍ，１Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），１．５７－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０１（ｍ，１Ｈ）。

【２３３４】

工程Ｄ．２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒドの調製手順

ＤＭＳＯ（６．９８ｇ、８９．３９ｍｍｏｌ、６．９８ｍＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液に、二塩化オキサリル（５．６７ｇ、４４．７０ｍｍｏｌ、３．９１ｍＬ、２当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）を添加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。２－［４－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）シクロヘキシル］エタノール（７ｇ、２２．３５ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）を混合物に－７０℃で添加し、１時間撹拌した。ＴＥＡ（１３．５７ｇ、１３４．０９ｍｍｏｌ、１８．６６ｍＬ、６当量）を－７０℃で混合物に添加した。混合物を－７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ５０ｍＬでクエンチし、ＤＣＭ１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を飽和塩溶液（２０ｍＬ×１）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒド（４ｇ、粗生成物）を淡黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．７９（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１６－４．０５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３４（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．２１－１．０８（ｍ，２Ｈ）。

【２３３５】

工程Ｅ．４－（（Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－４－ピペリジル）メチル－トリフェニル－ホスホニウム；ヨウ化物（４５３．０４ｍｇ、７７１．１８μｍｏｌ、１．２当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＬＤＡ（２Ｍ、９６３．９７μＬ、３当量）を０℃で添加した。混合物を０℃で２時間撹拌した。２－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アセトアルデヒド（２００ｍｇ、６４２．６５μｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）を０℃で混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をＮＨ$_4$Ｃｌ（３０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＮａＣｌ水溶液（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を含む）によって精製して、４－（（Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７０ｍｇ、４６０．５２μｍｏｌ、収率３５．８３％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３６．３［Ｍ－５６＋Ｈ］$^+$

【２３３６】

工程Ｆ．４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（（Ｅ）－３－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロプ－１－エン－１－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７０ｍｇ、５４８．２４μｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、ＰｔＯ$_2$（９９．５９ｍｇ、４３８．５９μｍｏｌ、０．８当量）をＮ$_2$雰囲気下にて添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応溶液を中程度のＮ$_2$雰囲気下にて珪藻層を通して濾過して、４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８．３［Ｍ＋Ｈ－５６］$^+$

【２３３７】

工程Ｇ．４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジンの調製手順

４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、５０５．５６μｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸含有）により精製して、４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２３３８】

工程Ｈ．３－（６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，

６－ジオンの調製手順
３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１ｇ、３．８７ｍｍｏｌ、１当量）のＨＣｌ（１２Ｍ、１．６１ｍＬ、５当量）およびH_2O（５ｍＬ）溶液を３０分間撹拌した。混合物を０℃に冷却し、$NaNO_2$（２８０．５１ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ、１．０５当量）のH_2O（５ｍＬ）溶液を加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌した。ＫＩ（１．２９ｇ、７．７４ｍｍｏｌ、２当量）を含むH_2O（１０ｍＬ）を混合物に０℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（６０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４００ｍｇ、９７５．２０μｍｏｌ、収率２５．１９％、純度９０％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３７０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２３３９】
工程Ｉ．３－（６－（４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（６－ヨード－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０１．０９ｍｇ、２７３．８４μｍｏｌ、１．２当量）と、４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸（９０ｍｇ、２２８．２０μｍｏｌ、１当量）と、Cs_2CO_3（２２３．０６ｍｇ、６８４．６１μｍｏｌ、３当量）と、１，３－ビス［２，６－ビス（１－プロピルブチル）フェニル］－４，５－ジクロロ－２Ｈ－イミダゾール－１－イウム－２－イドと、３－クロロピリジンと、ジクロロパラジウム（４４．４０ｍｇ、４５．６４μｍｏｌ、０．２当量）との混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下にて、９０℃で５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（６－（４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、２７．０６μｍｏｌ、収率１１．８６％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２３４０】
工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（４－（３－（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０ｍｇ、３１．４６μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３．１３ｍｇ、３７．７６μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（３．６６ｍｇ、６２．９３μｍｏｌ、１．４７μＬ、２当量）およびAd_2nBuP　Ｐｄ　G_3（２．２９ｍｇ、３．１５

μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ、１０．０８μｍｏｌ、収率３２．０５％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２３４１】

工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

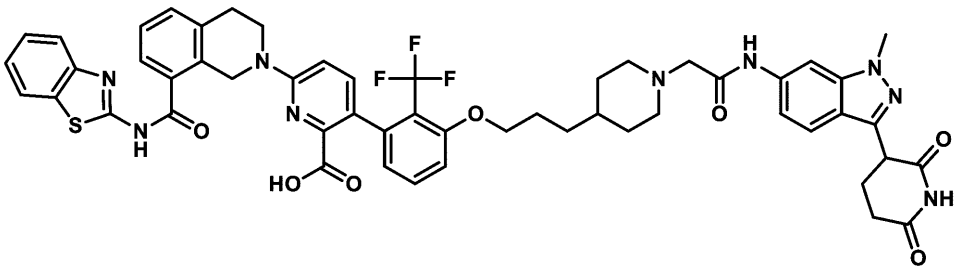
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ、１４．４１μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）の溶液を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－４－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１２．５４ｍｇ、１１．９７μｍｏｌ、収率８３．０９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９１－１２．８２（ｍ，１Ｈ），１２．６７－１２．４４（ｍ，１Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３０（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８３（ｍ，３Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８５（ｍ，５Ｈ），３．８０－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８７（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．３４－１．２３（ｍ，１２Ｈ）

【２３４２】

実施例２５５．化合物３１３の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２３４３】

工程Ａ．４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

１－ブロモ－３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（５００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１当量）を含むＭｅＣＮ（６ｍＬ）の溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（６９２．６８ｍｇ、６．１７ｍｍｏｌ、３当量）および４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００．７１ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５７ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、収率８８．６６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３７－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．０１－０．８８（ｍ，２Ｈ）。

【２３４４】

工程Ｂ．４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジンの調製手順

４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５７ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジン（７３０ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、収率９７．９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝９．３４－８．３６（ｍ，２Ｈ），７．５２－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８９－２．７１（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．６３－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２３（ｍ，４Ｈ）。

【２３４５】

工程Ｃ．２－［４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プ

ロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順
４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］ピペリジン（７３０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）のＭｅＣＮ（８ｍＬ）溶液に、K_2CO_3（７５１．６５ｍｇ、５．４４ｍｍｏｌ、３当量）および２－ブロモ酢酸エチル（２７２．４８ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１８０．５７μＬ、０．９当量）を加えた。混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（６５０ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、収率７８．０７％、純度９８．４８％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），３．１５（ｓ，２Ｈ），２．７９（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．１５－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，４Ｈ），１．１１（ｄｄ，Ｊ＝３．６，１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。
【２３４６】
工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［４－［３－［３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ェニル］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸エチル（２００ｍｇ、４４２．１８μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９７．９４ｍｇ、４８６．４０μｍｏｌ、１．１当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（６４．４１ｍｇ、８８．４４μｍｏｌ、０．２当量）およびＫＦ（１．５Ｍ、８８４．３６μＬ、３当量）をジオキサン（５ｍＬ）中マイクロ波管に取り込み、管を密封した。密閉管をマイクロ波反応器内で１００℃で１時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％ジクロロメタン：メタノール）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１０ｍｇ、２７５．５４μｍｏｌ、収率６２．３１％）が褐色油状物として得られた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３０．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．８７（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，４Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１０－４．０３（ｍ，６Ｈ），３．８８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，２Ｈ），１．７５－１．７０（ｍ，３Ｈ），１．５９（ｓ，２Ｈ），１．３６－１．３３（ｍ，２Ｈ），１．０５－０．９９（ｍ，１２Ｈ）。
【２３４７】
工程Ｅ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－

ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１０ｍｇ、３６１．３１μｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（６ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（７５．８１ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮し、ＨＣｌ（１Ｍ）で希釈した。反応混合物のｐＨを２～３に調整した。得られた固体を濾過し、乾燥させた。固体を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝８：１）によって精製し、２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（１４０ｍｇ、１４５．７１μｍｏｌ、収率４０．３３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２３４８】
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ］プロピル］－１－ピペリジル］酢酸（７５ｍｇ、９０．３７μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７０．０２ｍｇ、２７１．１１μｍｏｌ、３当量）のピリジン（１ｍＬ）溶液を４０℃で１２時間撹拌した。この混合物に、ＥＤＣＩ（２５．９９ｍｇ、１３５．５５μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。得られた混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を使用）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４５ｍｇ、４０．６７μｍｏｌ、収率４５．０％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２３４９】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順
６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、３７．３８μｍｏｌ、１当量

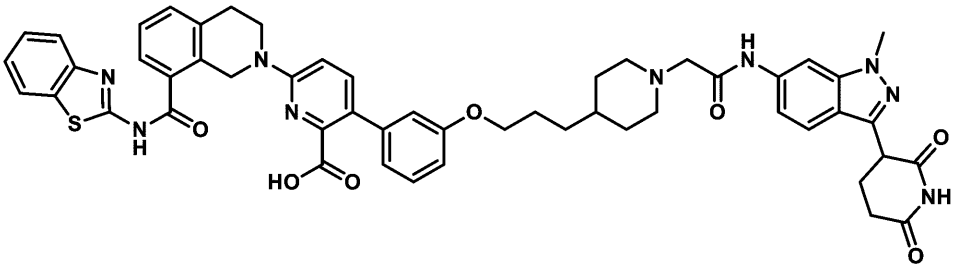
）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－（トリフルオロメチル）フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３１．１２ｍｇ、３０．０６μｍｏｌ、収率８０．４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．４［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１５（ｍ，２Ｈ），７．００－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），３．０２（ｓ，２Ｈ），２．９０－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．２４（ｍ，３Ｈ）

【２３５０】

実施例２５６．化合物３１４の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸

【２３５１】

工程Ａ．４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－ブロモフェノール（５００ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、１当量）、４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０３．２７ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、１当量）、および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（８３７．０３ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むトルエン（６ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、収率７３．８％）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５２】

工程Ｂ．４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジンの調製手順

４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ

－ブチル（８５０ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（４ｍＬ）およびＤＣＭ（４ｍＬ）の混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン（６３０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、収率９９．０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２９８．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５３】

工程Ｃ．２－（４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチルの調製手順

４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン（６３０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１当量）、２－ブロモ酢酸エチル（３５２．８０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、２３３．８０μＬ、１当量）およびK_2CO_3（１．４６ｇ、１０．５６ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を含むＭｅＣＮ（８ｍＬ）を６０℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－（４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチル（７２０ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ、収率８８．６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８４．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５４】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチル（１５０ｍｇ、３９０．３１μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８６．９０ｍｇ、４６８．３８μｍｏｌ、１．２当量）、K_2CO_3（１．５Ｍ、３９０．３１μＬ、１．５当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（５６．８５ｍｇ、７８．０６μｍｏｌ、０．２当量）との混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）をマイクロ波反応器中、１００℃で１．５時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２５３．１７μｍｏｌ、収率６４．６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５５】

工程Ｅ．２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２５３．１７μｍｏｌ、１当量）および$LiOH・H_2O$（５３．１２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を含むＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濃縮し、濁った液体を得た。次いで、ＨＣｌ（１Ｍ、５ｍＬ）を用いて、濁った液体のｐＨを約３に調整し

た。得られた混合物を濾過し、乾燥させ、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０：１）で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮して、２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１８０ｍｇ、２３６．２４μｍｏｌ、収率９３．３１％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７６２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５６】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１００ｍｇ、１３１．２５μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０．６８ｍｇ、１５７．５０μｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣＩ（３２．７１ｍｇ、１７０．６２μｍｏｌ、１．３当量）の混合物を含むピリジン（１ｍＬ）を４０℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７９．８３μｍｏｌ、収率６０．８２％）を黒色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２３５７】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７９．８３μｍｏｌ、１当量）の混合物を含むＴＦＡ（０．６ｍＬ）およびＤＣＭ（０．６ｍＬ）を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸（３０．３８ｍｇ、３１．６８μｍｏｌ、収率３９．６９％）を白色固体として得た。

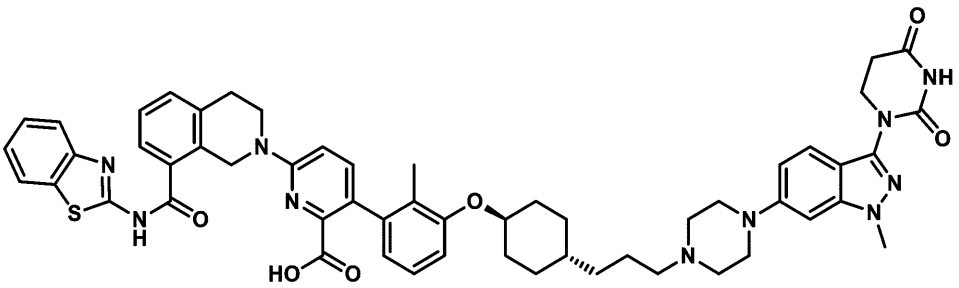
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９４６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０７－１２．７４（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６１

（ｍ，３Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２７（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．８５（ｍ，３Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１７－３．１４（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６３（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．４０－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．２９（ｓ，２Ｈ）

【２３５８】

実施例２５８．化合物３１６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２３５９】

工程Ａ．（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチルの調製手順

ＴＨＦ（３００ｍＬ）中のＮａＨ（２．２２ｇ、５５．５２ｍｍｏｌ、純度６０％、１．５当量）の混合物に、２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（１１．６２ｇ、５１．８２ｍｍｏｌ、１０．２８ｍＬ、１．４当量）をN_2下、０℃で滴加した。混合物をN_2下、０℃で１時間撹拌した。この混合物に、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（１１ｇ、３７．０１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。得られた反応混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃でNH_4Cl水溶液（２５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、化合物（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（２４ｇ、６５．３５ｍｍｏｌ、収率８８．２％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１８－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｍ，１Ｈ），５．９０－５．７２（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８１（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．２５（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３６０】

工程Ｂ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチルの調製手順

（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘ

キシル）アクリル酸エチル（１２ｇ、３２．６７ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＰｔＯ$_2$（２．９７ｇ、１３．０７ｍｍｏｌ、０．４当量）の混合物を含むＥｔＯＨ（２００ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。．混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（２４ｇ、６４．９９ｍｍｏｌ、収率９９．４％）を白色固体として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３２－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０３（ｍ，２Ｈ），１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－１．０１（ｍ，２Ｈ）。

【２３６１】

工程Ｃ．３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（１２ｇ、３２．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１５０ｍＬ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１．２３ｇ、３２．４９ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。次いで、反応混合物をＮ$_2$雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応混合物を、Ｎ$_2$雰囲気下、０℃でＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（２０ｇ）の添加によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（２０．８ｇ、６３．５６ｍｍｏｌ、収率９７．８％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｍ，７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０８－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【２３６２】

工程Ｄ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（５０ｍｇ、１５２．７９μｍｏｌ、１．０当量）およびＤＭＰ（７７．７６ｍｇ、１８３．３４μｍｏｌ、５６．８０μＬ、１．２当量）の混合物を含むＤＣＭ（１ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて２５℃で２０時間撹拌した。混合物を濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製し、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（３０ｍｇ、９２．２４μｍｏｌ、収率６０．３％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－６．９９（ｍ，２Ｈ），４．２９－４．１６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．４１（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９８（ｍ，２Ｈ）。

【２３６３】

工程Ｅ．１－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－イ

ンダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオンの調製手順
３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２００ｍｇ、６１４．９３μｍｏｌ、１．０当量）、１－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ヘキサヒドロピリミジン－２，４－ジオン（２８８．４６ｍｇ、７３７．９２μｍｏｌ、１．２当量）およびＫＯＡｃ（６０．３５ｍｇ、６１４．９３μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（６ｍＬ）溶液を２５℃で１時間撹拌した。この溶液に、$NaBH(OAc)_3$（３９０．９９ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加し、得られた混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：（ＭｅＯＨ＝１０：１）により精製して、１－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２０ｍｇ、１６６．２８μｍｏｌ、収率２７．０４％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３７．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３６４】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
１－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ジヒドロピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１２０ｍｇ、１８８．２０μｍｏｌ，１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７２．９２ｍｇ、２８２．３０μｍｏｌ，１．５当量）、Ａｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　G_3（１３．７１ｍｇ、１８．８２μｍｏｌ，０．１当量）およびＫＦ（３２．８０ｍｇ、５６４．６１μｍｏｌ，１３．２３μＬ，３．０当量）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）およびH_2O（０．４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下、１００℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、９９．８０μｍｏｌ、収率５３．０３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４３．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３６５】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイ

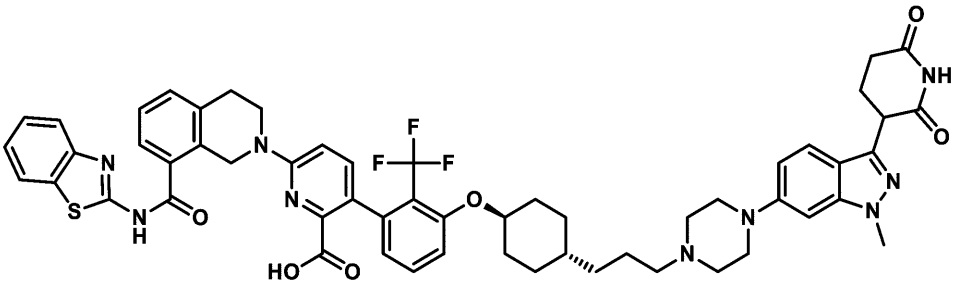
ソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０５．４４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（２ｍＬ）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，４－ジオキソテトラヒドロピリミジン－１（２Ｈ）－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（７１．６１ｍｇ、６５．８１μｍｏｌ、収率６２．４２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８７．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９９－１２．７５（ｍ，１Ｈ），１０．５１（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｍ，１Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，４Ｈ），６．６２（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，７Ｈ），３．０３（ｍ，２Ｈ），２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．３０（ｍ，７Ｈ），２．１０（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１（ｍ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．１８（ｍ，３Ｈ），１．１４－１．０５（ｍ，２Ｈ）

【２３６６】

実施例２５９．化合物３２８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸

【２３６７】

工程Ａ．（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチルの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３６８．６９ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、３２６．２８μＬ、１．５当量）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、２．１９ｍＬ、２当量）を－１０℃で添加した。反応混合物を１時間撹拌した。次いで、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（３８５ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ、１当量）を添加し、混合物をＮ$_{2}$雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃でＮＨ$_{4}$Ｃｌ（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫

酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（４３０ｍｇ、９１８．７０μｍｏｌ、収率８３．５２％）を無色油状物として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．５０－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．４，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．２０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【２３６８】

工程Ｂ．エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエートの調製手順

エチル（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）アクリラート（４３０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（４ｍＬ）の溶液に、ＰｔＯ$_2$（２３．１８ｍｇ、１０２．０８μｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液を、中程度のＮ$_2$雰囲気下で珪藻土層に通して濾過した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（３００ｍｇ、６３７．９０μｍｏｌ、収率６２．４９％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．１０－１．００（ｍ，２Ｈ）。

【２３６９】

工程Ｃ．３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（１５０ｍｇ、３５４．３９μｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（１３．４５ｍｇ、３５４．３９μｍｏｌ、１当量）を加えた。．混合物を０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$（３ｍＬ）でクエンチした。有機相を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（５０ｍｇ、１３１．１６μｍｏｌ、収率３７．０１％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４０－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．２３－１．１６（ｍ，３Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，２Ｈ）。

【２３７０】

工程Ｄ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェ

ノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順
（ＣＯＣｌ）$_2$（３３．２９ｍｇ、２６２．３１μｍｏｌ、２２．９６μＬ、２当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、ＤＭＳＯ（４０．９９ｍｇ、５２４．６２μｍｏｌ、４０．９９μＬ、４当量）を滴加した。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて－７０℃で２時間撹拌した。次いで、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（５０ｍｇ、１３１．１６μｍｏｌ、１当量）を滴加し、混合物をＮ$_2$雰囲気下にて－７０℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（７９．６３ｍｇ、７８６．９３μｍｏｌ、１０９．５３μＬ、６当量）を混合物に－７０℃で滴加し、混合物を２５℃に加温し、Ｎ$_2$雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６７（ｔ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），４．５０－４．３８（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｔ，Ｊ＝１．６，７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９－１．２７（ｍ，３Ｈ），１．０９－１．０１（ｍ，２Ｈ）。
【２３７１】
工程Ｅ．３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（６０ｍｇ、１５８．２２μｍｏｌ、１当量）および３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６９．０８ｍｇ、１８９．８７μｍｏｌ、１．２当量、ＨＣｌ）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＡｃ（１２．９８ｍｇ、１５８．２２μｍｏｌ、１当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、この混合物に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１６７．６７ｍｇ、７９１．１２μｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を０～２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を２５℃でＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５ｍＬ×３）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６９０．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２３７２】
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ，１５９．２８μｍｏｌ，１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチ

ル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１７．０８ｍｇ，１９１．１４μｍｏｌ，１．２当量）、ＫＦ（２７．７６ｍｇ，４７７．８５μｍｏｌ，１１．１９μＬ，３当量）、およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（２３．２０ｍｇ，３１．８６μｍｏｌ，０．２当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、８９．３６μｍｏｌ、収率５６．１０％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０９６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３７３】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸の調製手順

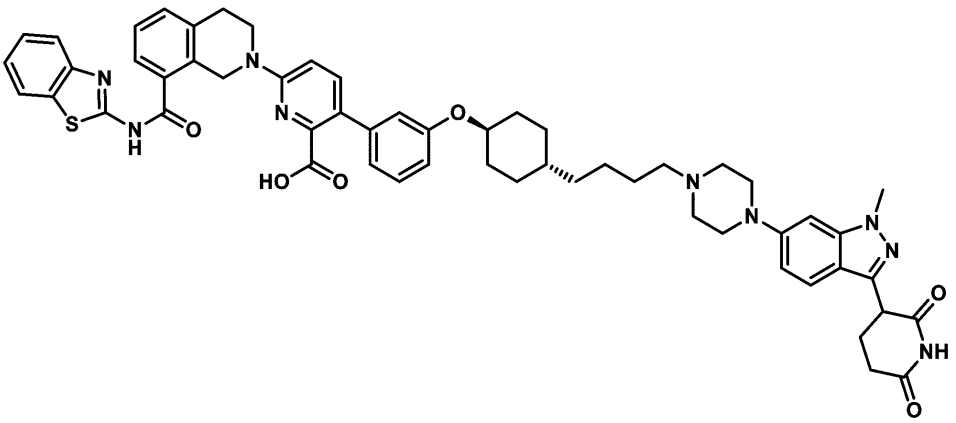
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１００．３４μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸（３１．７６ｍｇ、２８．２８μｍｏｌ、収率２８．１９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．１５－１２．４２（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３２（ｍ，７Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．４３（ｔ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．２５（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．５６（ｍ，６Ｈ），２．４２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５２（ｓ，２Ｈ），１．４２－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【２３７４】

実施例２６０．化合物３２９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸

【２３７５】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチルの調製手順

３－ブロモフェノール（２．５ｇ、１４．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）のトルエン（２５ｍＬ）中の溶液に、メチル４－ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート（２．２９ｇ、１４．４５ｍｍｏｌ、１．０当量）および２－（トリブチル－λ^{5}－ホスファニリデン）アセトニトリル（４．１９ｇ、１７．３４ｍｍｏｌ、１．２当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（６ｇ、１３．３９ｍｍｏｌ、収率４６．３４％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝７．１６－７．０６（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，３Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｓ，２Ｈ），１．６６－１．５５（ｍ，２Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，２Ｈ）

【２３７６】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（３ｇ、６．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＬｉＡｌＨ$_{4}$（３０５．３６ｍｇ、８．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）をＮ$_{2}$下、０℃で添加した。反応混合物をＮ$_{2}$下、０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$・１０Ｈ$_{2}$Ｏ（１ｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に加温した。混合物を濾過し、濾過ケークをＤＣＭ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．６８ｇ、５．６８ｍｍｏｌ、収率８４．７８％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$－ｄ）δ＝７．１５－７．１０（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８５－６．８０（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．５１（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，２

Ｈ），１．９８－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．１８－１．０５（ｍ，２Ｈ）

【２３７７】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒドの調製手順

ＤＭＳＯ（１．８４ｇ、２３．５６ｍｍｏｌ、１．８４ｍＬ、４．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液を、N_2雰囲気下、－７０℃で二塩化オキサリル（１．５０ｇ、１１．７８ｍｍｏｌ、１．０３ｍＬ、２．０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（１．６８ｇ、５．８９ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（３．５８ｇ、３５．３５ｍｍｏｌ、４．９２ｍＬ、６．０当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（１．７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６０（ｓ，１Ｈ），７．２６－７．１８（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３０（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，４Ｈ）

【２３７８】

工程Ｄ．１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼンの調製手順

３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウムの混合物と、臭化物（３．１０ｇ、６．３０ｍｍｏｌ、１．０５当量）とを含むＴＨＦ（１５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。この溶液にＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、７．２０ｍＬ、１．２当量）を滴加した。反応混合物をN_2雰囲気下にて－７０℃で２時間撹拌した。（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（１．７ｇ、６．００ｍｍｏｌ、１．０当量）を混合物に加え、N_2下、２５℃で１４時間撹拌を続けた。反応混合物をNH_4Cl水溶液（２０ｍＬ）によって０℃でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼン（１．９８ｇ、４．７７ｍｍｏｌ、収率７９．４０％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$－ｄ）δ＝７．４０－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｓ，２Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．３６（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．２７（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｓ，２Ｈ），４．２０－４．０８（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３４（ｄｄ，Ｊ＝３．６，７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，２Ｈ），１．２９－１．１６（ｍ，２Ｈ）

【２３７９】

工程Ｅ．１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼンの調製手順

１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１

－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼン（１．６８ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液に、PtO_2（１８３．６９ｍｇ、８０８．９３μｍｏｌ、０．２当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼン（１．３２ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

【２３８０】

工程Ｆ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順

１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモベンゼン（１．３２ｇ、３．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１５ｍＬ）溶液に、ＴＭＳＩ（１．９０ｇ、９．４９ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ、３．０当量）をN_2下、０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（９３０ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、収率７８．９８％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．２１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３６（ｍ，２Ｈ），１．３３－１．２６（ｍ，４Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【２３８１】

工程Ｇ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

ＤＭＳＯ（３８１．９９ｍｇ、４．８９ｍｍｏｌ、３８１．９９μＬ、４．０当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液を、N_2雰囲気下、－７０℃で二塩化オキサリル（３１０．２９ｍｇ、２．４４ｍｍｏｌ、２１３．９９μＬ、２．０当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に滴加した。混合物を－７０℃で３０分間撹拌した。その後、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（４００．００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（０．５ｍＬ）を－７０℃で滴加した。溶液を－７０℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（７４２．１０ｍｇ、７．３３ｍｍｏｌ、１．０２ｍＬ、６．０当量）を溶液に添加した。得られた反応混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（５００ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６６（ｔ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．９１（ｍ，１Ｈ），４．３４－４．２６（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３９（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５８－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２３８２】

工程Ｈ．３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シ

クロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（２５０ｍｇ、６２８．７７μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２５１．６５ｍｇ、６９１．６４μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（３９９．７８ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、３当量）を２５℃で混合物に添加した。反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）により精製して、３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３７ｍｇ、３２３．８８μｍｏｌ、収率５１．５１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２３８３】
工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２３７．００ｍｇ、３７２．２８μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０．８４ｍｇ、４０９．５１μｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（６４．８８ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、２６．１６μＬ、３．０当量）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）の；ビス（１－アダマンチル）－ブチルホスファンと、メタンスルホネート（５４．２２ｍｇ、７４．４６μｍｏｌ、０．２当量）との混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２４５．８０μｍｏｌ、収率６６．０３％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４２．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２３８４】
工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン

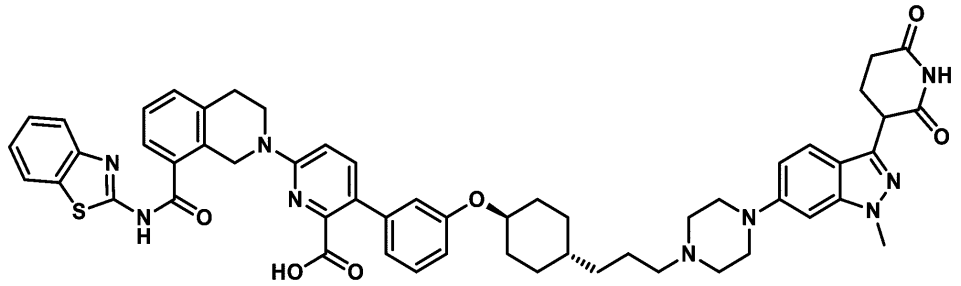
酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２８７．８３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（１．５ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸（５８．６５ｍｇ、５６．０３μｍｏｌ、収率１９．４７％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１２．０Ｈｚ，２Ｈ），７．５２－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１６．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，４Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．２４（ｓ，２Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５７（ｍ，７Ｈ），２．４２（ｓ，２Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５３－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．１７（ｍ，８Ｈ），１．０９－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【２３８５】

実施例２６１．化合物３３０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸

【２３８６】

工程Ａ．（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチルの調製手順

２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（１．１９ｇ、５．３０ｍｍｏｌ、１．０５ｍＬ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。この混合物に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、６．８９ｍＬ、１．３当量）をゆっくり添加した。反応混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて－７８℃で１．５時間撹拌した。次いで、（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（１．５ｇ、５．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１５ｍＬ）を添加した。得られた混合物をゆっくりと－４０℃まで加温し、Ｎ$_{2}$雰囲気下で１．５時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（１５ｍＬ）の添加によってクエンチし、酢酸エチル（１５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１５％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－

（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（８５０ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ、収率４５．４２％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．２５－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１４（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），５．８３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，１６．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０６（ｍ，２Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．４４－１．３０（ｍ，４Ｈ），１．２１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）

【２３８７】

工程Ｂ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチルの調製手順

（Ｅ）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）アクリル酸エチル（７５０ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＥｔＯＨ（５ｍＬ）溶液に、ＰｔＯ$_2$（４８．２１ｍｇ、２１２．３１μｍｏｌ、０．１当量）をＮ$_2$下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で数回パージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（７５０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．２８－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８５（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２０（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．２０－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ）

【２３８８】

工程Ｃ．３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オールの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸エチル（７５０ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（８ｍＬ）の溶液に、ＬｉＡｌＨ$_4$（８０．１３ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＮａ$_2$ＳＯ$_4$・１０Ｈ$_2$Ｏ（２００ｍｇ）でクエンチし、ゆっくりと２０℃に加温した。混合物を濾過し、ＤＣＭ（２５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（７００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．２８－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，１Ｈ），４．３６（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３７－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２５－１．１５（ｍ，３Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２３８９】

工程Ｄ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順

二塩化オキサリル（５６７．３０ｍｇ、４．４７ｍｍｏｌ、３９１．２４μＬ、２．０当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を、ＤＭＳＯ（６９８．４５ｍｇ、８．９４ｍｍｏｌ、６９８．４５μＬ、４．０当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液にＮ$_2$雰囲気下－７８℃で滴加した。混合物を－７８℃で９０分間撹拌した。その後、３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３

－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（７００ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を－７８℃で滴加した。溶液を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（１．３６ｇ、１３．４１ｍｍｏｌ、１．８７ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。得られた溶液をN_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃でH_2O（５ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６８（ｓ，１Ｈ），７．２８－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６－６．８５（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，２Ｈ），１．３２－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，２Ｈ）

【２３９０】

工程Ｅ．３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２１０．３９ｍｇ、６４２．６５μｍｏｌ、１．０当量）および３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（２００ｍｇ、６４２．６５μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（４０８．６１ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９０ｍｇ、２４８．６０μｍｏｌ、収率３８．６８％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２３９１】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９０ｍｇ，３０５．１７μｍｏｌ，１．０当量）および６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５ｍ５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２４．３２ｍｇ，３６６．２１μｍｏｌ，１．２当量）を含むジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）の溶液に、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（２２．２２ｍｇ、３０．５２μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（５３．１９ｍｇ、９１５．５２μｍｏｌ、２１．４５μＬ、３．０当量）と、を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノ

リン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１０ｍｇ、１８０．７２μｍｏｌ、収率５９．２２％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１５．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【２３９２】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸の調製手順

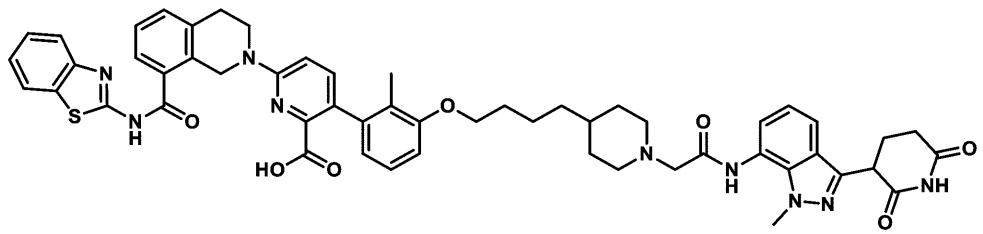
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１０ｍｇ、２０４．２３μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸（８６．６１ｍｇ、８５．１０μｍｏｌ、収率４１．６７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７２．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．３６－１２．３４（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５４－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２５（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝９．２，１４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，４Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．９０－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２６－２．２４（ｍ，２Ｈ），３．０２－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６１（ｍ，５Ｈ），２．５５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．１３（ｍ，６Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２３９３】

実施例２６２．化合物２１３の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）

－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２３９４】

工程Ａ．２－（４－（４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸メチルの調製手順

４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．２ｇ、１当量、５．３ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（２．０ｇ、１．５当量、８．０ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（１．６ｇ、３当量、１６ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ２（ｄｐｐｆ）－CH_2Cl_2付加物（０．２２ｇ、０．０５当量、０．２６ｍｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（１５ｍＬ）の溶液を窒素ガスでパージし、８５℃に加熱した。１６時間後、反応溶液を濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、２－（４－（４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸メチル（２．６ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を無色油状物として得た。

【２３９５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

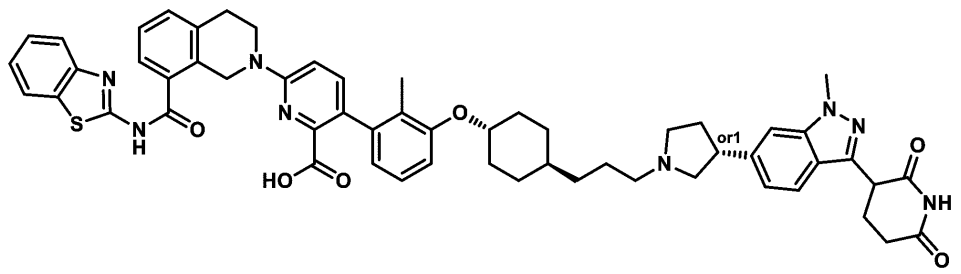
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１当量、８８４μｍｏｌ）、２－（４－（４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸メチル（５１２ｍｇ、１．３当量、１．１５ｍｍｏｌ）およびＣａｔａＣＸｉｕｍ　ＰＤ　Ｇ３（６４．４ｍｇ、０．１当量、８８．４μｍｏｌ）を含む１，４－ジオキサン（７．５ｍＬ）およびK_3PO_4（１．５Ｍ、２．５ｍＬ）の溶液をマイクロ波中、１００℃で加熱した。４０分後、反応容器をマイクロ波から取り出し、従来の加熱によって８０℃に加熱した。１２時間後、反応溶液を濾過し、濃縮して、粗生成物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得て、これを更に精製することなく次に用いた。

【２３９６】

工程Ｃ．２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－メトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７１１ｍｇ、８８４μｍｏｌ、１当量）のメタノール（５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＨ水溶液（１Ｍ、１ｍＬ）を添加した。反応溶液を６０℃で撹拌した。３時間後、反応溶液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（２７８ｍｇ、３５２μｍｏｌ、２工程で収率４０％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９１．２［Ｍ

＋Ｈ］＋。
【２３９７】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（４－（４－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）ブチル）ピペリジン－１－イル）酢酸（６０ｍｇ、１当量、７６μｍｏｌ）、３－（７－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４ｍｇ、１．２当量、９１μｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルクロロホルムアミジニウム－ヘキサフルオロホスフェート（２６ｍｇ、１．２当量、９１μｍｏｌ）および１－メチルイミダゾール（２２ｍｇ、２１μＬ、３．５当量、０．２７ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（５ｍＬ）溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濾過し、濃縮して粗生成物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６．０［Ｍ＋Ｈ／２］＋。
【２３９８】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７８ｍｇ、７６μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温で撹拌した。１６時間後、反応溶液を濃縮した。得られた残渣をＤＭＳＯに再懸濁し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（４－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）ブトキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１７ｍｇ、１７μｍｏｌ、収率２３％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲは構造と矛盾がない。
【２３９９】
実施例２６３．化合物３３１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４００】

工程Ａ．（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２ｇ、７．１１ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２．１０ｇ、１．９７ｍｍｏｌ、純度１０％、０．２７８当量）、$Pd(OH)_2$（２．１０ｇ、１４．９５ｍｍｏｌ、２．１０当量）およびＡｃＯＨ（４２６．９６ｍｇ、７．１１ｍｍｏｌ、４０７．０２μＬ、１当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2でパージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０５ｇ、粗生成物）を褐色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【２４０１】

工程Ｂ．３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．０ｇ、７．２７ｍｍｏｌ、１当量）を含むジオキサン（１０ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２１．０５ｍＬ、１１．５８当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１３４５．０１ｍｇ、７．２６ｍｍｏｌ、収率９９．８０％、ＨＣｌ）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８８－９．５７（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９８（ｍ，１Ｈ）。

【２４０２】
工程Ｃ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナールの調製手順
３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オール（５００ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＤＭＰ（９７２．０４ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ、７１０．０４μＬ、１．５当量）の混合物を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて３５℃で３時間撹拌した。混合物を濾過し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（５３０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、収率５３．３３％）を白色固体として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６８（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１０－６．９８（ｍ，２Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｍ，２Ｈ），１．７５（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．０４（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。
【２４０３】
工程Ｄ．３－（６－（（Ｒ）－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（１００ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１．０当量）、３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１５．２５ｍｇ、３６８．９６μｍｏｌ、１．２当量）およびＮａＯＡｃ（２５．２２ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（３２５．８２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。得られた混合物を２５℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ入れ、次いで、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（（Ｒ）－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２４０４】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（（Ｒ）－１－（３－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００ｍｇ、２４８．７１μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８２．８２ｍｇ、２９８．４５μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP Ｐｄ G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐｄ G_3）（３６．２３ｍｇ、４９．７４μｍｏｌ、０．２当量）およびＫＦ（７２．２５ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、２９．１３μＬ、５．０当

量）の混合物を含むジオキサン（６ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．６ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製した。このようにして得られた生成物を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、９３．２４μｍｏｌ、収率３７．４９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４０５】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１１６．８１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１．５ｍＬ）およびＤＣＭ（０．５ｍＬ）の溶液を３５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（６５．６５ｍｇ、６５．３０μｍｏｌ、収率５５．９０％）を黄色固体として得た。

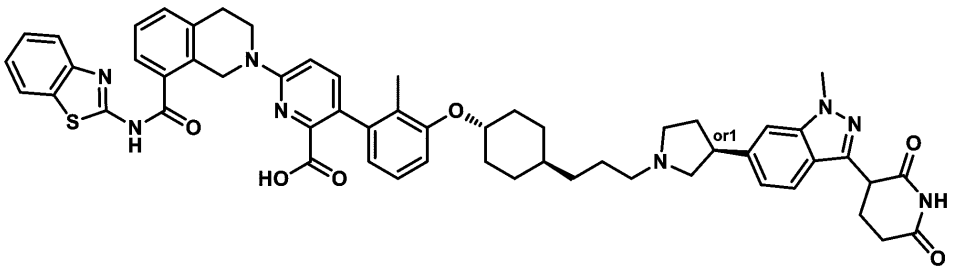
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１２．９６－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１２．６７－１２．４５（ｍ，１Ｈ），１０．９３（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１７－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０５－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．３９－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６２－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．２７－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｍ，４Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，２Ｈ），２．１３－２．０７（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２３（ｍ，６Ｈ），１．１７－

１．０１（ｍ，３Ｈ）。

【２４０６】

実施例２６４．化合物３３１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４０７】

工程Ａ．３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１５ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．７５ｇ、３８．９７ｍｍｏｌ、１．３当量）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（３３６．３１ｍｇ、２９９．７７μｍｏｌ、０．０１当量）、ＮｉＣｌ$_2$．ｄｔｂｂｐｙ（１７８．９６ｍｇ、４４９．６５μｍｏｌ、０．０１５当量）、ＴＴＭＳＳ（７．４５ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、９．２５ｍＬ、１当量）およびＮａ$_2$ＣＯ$_3$（６．３５ｇ、５９．９５ｍｍｏｌ、２当量）を含むＤＭＥ（２ｍＬ）の溶液を密封し、窒素下に置いた。反応物を撹拌し、冷却水で反応温度を２５℃に１４時間維持した状態で、（３ｃｍ離した）１０Ｗ青色ＬＥＤランプで照射した。反応混合物を濾過し、Ｈ$_2$Ｏ（５００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０．５ｇ、１７．０６ｍｍｏｌ、収率５６．９２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４０８】

工程Ｂ．（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの立体異性体をＳＦＣによって分離して、（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．

５ｇ、５．７５ｍｍｏｌ、収率３２．３３％）を黄色の油状物として得、（３Ｒ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．２ｇ、６．９７ｍｍｏｌ、収率３９．２０％）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５９１．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２４０９】

工程Ｃ．（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．５ｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１当量）を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、１．８８ｍｍｏｌ、純度１０％、０．３１７当量）、$Pd(OH)_2$（２ｇ、１４．２４ｍｍｏｌ、２．４０当量）およびＡｃＯＨ（３５５．８１ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ、３３９．１９μＬ、１当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄した。濾液を真空下で濃縮して、（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．７ｇ、粗生成物）を褐色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【２４１０】

工程Ｄ．３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｓ）－３－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピロリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．６５ｇ、６．４２ｍｍｏｌ、１当量）を含むジオキサン（１０ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０．７８ｍＬ、１２．９４当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（３Ｓ－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１２８７．３５ｍｇ、６．３０ｍｍｏｌ、収率９８．１３％、２ＨＣｌ）を淡紅色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３１３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．８４－９．６４（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．６７－３．５８（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９７（ｍ，１Ｈ）。

【２４１１】

工程Ｅ．３－（６－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパナール（１００ｍｇ、３０７．４７μｍｏｌ、１．０当量）および３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－ピロリジン－３－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１０５．６５ｍｇ、３３８．２１μｍｏｌ、１．１当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）の溶液に、ＮａＯＡｃ（５０．４５ｍｇ、６１４．９３μｍｏｌ、２．０当量）を２５℃で１時間加えた。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（３２５．８２ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ、５．０当量）を混合物に添加し、これを２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１５ｍＬ）と水（８ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピ

ル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２４１２】
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（６－（（Ｓ）－１－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロピル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３０ｍｇ、２０９．１４μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１４０．９２ｍｇ、２３０．０５μｍｏｌ、１．１当量）、Ad_2nBuP　Ｐｄ　G_3（３０．４６ｍｇ、４１．８３μｍｏｌ、０．２当量）、およびＫＦ（６０．７５ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、２４．５０μＬ、５．０当量）の混合物を含むジオキサン（６ｍＬ）およびH_2O（０．６ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１２：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、７０．０９μｍｏｌ、収率３３．５１％）を黄色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．５［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。
【２４１３】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９７．３４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモ

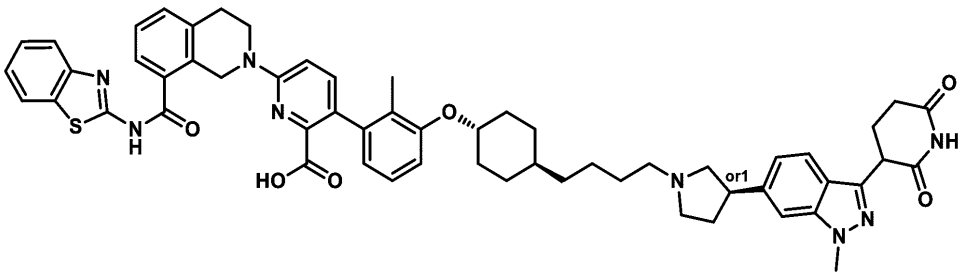
イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３７．８０ｍｇ、３７．２８μｍｏｌ、収率３８．３０％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７１．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１０．０Ｈｚ，２Ｈ），７．０９（ｓ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．２Ｈｚ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．１２（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．５２－３．４５（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０７（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．０７（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．３２（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２２（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，２Ｈ）

【２４１４】

実施例２６５．化合物３３２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４１５】

工程Ａ．３－（６－（（Ｒ）－１－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１００ｍｇ、２９４．７５μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＮａＯＡｃ（３６．２７ｍｇ、４４２．１３μｍｏｌ、１．５当量）および３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１３．１０ｍｇ、３２４．２３μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）

$_3$（３１２．３５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、５．０当量）を混合物に添加し、反応物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（（Ｒ）－１－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２３５．９９μｍｏｌ、収率８０．０６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４１６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（（Ｒ）－１－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２３５．９９μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８７．９２ｍｇ、３０６．７８μｍｏｌ、１．３当量）、ＫＦ（６８．５５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、２７．６４μＬ、５当量）、H_2O（０．２ｍＬ）および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）の混合物と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（３４．３７ｍｇ、４７．２０μｍｏｌ、０．２当量）とを含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、７６．８３μｍｏｌ、収率３２．５６％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４１７】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、７６．８３μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（４．６１ｇ、４０．３９ｍｍｏｌ、３ｍＬ、

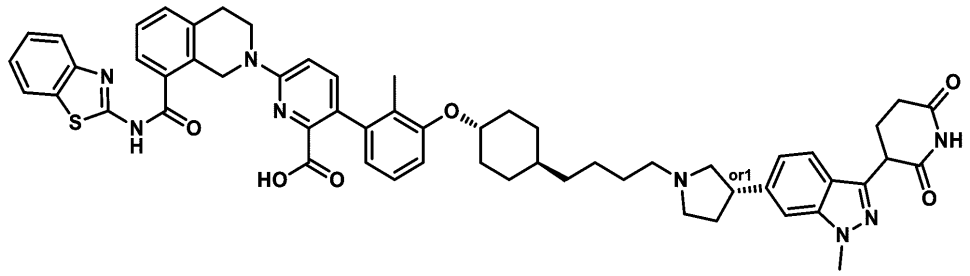
５２５．６８当量）を加えた。混合物を３５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４７．７８ｍｇ、４７．５６μｍｏｌ、収率６１．９１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０８－１２．４８（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３９－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８０－３．５７（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１０（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７１－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０１（ｍ，５Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｓ，２Ｈ），１．４１－１．３２（ｍ，４Ｈ），１．２５－１．２３（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．００（ｍ，２Ｈ）

【２４１８】

実施例２６６．化合物３３２ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

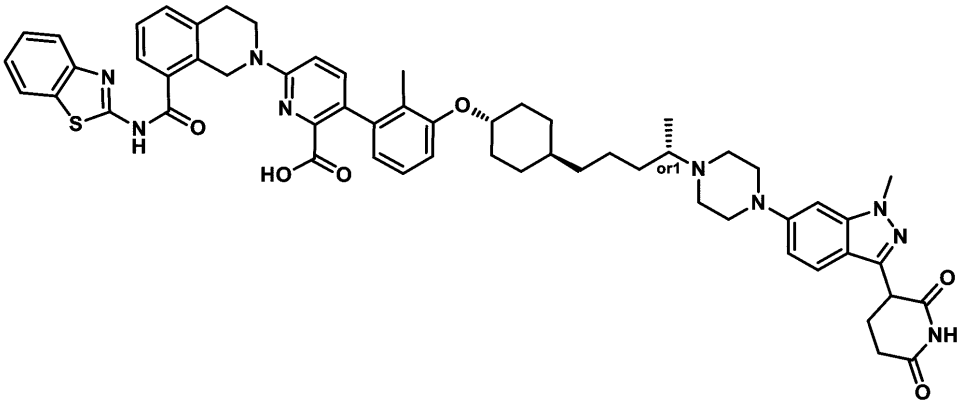
［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４１９】

工程Ａ．３－（６－（（Ｓ）－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１

Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
　４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１００ｍｇ、２９４．７５μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、３－（１－メチル－６－（（Ｓ）－ピロリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０１．２８ｍｇ、３２４．２３μｍｏｌ、１．１当量）、ＮａＯＡｃ（３６．２７ｍｇ、４４２．１３μｍｏｌ、１．５当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３１２．３５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、５．０当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＤＣＭ（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、３－（６－（（Ｓ）－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２３５．９９μｍｏｌ、収率８０．０６％）を黄色固体として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６３５．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２４２０】
　工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
　３－（６－（（Ｓ）－１－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピロリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、２３５．９９μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７３．４６ｍｇ、２８３．１８μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（２７．４２ｍｇ、４７１．９７μｍｏｌ、１１．０６μＬ、２．０当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^+$）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（３４．３７ｍｇ、４７．２０μｍｏｌ、０．２当量）およびH_2O（１ｍＬ）との混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１～ＤＣＭ／ＭｅＯＨ＝１５／１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９６．０３μｍｏｌ、収率４０．６９％）を黄色固体として得た。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０４１．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２４２１】
　工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル

）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９６．０３μｍｏｌ、１．０当量）のＴＦＡ（２ｍＬ）の溶液に、ＤＣＭ（２ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピロリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３４．５０ｍｇ、３２．９５μｍｏｌ、収率３４．３１％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１４－７．０５（ｍ，２Ｈ），６．９９－６．８９（ｍ，２Ｈ），６．６５－６．６０（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．６５－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．０４－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，４Ｈ），２．２５－２．１２（ｍ，２Ｈ），２．１２－２．０４（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．３６（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．２４（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．０２（ｍ，２Ｈ）。
【２４２２】
実施例２６７．化合物３３３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４２３】

工程Ａ．５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オールの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（２．５ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（２５ｍＬ）溶液に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、４．９１ｍＬ、２．０当量）に－７０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。混合物をNH_4Cl（２００ｍＬ）水溶液でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オール（２．０ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、収率６８．７５％）が褐色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．５１（ｍ，１Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３８－１．２３（ｍ，７Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，２Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，５Ｈ）

【２４２４】

工程Ｂ．５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オンの調製手順

５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オール（２．３ｇ、６．４７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液に、ＤＭＰ（５．４９ｇ、１２．９５ｍｍｏｌ、４．０１ｍＬ、２．０当量）を０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１３％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オン（２．０ｇ、５．６６ｍｍｏｌ、収率８７．４５％）を白色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０－４．１７（ｍ，１Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１（ｓ，３Ｈ），２．０９－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４７（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１５．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４１－１．２８（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．１８－１．０９（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【２４２５】

工程Ｃ．４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オン（５００ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２８９．９５ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１．１当量）の混合物を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）を２時間撹拌した。$NaBH(OAc)_3$（１．５０

ｇ、７．０８ｍｍｏｌ、５．０当量）を混合物に添加し、混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５ｇ、９２６．３８μｍｏｌ、収率６５．４６％）が白色固体として得た。

【２４２６】

工程Ｄ．４－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．０ｇ、１．９１ｍｍｏｌ、１．０当量）の立体異性体をＳＦＣによって分離して、４－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４９０ｍｇ、９３５．９３μｍｏｌ、収率４９．００％）を黄色油状物として得た。

【２４２７】

工程Ｅ．１－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジンの調製手順

４－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を含むＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を用いる）により精製して、１－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン（４００ｍｇ、９２５．７８μｍｏｌ、収率８０．７８％）を褐色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４２３．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４２８】

工程Ｆ．［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ボロン酸の調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２．０ｇ、４．００ｍｍｏｌ、１．０当量）およびホウ酸トリイソプロピル（２．２６ｇ、１１．９９ｍｍｏｌ、２．７６ｍＬ、３．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）の溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、３．２０ｍＬ、２．０当量）を－７８℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で１時間撹拌した。反応混合物をNH_4Cl（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２％ジクロロメタン：メタノール）によって精製して、［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ボロン酸（１．９ｇ、３．４７ｍｍｏｌ、収率８６．８４％、）が白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４６６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４２９】

工程Ｇ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

１－（（Ｓ）－５－（（１ｓ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン（５０ｍｇ、１１８．０８μｍｏｌ、１．０当量）、［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］ボロン酸（６５．９３ｍｇ、１４１．７０μｍｏｌ、１．２当量）、$Cu(OAc)_2$（４．２９ｍｇ、２３．６２μｍｏｌ、０．２当量）、ＴＥＡ（３５．８５ｍｇ、３５４．２５μｍｏｌ、４９．３１μＬ、３当量）、および４ＡＭＳ（１ｇ、１１８．０８μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を含むＤＣＥ（１０ｍＬ）を脱気し、O_2で３回パージした。混合物をO_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１００ｍｇ、５８．１３μｍｏｌ、収率１２．３１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４３０】

工程Ｈ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｓ－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１００ｍｇ，１１８．６４μｍｏｌ，１．０当量）、B_2pin_2（６０．２５ｍｇ，２３７．２８μｍｏｌ，２．０当量）、ＫＯＡｃ（３４．９３ｍｇ，３５５．９１μｍｏｌ，３．０当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（８．６８ｍｇ，１１．８６μｍｏｌ，０．１当量）の混合物を含むＤＭＳＯ（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（７０ｍｇ、３９．３３μｍｏｌ、収率３３．１５％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４３１】

工程Ｉ．３－（１－メチル－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（７０ｍｇ、７８．６５μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（８．３７ｍｇ、７．８７μｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）および$Pd(OH)_2$（５．５２ｍｇ、７．８７μｍｏｌ、純度２０％、０．１当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、２５

℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（４－（（Ｓ－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、５０．５８μｍｏｌ、収率６４．３１％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２４３２】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１１２．４０μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７６．２７ｍｇ、１３４．８８μｍｏｌ、１．２当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（８．１９ｍｇ、１１．２４μｍｏｌ、０．１当量）およびＫＦ（１９．５９ｍｇ、３３７．２０μｍｏｌ、７．９０μＬ、３．０当量）との混合物を含むジオキサン（１０ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、１９．６２μｍｏｌ、収率１７．４６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２４３３】

工程Ｋ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、２８．０３μｍｏｌ、１．０当量）の混合物を含むＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣにより精製して

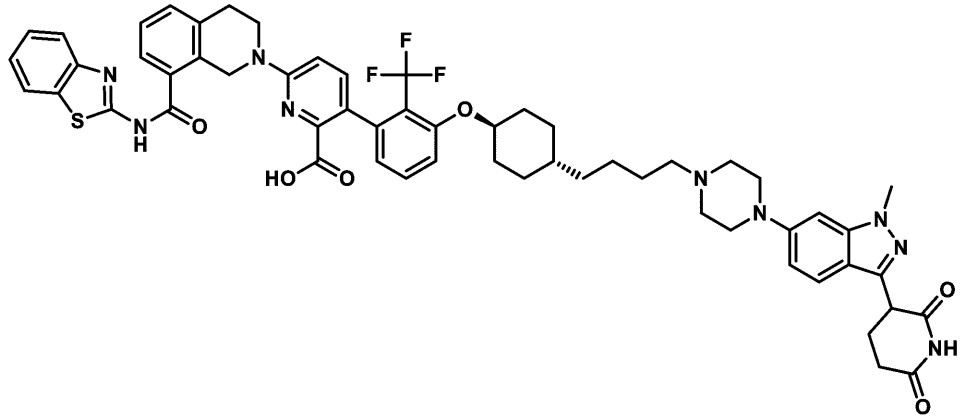
、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（１４．１１ｍｇ、１３．５６μｍｏｌ、収率４８．３９％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．９６－６．８６（ｍ，３Ｈ），６．８４－６．７９（ｍ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．１９（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，６Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３１（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．０９－１．０１（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２４３４】

実施例２６８．化合物３１９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸

【２４３５】

工程Ａ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチルの調製手順

（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（１．５８ｇ、９．９６ｍｍｏｌ、１．２当量）、３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノール（２ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．６０ｇ、１０．７９ｍｍｏｌ、１．３当量）の混合物を含むトルエン（４０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１２０

℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（２ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、収率３１．６１％、純度５０％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．６０（ｓ，３Ｈ），２．４５－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．０６－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４３（ｍ，４Ｈ）。

【２４３６】

工程Ｂ．（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）メタノールの調製手順

（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルボン酸メチル（２ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）の混合物を含むＴＨＦ（４０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物に、$LiAlH_4$（２．５Ｍ、１．０５ｍＬ、１．０当量）を加えた。反応混合物をN_2雰囲気下にて０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃でNa_2SO_4水溶液（０．４ｍＬ）でクエンチした。混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）で希釈し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１９％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（４５０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、収率４３．７１％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．１２－０．９９（ｍ，２Ｈ）。

【２４３７】

工程Ｃ．（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒドの調製手順

二塩化オキサリル（３２３．４５ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ、２２３．０７μＬ、２．０当量）のＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液を－７８℃に冷却し、ＤＭＳＯ（３９８．２２ｍｇ、５．１０ｍｍｏｌ、３９８．２２μＬ、４．０当量）を滴加した。混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で２時間撹拌した。次いで、（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）メタノール（４５０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を滴加した。混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（７７３．５９ｍｇ、７．６４ｍｍｏｌ、１．０６ｍＬ、６当量）を－７８℃で混合物に滴加し、混合物を２５℃に加温し、N_2雰囲気下で１時間撹拌した。反応混合物を０℃で水（４０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（４００ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、収率８０．４６％）が赤色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６１（ｓ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．３４（ｍ，２Ｈ），４．５７－４．４８（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，４Ｈ），１．５５－１．４０（ｍ，４Ｈ）。

【２４３８】

工程Ｄ．１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）

ベンゼンの調製手順
（３－（ベンジルオキシ）プロピル）トリフェニルホスホニウムブロミド（１．１２ｇ、２．２８ｍｍｏｌ、２．０当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、３．４２ｍＬ、３．０当量）を０℃で添加した。反応混合物を１時間撹拌した。その後、（１ｒ，４ｒ－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキサン－１－カルバルデヒド（４００ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加し、混合物をN_2雰囲気下、０℃で３時間撹拌した。反応混合物を０℃でNH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－（（（１ｒ，４ｒ－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（４７０ｍｇ、８７５．１２μｍｏｌ、収率７６．７７％）を無色油状物として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．２４（ｍ，７Ｈ），５．５２－５．１８（ｍ，２Ｈ），４．５５－４．３６（ｍ，３Ｈ），３．４７－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５１－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．３１－１．１２（ｍ，２Ｈ）。
【２４３９】
工程Ｅ．１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼンの調製手順
１－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（Ｅ）－４－（ベンジルオキシ）ブタ－１－エン－１－イル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（４７０ｍｇ、９７２．３６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＡｃ（５ｍＬ）の溶液に、Ｒｈ／Al_2O_3（２３５．００ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、２．３５当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間撹拌した。反応溶液を、中程度のN_2雰囲気下にて珪藻層を通して濾過した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（４６０ｍｇ、粗生成物）を無色油状物として得た。
^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４８－７．４１（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．２７（ｍ，７Ｈ），４．４４（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．２９（ｍ，４Ｈ），１．２４－１．１４（ｍ，３Ｈ），１．１０－０．９４（ｍ，２Ｈ）。
【２４４０】
工程Ｆ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オールの調製手順
１－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（ベンジルオキシ）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（４６０ｍｇ、９４７．７２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１０ｍＬ）の溶液に、０℃でＴＭＳＩ（５６８．９０ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、３８７．００μＬ、３．０当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製し、化合物４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（２２０ｍｇ、５００．９４μｍｏｌ、収率５２．８６％）を無色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．４３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９－７．２７（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４３－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．３４（ｍ，３Ｈ），１．３４－１．２２（ｍ，４Ｈ），１．２１－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９５（ｍ，２Ｈ）。

【２４４１】

工程Ｇ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

－７８℃に冷却した二塩化オキサリル（１４１．３０ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、９７．４５μＬ、２．０当量）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、ＤＭＳＯ（１７３．９５ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１７３．９５μＬ、４．０当量）を滴加した。混合物をN_2雰囲気下にて－７８℃で２時間撹拌した。次いで、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（２２０ｍｇ、５５６．６０μｍｏｌ、１．０当量）を滴加し、混合物をN_2雰囲気下、－７８℃で１時間撹拌した。ＴＥＡ（３３７．９４ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ、４６４．８４μＬ、６．０当量）を－７８℃で混合物に滴加し、混合物を２５℃に加温し、N_2雰囲気下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を水（５ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１２％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１９０ｍｇ、３８６．５３μｍｏｌ、収率６９．４５％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．６６（ｓ，１Ｈ），７．４９－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３１（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．３５（ｍ，１Ｈ），２．４１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．０４（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２４（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．１３（ｍ，２Ｈ），１．１０－０．９７（ｍ，２Ｈ）。

【２４４２】

工程Ｈ．３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（１９０ｍｇ、４８３．１７μｍｏｌ、１．０当量）、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９３．３８ｍｇ、５３１．４８μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）およびＮａＯＡｃ（３９．６４ｍｇ、４８３．１７μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１０ｍＬ）溶液を室温で１２時間撹拌した。次いで、$NaBH(OAc)_3$（５１２．０２ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を水（１０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４０ｍｇ、粗生成物）を白色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７０６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４４３】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４０ｍｇ、３４０．６１μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０．３７ｍｇ、４０８．７３μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（５９．３６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、２３．９４μＬ、３当量）およびＡＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（４９．６１ｍｇ、６８．１２μｍｏｌ、０．２当量。）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％ジクロロメタン／メタノール）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２２１．５６μｍｏｌ、収率６５．０５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４４４】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４Ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２７０．２０μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０７ｇ、２６．９２ｍｍｏｌ、２ｍＬ、９９．６５当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピコリン酸（３０．６２ｍｇ、２８．２０μｍｏｌ、収率１０．４４％）を褐色固体として得た。

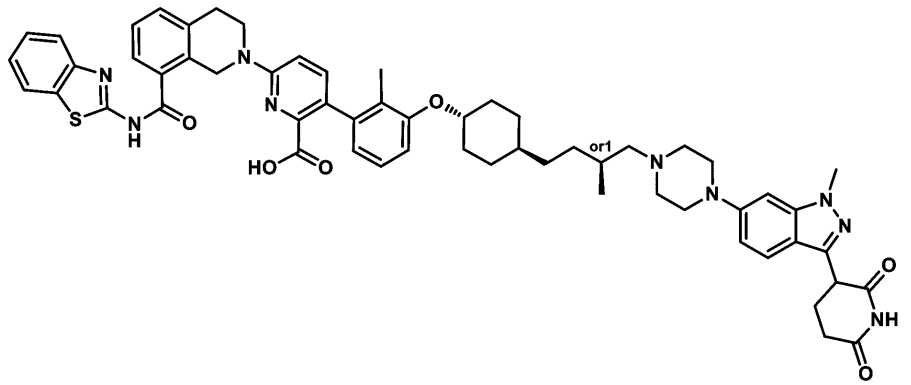
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．２７－１２．２９（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．３１（ｍ，７Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．０２－６

．８８（ｍ，２Ｈ），６．８５（ｓ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．２３（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｓ，６Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．４３（ｓ，２Ｈ），２．２３－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５２－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．３８－１．２８（ｍ，４Ｈ），１．２３（ｓ，２Ｈ），１．１６－０．９９（ｍ，３Ｈ）。

【２４４５】

実施例２６９．化合物３０８ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２４４６】

工程Ａ．（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナールの調製手順

（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－１－オール（１２０ｍｇ、３３７．７３μｍｏｌ、１．０当量）および（１，１－ジアセトキシ－３－オキソ－１，２－ベンゾヨードキソール－１－イル）アセテート（２８６．４９ｍｇ、６７５．４７μｍｏｌ、２０９．２７μＬ、２．０当量）の混合物を含むＤＣＭ（５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で３時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナール（９０ｍｇ、２５４．７５μｍｏｌ、収率７５．４３％）を黄色油状物として得た。

【２４４７】

工程Ｂ．３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタナール（９０ｍｇ、２５４．７５μｍｏｌ、１．０当量）、３－（１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１００．０８ｍｇ、３０５．７０μｍｏｌ、１．２当量）を含むＤＣＭ（３ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、次いで混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１５時間撹拌した。１５時間後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１６１．９７ｍｇ、７６４．２４μｍｏｌ、３．０当量）を加え、混合物を２５℃でN_2雰囲気下にて３０分間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ）×３で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、３－（６－（４－（（Ｓ－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６０ｍｇ、９０．２７μｍｏｌ、収率３５．４４％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６６６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

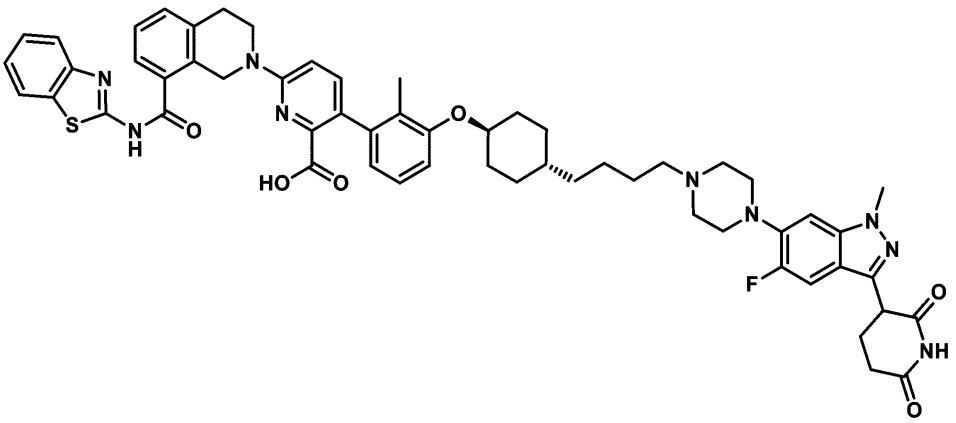
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８４（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８８（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．３１－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．２１（ｓ，４Ｈ），２．６９－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．１７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．０８－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，４Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ，４Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）

【２４４８】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（６－（４－（（Ｓ）－４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブチル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８２．９４ｍｇ、１３５．４０μｍｏｌ、１．５当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、９０．２７μｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１８０．５４μＬ、３．０当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（６．５７ｍｇ、９．０３μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－

ブチル（９０ｍｇ、７９．９５μｍｏｌ、収率８８．５７％）を褐色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２４４９】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－ｙｌ）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８４．０８μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（０．３ｍＬ）の溶液を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージした。混合物を$Ｎ_2$雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（３Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２７．４８ｍｇ、２６．５６μｍｏｌ、収率３１．５９％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ＝１２．９１－１２．５８（ｍ，１Ｈ），１０．９０－１０．７８（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８１－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，３Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６４－６．５７（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．２２－３．２０（ｍ，４Ｈ），３．０３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１４－２．０２（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．８，１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．２９－１．１３（ｍ，４Ｈ），１．１３－０．９６（ｍ，４Ｈ），０．９１－０．８５（ｍ，３Ｈ）
【２４５０】
実施例２７０．化合物２９６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４５１】

工程Ａ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナールの調製手順

ＤＭＳＯ（４５７．８８ｍｇ、５．８６ｍｍｏｌ、４５７．８８μＬ、４当量）を含むＤＣＭ（２０ｍＬ）の溶液に、二塩化オキサリル（３７１．９１ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ、２５６．４９μＬ、２当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）をN_2雰囲気下にて－７８℃で滴加した。混合物を－７８℃で９０分間撹拌した。その後、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オール（５００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）を－７８℃で滴加した。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（８８９．４９ｍｇ、８．７９ｍｍｏｌ、１．２２ｍＬ、６当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を２５℃でH_2O（５ｍＬ）の添加によってクエンチし、ＤＣＭ（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（４００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、収率６９．２９％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝９．７７（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７５（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．０２（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝７．６，１５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９６（ｍ，２Ｈ）

【２４５２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（４００ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル

］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８６６．６４ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（２０５．４９ｍｇ、３．５４ｍｍｏｌ、８２．８６μＬ、３当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンメタンスルホネート（１７１．７３ｍｇ、２３５．８０μｍｏｌ、０．２当量）をジオキサン（１ｍＬ）およびH_2O（０．１ｍＬ）中のマイクロ波管に取り込んだ。密閉管をマイクロ波反応器内で１００℃で１時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４３０ｍｇ、４９９．３０μｍｏｌ、収率４２．３５％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７４５．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４５３】

工程Ｃ．４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール（８５０ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、１当量）およびピペラジン－１－カカルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９１６．２１ｍｇ、４．９２ｍｍｏｌ、３当量）を含むトルエン（２０ｍＬ）溶液に、$Pd_2(dba)_3$（１５０．１５ｍｇ、１６３．９７μｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（１．６０ｇ、４．９２ｍｍｏｌ、３当量）およびＲｕＰｈｏｓ（１５３．０３ｍｇ、３２７．９５μｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ、収率６７．４２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４５４】

工程Ｄ．４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、９６１．９８μｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３ｍＬ）の溶液に、$Pd(OH)_2$（２０２．６４ｍｇ、１４４．３０μｍｏｌ、純度１０％、０．１５当量）、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１４４．３０μｍｏｌ、純度１０％、０．１５当量）およびＡｃＯＨ（１７３．３１ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ、１６５．２１μＬ、３当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を真空下で脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、８５８．３９μｍｏｌ、収率８９．２３％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２４５５】

工程Ｅ．３－（５－フルオロ－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－１－メチル－インダゾール－６－イル］ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３８０ｍｇ、８５

３．００μｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を、２５℃で５時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得て、３－（５－フルオロ－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、７６２．６６μｍｏｌ、収率８９．４１％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４５．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２４５６】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１当量）および３－（５－フルオロ－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４６．３６ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液を２５℃で１５．５時間撹拌した。この溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８５．３５ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、３当量）を加えた。得られた混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、６１．１６μｍｏｌ、収率４５．５６％）を黄色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３８．０［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【２４５７】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８３．７７μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（１．５ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２６．８６ｍｇ、２５．８８μｍｏｌ、収率３０．８９％）を白色固体として得た。

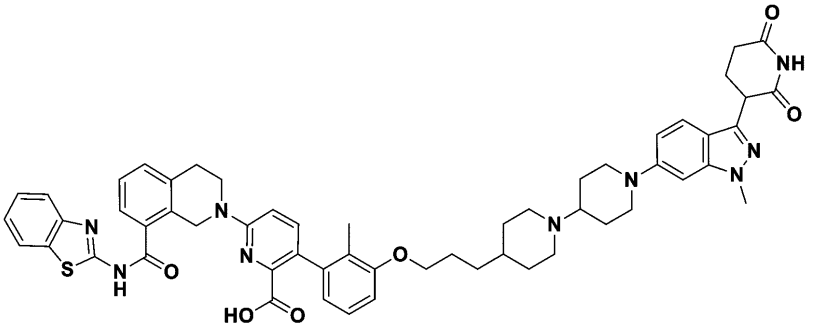
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，４Ｈ），

７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０２（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，４Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．１３（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５８－１．１９（ｍ，１０Ｈ），１．１３－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２４５８】

実施例２７１．化合物３０６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４５９】

工程Ａ．８－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカンの調製

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５００ｍｇ、１当量、９９９μｍｏｌ）および１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（１７２ｍｇ、１５３μＬ、１．２当量、１．２０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に懸濁させた。この混合物に、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホン酸塩（８３．６ｍｇ、０．１当量、９９．９μｍｏｌ）、続いてナトリウム２－メチルプロパン－２－オレート（２８８ｍｇ、１．５０ｍＬ、２．０モル濃度、３当量、３．００ｍｍｏｌ）を滴加した。混合物をN_2でパージし、１００℃で１時間加熱した。反応物を水でクエンチし、濃縮乾固した。残渣を酢酸エチルおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。次いで、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、８－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（４５２ｍｇ、８０３μｍｏｌ、８０．４％）を橙色油状物として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５６３．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４６０】

工程Ｂ．３－（１－メチル－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製

８－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン（

４５０ｍｇ、１当量、８００μｍｏｌ）を酢酸エチル（１０ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。この混合物に、Ｐｄ／Ｃ（４２６ｍｇ、１０重量％、０．５当量、４００μｍｏｌ）を加えた。得られた混合物をH_2雰囲気下、５０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルですすいだ（３回）。次いで、濾液を減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２２５ｍｇ、５８５μｍｏｌ、７３．２％）をオフホワイトの固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３８５．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４６１】

工程Ｃ．３－（１－メチル－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製

３－（１－メチル－６－（１，４－ジオキサ－８－アザスピロ［４．５］デカン－８－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８０ｍｇ、１当量、４６８μｍｏｌ）を水（２ｍＬ）およびギ酸（２１．６ｍｇ、１７．７μＬ、１当量、４６８μｍｏｌ）に溶解した。反応物を６０～８０℃で８時間加熱した。反応物を室温に冷却し、濃縮して、３－（１－メチル－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５５ｍｇ、４５５μｍｏｌ、９７．３％）を褐色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４１．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４６２】

工程Ｄ．２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノールの調製

３－ブロモ－２－メチルフェノール（２ｇ、１当量、０．０１ｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（４ｇ、１．５当量、０．０２ｍｏｌ）、酢酸カリウム（３ｇ、３当量、０．０３ｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）－ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$付加物（０．４ｇ、０．０５当量、０．５ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に懸濁した。混合物をN_2でパージし、撹拌し、８５℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却した。この混合物に酢酸エチル（１００ｍＬ）を添加した。得られた混合物を濾過し、蒸発乾固させた。次いで、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液）によって精製して、２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（３．２ｇ、１４ｍｍｏｌ、１００％）を淡黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２３５．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４６３】

工程Ｅ．４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（３００ｍｇ、１当量、１．２８ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解した。この混合物に、４－（３－ブロモプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７１ｍｇ、１．２当量、１．５４ｍｍｏｌ）を添加した後、K_2CO_3（５３１ｍｇ、３当量、３．８４ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物をN_2でパージし、撹拌し、７０℃で一晩加熱した。完了後、次いで、混合物を室温まで冷却し、濾過し、アセトニトリルですすいだ。次いで、濾液を蒸発乾固させた。次いで、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６２０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１０５％）を無色油状物として得て、これを更に精製することなく次に用いた。

【２４６４】
工程Ｆ．４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン、ＨＣｌの調製
４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６２０ｍｇ、１当量、１．３５ｍｍｏｌ）をジオキサン中ＨＣｌ（４Ｍ、４ｍＬ）に溶解した。次いで、混合物を室温で１時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン、ＨＣｌ（５３１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、９９．４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２４６５】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、１当量、５３１μｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）および１．５Ｍ K_3PO_4（１ｍＬ）に懸濁した。この混合物に、４－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピペリジン、ＨＣｌ（２５２ｍｇ、１．２当量、６３７μｍｏｌ）を加えた後、メシラート［（ジ（１－アダマンチル）－ｎ－ブチルホスフィン）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（３８．６ｍｇ、０．１当量、５３．１μｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物をマイクロ波反応器中、１００℃で４０分間加熱した。混合物を酢酸エチルおよび水で抽出した。次いで、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。次いで、粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０３ｍｇ、１４３μｍｏｌ、２７．０％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２４６６】
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７５ｍｇ、１当量、０．１０ｍｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（４－オキソピペリジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５３ｍｇ、１．５当量、０．１６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に懸濁させた。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（６６ｍｇ、３当量、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物をN_2でパージし、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７ｍｇ、１６μｍｏｌ、１６％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２１．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$

【２４６７】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸、トリフルオロ酢酸の調製

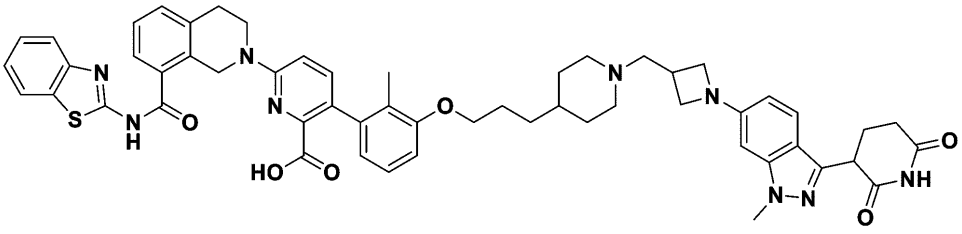
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１７ｍｇ、１当量、１６μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物に、２ｍＬのＴＦＡを添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１’－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸、トリフルオロ酢酸（１８ｍｇ、１６μｍｏｌ、１００％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．２４（ｍ，６Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４－６．７８（ｍ，４Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，５Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．８４（ｍ，４Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄｔ，Ｊ＝７．６，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０４（ｓ，１Ｈ），２．０１（ｓ，１Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１．７０（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ，４Ｈ），１．３２（ｄｄ，Ｊ＝２３．５，１０．４Ｈｚ，４Ｈ）。

【２４６８】

実施例２７２．化合物３１２の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４６９】

工程Ａ．（１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メタノールの調製

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチ

ル－１Ｈ－インダゾール（２．０ｇ、１当量．、４．０ｍｍｏｌ）およびアゼチジン－３－イルメタノール、ＨＣｌ（０．５９ｇ、１．２当量、４．８ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）に懸濁した。この混合物に、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．３３ｇ、０．１当量、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージした。次いで、２－メチルプロパン－２－オレートカリウム（０．５４ｇ、４．８ｍＬ、１．０Ｍ、１．２当量、４．８ｍｍｏｌ）を滴加した。次いで、混合物をN_2下、４０℃で加熱し、一晩撹拌した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、濾過し、酢酸エチル（３回）ですすいだ。濾液を蒸発乾固させ、次いで、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、（１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メタノール（２６０ｍｇ、５１３μｍｏｌ、１３％）を灰白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４７０】

工程Ｂ．３－（６－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製

（１－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メタノール（２６０ｍｇ、１当量、５１３μｍｏｌ）を酢酸エチル（５ｍＬ）に溶解した。混合物に$Pd(OH)_2$（９０．１ｍｇ、２０重量％、０．２５当量、１２８μｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2バルーン下、５０℃で一晩撹拌した。次いで、混合物を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。次いで、濾液を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、３－（６－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５ｍｇ、４６μｍｏｌ、８．９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２９．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２４７１】

工程Ｃ．１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－カルバルデヒドの調製

３－（６－（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０ｍｇ、１当量、９１μｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解した。この混合物にデス・マーチンペルヨージナン（４３ｍｇ、３１μＬ、１．１当量、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で約２時間撹拌した。混合物を更に精製することなく次の工程で使用した。

【２４７２】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（３－（ピペリジン－４－イル）プロポキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５ｍｇ、１当量、２１μｍｏｌ）を、１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－カルバルデヒド（８ｍｇ、１．２当量、２５μｍｏｌ）の混合物に添加した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２２ｍｇ、５当量、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をN_2でパージし、室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮乾固し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１

Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．７ｍｇ、４．６μｍｏｌ、２２％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$

【２４７３】

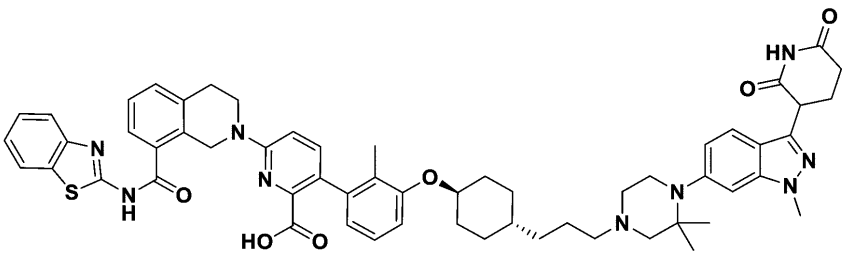
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸、トリフルオロ酢酸の調製

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．７ｍｇ、１当量、４．６μｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。次いで、混合物を室温で約２４時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（１－（（１－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸、トリフルオロ酢酸（４．９ｍｇ、４．５μｍｏｌ、９９％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８６．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．７９（ｓ，１Ｈ），１０．７６（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４６－７．２４（ｍ，７Ｈ），７．１７（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．５７（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｓ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，６．０Ｈｚ，１Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｓ，４Ｈ）。

【２４７４】

実施例２７３．化合物３１８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６

－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４７５】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、１当量．、４１μｍｏｌ）および３－（６－（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（１８ｍｇ、１．１当量、４５μｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２６ｍｇ、１８μＬ、３当量、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭおよび水を用いて抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させ、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを淡褐色固体として得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２４７６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４４ｍｇ、１当量、４１μｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解した。この混合物に、１ｍＬのＴＦＡ（１．４ｇ、０．９５ｍＬ、３００当量、１２ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２１ｍｇ、２１μｍｏｌ、５０％）を白色固体として得た。

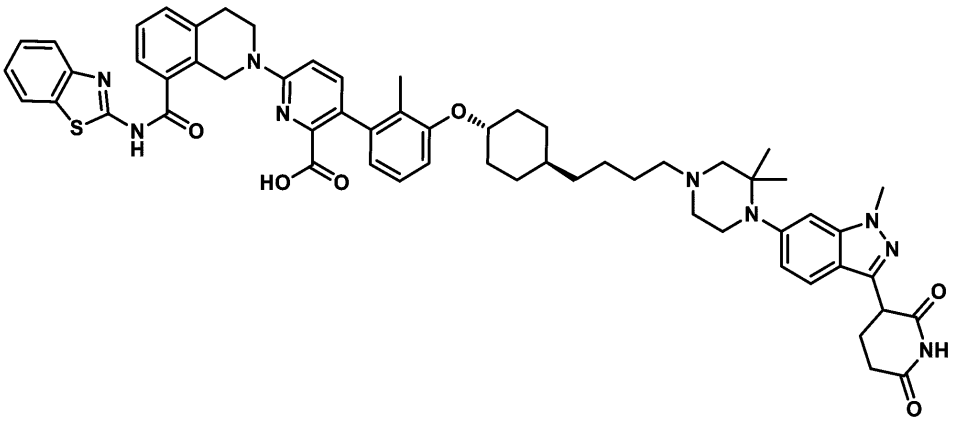
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．７９（ｓ，１Ｈ），１２．４９（ｓ，１Ｈ），１０．８０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝９．４，７．３Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８０（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９

１（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，５Ｈ），３．０７（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｔｄ，Ｊ＝１０．７，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４７（ｓ，１Ｈ），２．２４（ｓ，５Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ），２．００（ｓ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，２Ｈ），１．２０（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｓ，７Ｈ）。

【２４７７】

実施例２７４．化合物３２２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４７８】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－（６－（２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物をＤＣＭと水とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２４７９】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

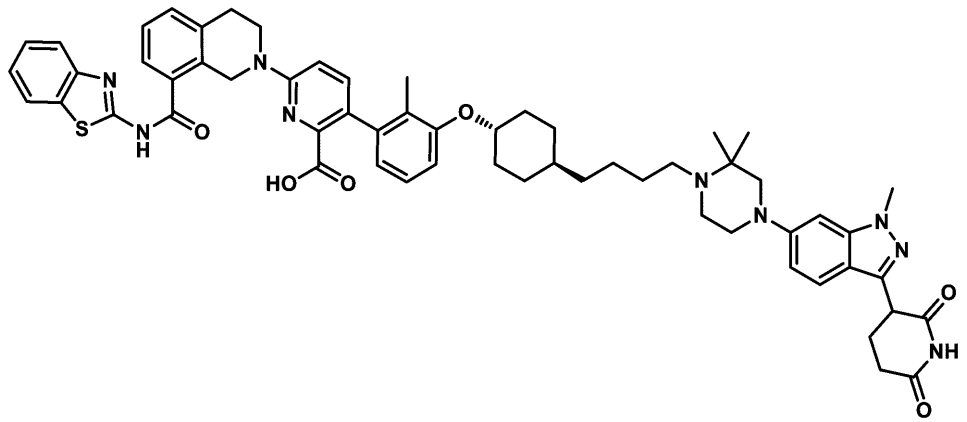
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４１ｍｇ、４０μｍｏｌ、４９％）を白色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１２．７９（ｓ，１Ｈ），１２．４９（ｓ，１Ｈ），１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．２１（ｍ，５Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，１Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝２３．４Ｈｚ，４Ｈ），３．６７（ｓ，１Ｈ），３．４１（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０６（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８０（ｓ，２Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．２８（ｓ，５Ｈ），１．２１（ｓ，２Ｈ），１．１３（ｓ，２Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ），０．９９（ｓ，２Ｈ）。

【２４８０】

実施例２７５．化合物３２３ａの調製



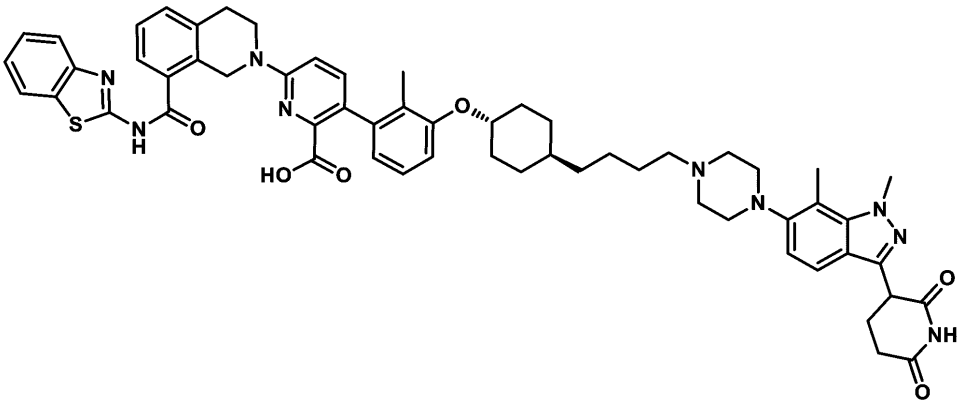
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）

－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【２４８１】
工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３１ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭと水とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。
【２４８２】
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で一晩中撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３４ｍｇ、３３μｍｏｌ、４１％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９１－６．７８（ｍ，３Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），３．８８－３．７９（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．１１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ

＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．５８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），２．５８－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．１５（ｍ，０Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，２Ｈ），１．１７（ｓ，２Ｈ），０．９９（ｓ，６Ｈ）。

【２４８３】

実施例２７６．化合物３２４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４８４】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

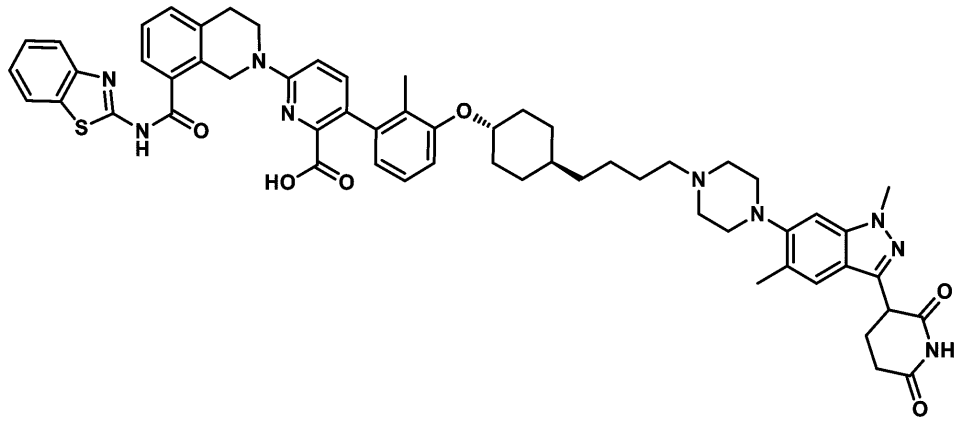
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－（１，７－ジメチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３３ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭおよび水で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２４８５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２

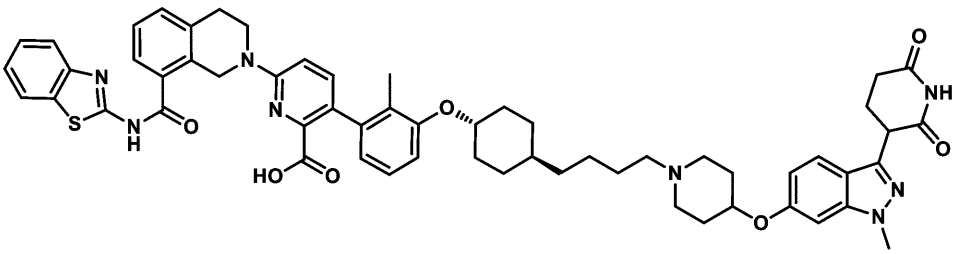
－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４９ｍｇ、４８μｍｏｌ、６０％）を白色固体として得た。
ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），７．９９－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９３－６．８２（ｍ，３Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．６，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，４Ｈ），２．６１－２．４３（ｍ，５Ｈ），２．３３－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｄｔ，Ｊ＝２７．１，５．２Ｈｚ，３Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，１Ｈ），１．２８（ｓ，１Ｈ），１．２５（ｓ，４Ｈ），１．１７（ｓ，２Ｈ），０．９８（ｑ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ）。
【２４８６】
実施例２７７．化合物３２５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【２４８７】
工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２

－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
　６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－（１，５－ジメチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３３ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭと水とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。
　ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。
【２４８８】
　工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
　６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で一晩中撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５４ｍｇ、５３μｍｏｌ、６６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｓ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１４．８，８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１１（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．５０（ｓ，４Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１２－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０２（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｓ，２Ｈ），１．２７（ｓ，５Ｈ），１．１７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９６（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ）。
【２４８９】

実施例２７８．化合物３２６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２４９０】

工程Ａ．６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（３０ｇ、９２．９０ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に、ＮａＨ（７．４３ｇ、１８５．８０ｍｍｏｌ、純度６０％、２当量）を０℃で添加した。混合物を１時間撹拌した。撹拌後、ＭｅＩ（２６．３７ｇ、１８５．８０ｍｍｏｌ、１１．５７ｍＬ、２当量）を溶液に添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。１完了後、溶液を０℃まで冷却し、次いで飽和NH_4Cl溶液（３００μＬ／ｍＬ）を滴加した。溶液を酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１５．３ｇ、４５．４１ｍｍｏｌ、４８．８８％収率）を褐色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０２（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２８（ｍ，２Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ）

【２４９１】

工程Ｂ．６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾールの調製手順

６－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１４．８ｇ、４３．９２ｍｍｏｌ、１当量）、２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１８．３３ｇ、４３．９２ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（３．２１ｇ、４．３９ｍｍｏｌ、０．１当量）、Cs_2CO_3（４２．９３ｇ、１３１．７７ｍｍｏｌ、３当量）およびH_2O（１０ｍＬ）の混合物を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。），混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（２００ｍＬ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～２０／１）によって精製して、６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１４ｇ、２７．９８ｍｍｏｌ、収率６３．７０％）を黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．９４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，４Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ）

【２４９２】

工程Ｃ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾー

ル－６－オールの調製手順
６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１３ｇ、２５．９８ｍｍｏｌ、１当量））、H_2O（９３６．０７ｍｇ、５１．９６ｍｍｏｌ、９３６．０７μＬ、２当量）、NaO^tBu（７．４９ｇ、７７．９４ｍｍｏｌ、３当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］－メチルスルホニルオキシ－パラジウムと、，ジｔｅｒｔ－ブチル－［３，６－ジメトキシ－２－（２，４，６トリイソプロピルフェニル）フェニル］ホスファン（２２．２０ｇ、２５．９８ｍｍｏｌ、１当量）と、の混合物を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～１／１）によって精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－オール（１１ｇ、１６．７７ｍｍｏｌ、収率６４．５５％）を無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６５（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４３－７．２７（ｍ，８Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．５２（ｍ，２Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，４Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）
【２４９３】
工程Ｄ．４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－オール（５．５ｇ、１２．５７ｍｍｏｌ、１当量）、ｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸（５．０６ｇ、２５．１４ｍｍｏｌ、２当量）と、および２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．３４ｇ、１３．８３ｍｍｏｌ、１．１当量）と、の混合物を含むトルエン（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～２／１）によって精製して、４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２４（ｍ，８Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．４０（ｍ，４Ｈ），４．７０－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．３０－３．１５（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．５３（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）
【２４９４】
工程Ｅ．４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（３ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ、純度１０％、１当量）、ＡｃＯＨ（１．５５ｇ、２５．７８ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ、１当量）、$Pd(OH)_2$（３ｇ、２．１４ｍｍｏｌ、純度１０％、０．０８２９当量）およびＥｔＯＨ（１００ｍＬ）の混合物を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）を脱気し、H_2（５０Ｐｓｉ）で３回パージした。混合物をH_2（５０Ｐｓｉ）雰囲気下にて８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＴＦＡを使用）によって精製して、４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．８ｇ、８．５９ｍｍｏｌ、収率３３．３２％）を無色油状物として得た。^1H ＮＭＲ（４００Ｍ

Ｈｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．１６（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）

【２４９５】

工程Ｆ．３－［１－メチル－６－（４－ピペリジルオキシ）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］オキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．８ｇ、８．５９ｍｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（３０ｍＬ）の溶液に、ＤＣＭ（１０ｍＬ）を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過して濾過ケークを得た。濾過ケークをＭｅＣＮを用いて２５℃で１０分間トリチュレートして、３－［１－メチル－６－（４－ピペリジルオキシ）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（２．２０ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、収率６７．７４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．３９（ｓ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．０２（ｓ，４Ｈ），４．８８－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．９１（ｍ，３Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，２Ｈ）。

【２４９６】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

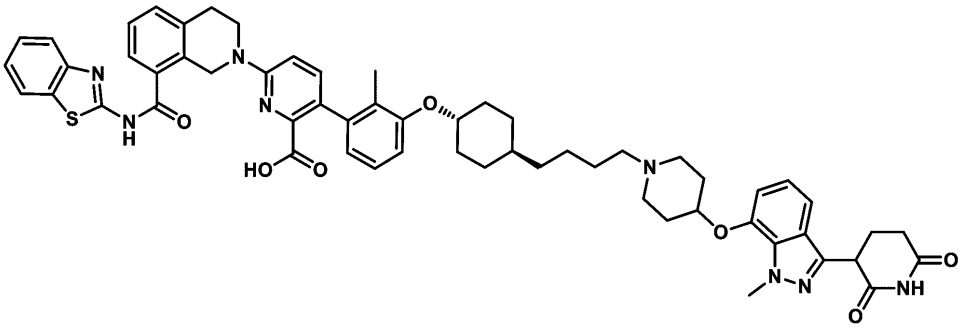
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－［１－メチル－６－（４－ピペリジルオキシ）インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭと水とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２４９７】

工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）

－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。この混合物を室温で一晩中撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４６ｍｇ、４５μｍｏｌ、５６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．７８（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０４－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，８．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６７（ｄｄ，Ｊ＝８．８，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．４５（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，４Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｑ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，３Ｈ），１．３５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｓ，８Ｈ），１．１６（ｓ，１Ｈ），０．９７（ｑ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）。
【２４９８】
実施例２７９．化合物３２７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【２４９９】
工程Ａ．７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾールの調製手順
７－ブロモ－３－ヨード－１Ｈ－インダゾール（２０ｇ、６１．９３ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１３．９０ｇ、１２３．８７ｍｍｏｌ、２．０当量）を０℃で１時間にわたり添加した。次いで、CH_3I（２６．３７ｇ、

１８５．８０ｍｍｏｌ、１１．５７ｍＬ、３．０当量）を０℃で混合物に添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１５ｇ、４２．２９ｍｍｏｌ、収率５４．６３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５００】

工程Ｂ．７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾールの調製手順

２，６－ジベンジルオキシ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン（１７．３４ｇ、４１．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）、７－ブロモ－３－ヨード－１－メチル－インダゾール（１４ｇ、４１．５５ｍｍｏｌ、１．０当量）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（６．７９ｇ、８．３１ｍｍｏｌ、０．２当量）およびCs_2CO_3（４０．６１ｇ、１２４．６５ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を含むＴＨＦ（２００ｍＬ）およびH_2O（４０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて８５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～１０／１）によって精製して、７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１５．１ｇ、２８．０６ｍｍｏｌ、収率６３．０４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０２．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５０１】

工程Ｃ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－オールの調製手順

７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１５ｇ、２９．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（３００ｍＬ）溶液に、ＮａＯｔ－Ｂｕ（８．６４ｇ、８９．９３ｍｍｏｌ、３．０当量）、［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’、４’、６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（２．５６ｇ、３．００ｍｍｏｌ、０．１当量）およびH_2O（１．０８ｇ、５９．９５ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ、２．０当量）を加え、６０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／０～４／１）によって精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－オール（５．６ｇ、１１．５２ｍｍｏｌ、収率３８．４３％）を褐色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４３８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５０２】

工程Ｄ．４－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－７－オール（２．８ｇ、６．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）のトルエン（１００ｍＬ）溶液に、２－（トリブチル－λ^5－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．０９ｇ、１２．８０ｍｍｏｌ、２．０当量）および４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．５５ｇ、７．６８ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～５／１）によって精製して、４－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５ｇ、６．５２ｍｍｏｌ、収率５０．９７％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６２１．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５０３】
工程Ｅ．４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
４－（（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．５ｇ、７．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（５０ｍＬ）およびＴＨＦ（５０ｍＬ）の溶液に、ＡｃＯＨ（８７０．６６ｍｇ、１４．５０ｍｍｏｌ、８２９．２０μＬ、２．０当量）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（３ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、純度２０％、０．５８９当量）およびＰｄ／Ｃ（３ｇ、３．６２ｍｍｏｌ、純度１０％、０．５当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（５０Ｐｓｉ）下、５０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣにより精製して、４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５８ｇ、５．７１ｍｍｏｌ、収率７８．８１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２５０４】
工程Ｆ．３－（１－メチル－７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌの調製手順
４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５８ｇ、５．８２ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．４６ｍＬ、１．０当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（１．０１ｇ、２．４９ｍｍｏｌ、収率４２．７４％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３４３．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．５４（ｓ，１Ｈ），９．３２（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９０（ｍ，２Ｈ），４．９２－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，２Ｈ），３．１２（ｓ，２Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．１３（ｍ，４Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ）
【２５０５】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）および３－（１－メチル－７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ、１．１当量、８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。この混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３当量、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物をＤＣＭと水とに分配した。有機層をブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，

６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２５０６】

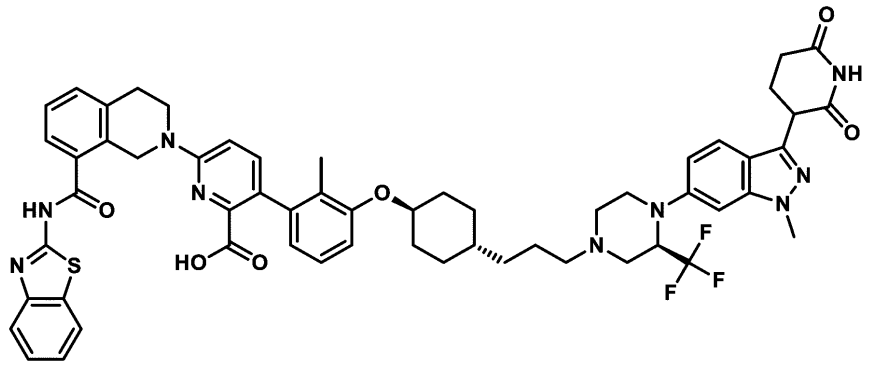
工程Ｈ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量、８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。この混合物に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６ｍｇ、１６μｍｏｌ、１９％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１５．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ$_{d6}$）δ１０．８０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．７８（ｍ，４Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．５９（ｓ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６０－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｓ，７Ｈ），１．１６（ｓ，１Ｈ），０．９８（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ）。

【２５０７】

実施例２８０．化合物３０１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダ

ゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５０８】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１当量、１３７μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５９．５ｍｇ、１．１当量、１５０μｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（８７．０ｍｇ、３当量、４１０μｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（７５ｍＬ）、水（１０ｍＬ）、およびブライン（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮することにより、粗生成物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２２ｍｇ、１１０μｍｏｌ、収率８０％）を得て、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５０９】

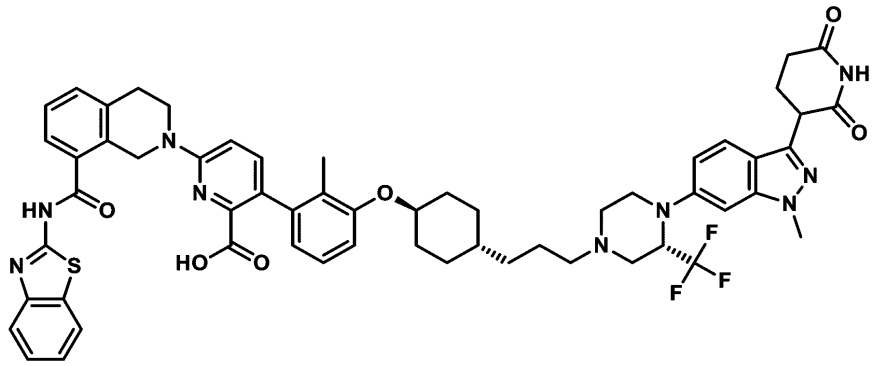
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２２ｍｇ、１当量、１１０μｍｏｌ）のＤＣＭ（１０．００ｍＬ）溶液にトリフルオロ酢酸（５ｍＬ）を加えた。反応溶液を室温で４８時間撹拌した。次いで、反応溶液を濃縮し、逆相ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６４ｍｇ、６１μｍｏｌ、収率５５％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２５１０】

実施例２８１．化合物３０１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５１１】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５０ｍｇ、１当量、６８μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（（Ｓ）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３０ｍｇ、１．１当量、７５μｍｏｌ）のＤＣＭ（２．００ｍＬ）溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４３ｍｇ、３当量、０．２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で７２時間撹拌した。反応溶液をＤＣＭ（７５ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈した。有機層を分離し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮すると、粗生成物６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８４ｍｇ）が得られ、これを更に精製することなく次に用いた。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ１１１０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５１２】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

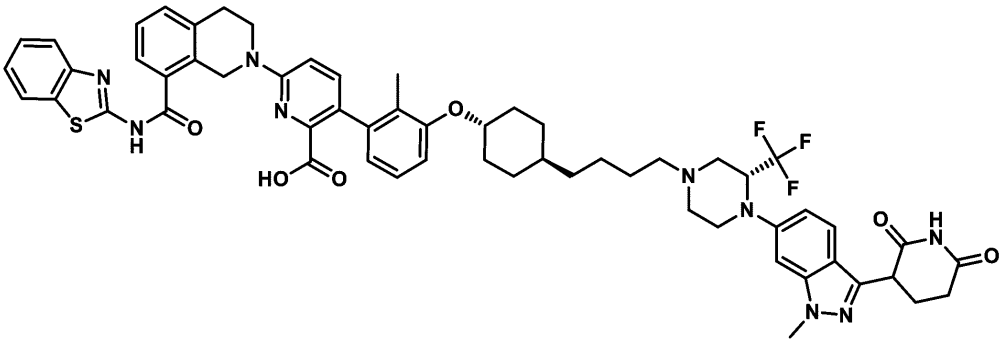
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８４ｍｇ

、１当量、７６μｍｏｌ）ＤＣＭ（１０．００ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（４．３ｇ、２．９ｍＬ、５００当量、３８ｍｍｏｌ）を添加した。反応溶液を室温で１８時間撹拌した。反応溶液を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（３Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０ｍｇ、１９μｍｏｌ、収率２５％）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）：ｍ／ｚ１０５４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２５１３】

実施例２８２．化合物３３９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５１４】

工程Ａ．（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．９７ｇ、３．９３ｍｍｏｌ、２．０当量）、（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）、$Pd_2(dba)_3$（１８０．０８ｍｇ、１９６．６６μｍｏｌ、０．１当量）、ＮａＯｔＢｕ（３７７．９９ｍｇ、３．９３ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリｔｅｒｔ－ブチルホスファン（７９５．７４ｍｇ、３９３．３２μｍｏｌ、９２３．１４μＬ、純度１０％、０．２当量）の混合物を含むトルエン（２５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、１．９１ｍｍｏｌ、収率９７．２１％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５１５】

工程Ｂ．（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－イ

ンダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、２．０８ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（６５３．３３ｍｇ、６１３．９２μｍｏｌ、純度１０％、０．２９５当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（６５３．３３ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ、２．２４当量）をＮ$_2$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、（３Ｒ－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、粗生成物）を褐色固体として得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５１６】

工程Ｃ．３－［１－メチル－６－［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、２．６２ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（２０ｍＬ）の溶液を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（２Ｒ－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（９００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５１７】

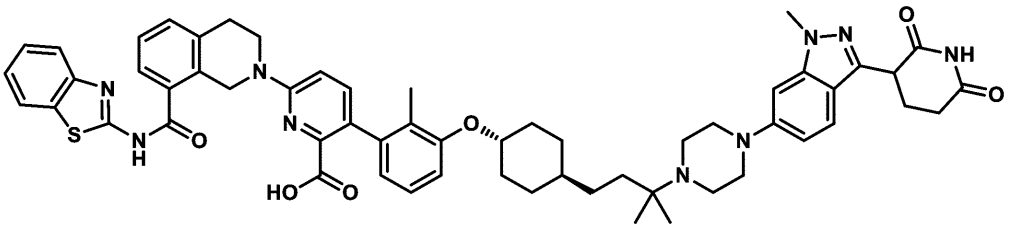
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［２－メチル－３－［４－（４－オキソブチル）シクロヘキソキシ］フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２６８．４８μｍｏｌ、１．０当量）および３－［１－メチル－６－［（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１５９．２３ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、１．５当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１７０．７０ｍｇ、８０５．４４μｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５１８】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ

－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２６６．８３μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（４．６０ｇ、４０．３９ｍｍｏｌ、３．００ｍＬ、１５１．３６当量）を加えた。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１１８．１９ｍｇ、１０９．２７μｍｏｌ、収率４０．９５％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．８６（ｓ，１Ｈ），１２．６４－１２．５２（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１１－６．８８（ｍ，５Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．４９－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．７１－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．２１（ｍ，４Ｈ），２．２０－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．９３－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５０－１．２０（ｍ，９Ｈ），１．０５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ）
【２５１９】
実施例２８３．化合物３４０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸
【２５２０】
工程Ａ．１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オンの調製手順
３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（８００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール（１．

４２ｇ、２．８１ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＥＤＣＩ（６７４．１４ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（１０ｍＬ）を４０℃で２時間撹拌した。次いで、混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オン（２．７ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２８．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．２８（ｍ，１０Ｈ），７．１５－７．００（ｍ，３Ｈ），６．８９－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７６－５．７４（ｍ，１Ｈ），５．４６－５．４０（ｍ，４Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．２４－３．１５（ｍ，４Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），１．９９（ｓ，３Ｈ），１．５０－１．２６（ｍ，６Ｈ），１．２２－１．１３（ｍ，４Ｈ），１．１１－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２５２１】

工程Ｂ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オン（２．７ｇ、３．２６ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＺｒＣｌ$_{4}$（８３５．０５ｍｇ、３．５８ｍｍｏｌ、２９８．２３μＬ、１．１当量）のＴＨＦ（３０ｍＬ）溶液を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて－１０℃で１時間撹拌した。次に、ＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、７．６０ｍＬ、７．０当量）を滴加し、混合物を２５℃に加温した。得られた混合物を１時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５０ｍＬ）水溶液に注いだ後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．３ｇ、１．５４ｍｍｏｌ、収率４７．３４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５２２】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．２ｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（１．０８ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＫＯＡｃ（２０９．５８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．５当量）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３１２．５１ｍｇ、４２７．１０μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を含むジオキサン（１５ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて９０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た

。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１．６ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．９５－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．２８（ｍ，８Ｈ），７．２０－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８５－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．７６－５．７４（ｍ，２Ｈ），５．４７－５．４０（ｍ，４Ｈ），４．２４－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．９４－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．１６（ｓ，３Ｈ），２．７２－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．３０（ｓ，２Ｈ），２．１３－２．００（ｍ，２Ｈ），１．９１（ｓ，２Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．４８－１．３２（ｍ，４Ｈ），１．３０－１．２８（ｍ，８Ｈ），１．１７－１．１５（ｍ，１１Ｈ），１．０８－１．０６（ｍ，４Ｈ）

【２５２３】

工程Ｄ．３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（８００ｍｇ、８９８．９１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ、３７５．８７μｍｏｌ、純度１０％、０．４１８当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（４００ｍｇ、５６９．６６μｍｏｌ、純度２０％、０．６３４当量）を加えた。混合物を５０℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、４２１．５０μｍｏｌ、収率４６．８９％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５２４】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２７１．８７ｍｇ、３８１．９８μｍｏｌ、１．２当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、３１８．３１μｍｏｌ、１当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、６３６．６３μＬ、３．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンメタンスルホネート（４６．３６ｍｇ、６３．６６μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（

０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％石油エーテル／酢酸エチル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０２．７７μｍｏｌ、収率３２．２９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

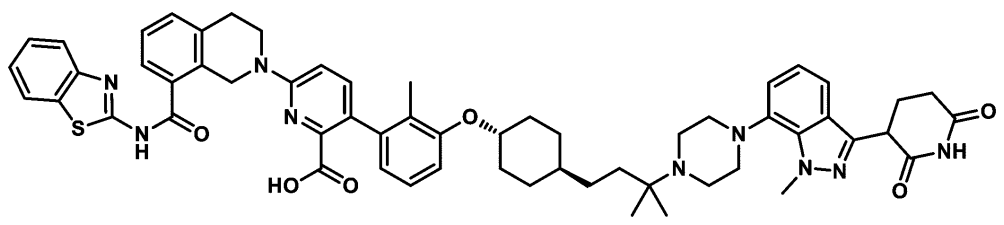
【２５２５】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、９３．４３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８．３８ｍｇ、２７．０７μｍｏｌ、収率２８．９８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．０６－１２．４７（ｍ，２Ｈ），１０．９７－１０．７３（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９８－６．９１（ｍ，３Ｈ），６．８８－６．８０（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９５－３．８７（ｍ，５Ｈ），３．３１－３．２９（ｍ，７Ｈ），３．０５－３．００（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．０４（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．２２（ｍ，８Ｈ），１．１２－１．０１（ｍ，６Ｈ）

【２５２６】

実施例２８４．化合物３４１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（

３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５２７】

工程Ａ．３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸の調製手順

エチル３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパノエート（３ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）およびＬｉＯＨ・H_2O（１．７０ｇ、４０．６２ｍｍｏｌ、５．０当量）を含むＴＨＦ（３０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体として濃縮した。次いで、濁った液体のｐＨを、１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）を用いて約ｐＨ３に調整した。得られた溶液をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出し、合わせた有機層を濾過し、濃縮して、３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（３ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【２５２８】

工程Ｂ．１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オンの調製手順

３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン酸（１．６０ｇ、４．６８ｍｍｏｌ、１．１当量）、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール（２．１５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）、ＥＤＣＩ（１．２２ｇ、６．３８ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（５ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オン（１．８ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、収率５１．０７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５２９】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）プロパン－１－オン（１．８ｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）および$ZrCl_4$（５５６．７０ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１９８．８２μＬ、１．１当量）の混合物を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて－１０℃で１時間撹拌し、続いてＭｅＭｇＢｒ（３Ｍ、５．０７ｍＬ、７当量）を添加した。反応混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl（５０ｍＬ）水溶液にぎ、酢酸エチル１５０ｍＬ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル

）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．２ｇ、１．４２ｍｍｏｌ、収率６５．５５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５３０】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．２ｇ、１．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）、４，４，４’、４’、５，５，５’、５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（１．０８ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＫＯＡｃ（２０９．５８ｍｇ、２．１４ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（３１２．５１ｍｇ、４２７．１０μｍｏｌ、０．３当量）の混合物を含むジオキサン（１２ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１．６ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５３１】

工程Ｅ．３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（８００ｍｇ、８９８．９１μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（４００ｍｇ、３７５．８７μｍｏｌ、純度１０％、０．４１８当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（４００ｍｇ、５６９．６６μｍｏｌ、純度２０％、０．６３４当量）を含むＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて５０℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５０ｍｇ、４９１．７５μｍｏｌ、収率５４．７１％）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５３２】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチ

ル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５１．０４ｍｇ、２１２．２１μｍｏｌ、１．２当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－ブロモ－ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１７６．８４μｍｏｌ、１．０当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、３５３．６８μＬ、３．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンメタンスルホネート（２５．７６ｍｇ、３５．３７μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５ｍｇ、６０．７３μｍｏｌ、収率３４．３４％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

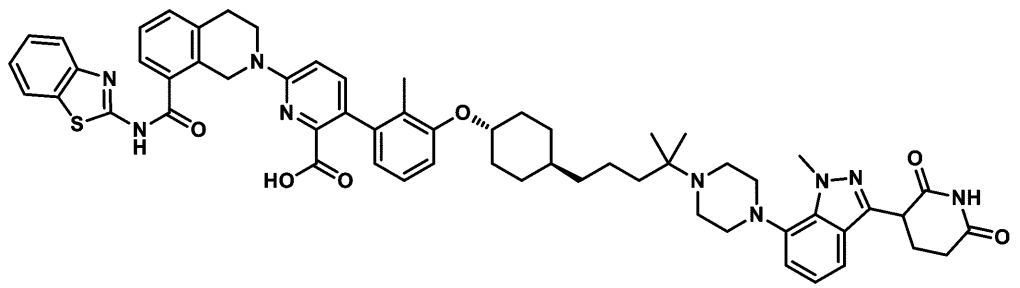
【２５３３】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５６．０６μｍｏｌ、１．０当量）のＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メチルブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４．７４ｍｇ、２３．７３μｍｏｌ、収率４２．３４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９８－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１２．６９－１２．３３（ｍ，１Ｈ），１０．９５－１０．８１（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３２（ｍ，６Ｈ），７．１０－６．９０（ｍ，５Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６－４．９０（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），３．９８－３．８４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．２７（ｍ，６Ｈ），３．０５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３６－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０３（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７９（ｍ，５Ｈ），１．４１－１．２３（ｍ，８Ｈ），１．１６－０．９７（ｍ，６Ｈ）

【２５３４】

実施例２８５．化合物３４２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５３５】

工程Ａ．１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（３８０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１当量）を含むＤＭＦ（１０ｍＬ）の溶液に、ＨＡＴＵ（４８８．０４ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）およびＴＥＡ（３２４．７０ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、４４６．６３μＬ、３当量）を添加した。その後、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（６４８．９７ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、１．２当量）を混合物に加えた。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を、H_2O２０ｍＬを加えることによってクエンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケークを１０ｍＬの水で洗浄し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オン（９００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５３６】

工程Ｂ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オン（６００ｍｇ、７１１．８６μｍｏｌ、１当量）および$ZrCl_4$（１９９．０７ｍｇ、８５４．２３μｍｏｌ、７１．１０μＬ、１．２当量）の混合物を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、ＭｅＭｇＢｒ（２．５Ｍ、１．９９ｍＬ、７当量）を－１０℃で滴加した。混合物をN_2雰囲気下にて－１０℃で１５分間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和NH_4Cl（４０ｍＬ）水溶液に注ぎ、酢酸エチル（４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（２，６－ビス

（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１６０ｍｇ、１７９．２４μｍｏｌ、収率２５．１８％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．２４（ｍ，９Ｈ），７．１６－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．９５－６．９０（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），５．４２（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，４Ｈ），４．３２（ｓ，３Ｈ），４．２７－４．１９（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．２６（ｍ，８Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，４Ｈ），１．０７－０．９９（ｍ，８Ｈ）。

【２５３７】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１６０ｍｇ、１８６．７１μｍｏｌ、１当量）、４，４，４’、４’、５，５，５’、５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（７１．１２ｍｇ、２８０．０７μｍｏｌ、１．５当量）、ＫＯＡｃ（９１．６２ｍｇ、９３３．５７μｍｏｌ、５当量）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（２７．３２ｍｇ、３７．３４μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１５０ｍｇ、１５２．６６μｍｏｌ、収率８１．７６％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５３８】

工程Ｄ．３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１５０ｍｇ、１５２．６６μｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／Ｃ（９０ｍｇ、８４．５７μｍｏｌ、純度１０％、０．５５４当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（９０ｍｇ、１２８．１７μｍｏｌ、純度２０％、０．８４当量）を含むＥｔＯＨ（４ｍＬ）およびＴＨＦ（４ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージした。混合物をＨ$_{2}$雰囲気下にて４０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）、ＤＣＭ（５０ｍＬ）、およびＭｅＯＨ（２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製し、３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－

５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ、１３７．９２μｍｏｌ、収率９０．３５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５３９】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－７－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０ｍｇ、１５１．５６μｍｏｌ、１当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１０２．８５ｍｇ、１８１．８８μｍｏｌ、１．２当量）を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）の混合物に、ＫＦ（２６．４２ｍｇ、４５４．６９μｍｏｌ、１０．６５μＬ、３当量）およびAd_2nBuP　Ｐｄ　G_3（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　G_3）（２２．０８ｍｇ、３０．３１μｍｏｌ、０．２当量）を加えた。添加後、混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３ｍｇ、６２．００μｍｏｌ、収率４０．９１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５４０】

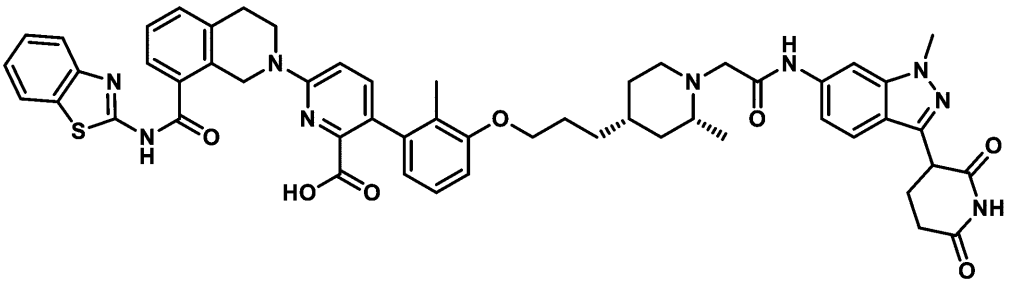
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３ｍｇ、７６．５４μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．４６ｍｍｏｌ、１ｍＬ、１７５．８８当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３９．５２ｍｇ、３７．３７μｍｏｌ、収率４８．８３％）を黄色固体として

得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．１７－１２．２７（ｍ，２Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．２８（ｍ，６Ｈ），７．１３－７．００（ｍ，３Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１７．６Ｈｚ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７２－２．５３（ｍ，６Ｈ），２．４３－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－０．８０（ｍ，２０Ｈ）。

【２５４１】

実施例２８６．化合物３４３ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５４２】

工程Ａ．（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジンの調製手順

（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、７０３．５９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（２３０ｍｇ、６２４．６９μｍｏｌ、収率８８．７９％、ＨＣｌ）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５４３】

工程Ｂ．２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチルの調製手順

（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（２３０ｍｇ、７０４．９４μｍｏｌ、１．０当量）、２－ブロモ酢酸エチル（１１７．７２ｍｇ、７０４．９４μｍｏｌ、７８．０２μＬ、１．０当量）およびK_2CO_3（２９２．２８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、３．０当量の混合物を含むＤＭＦ（５ｍＬ）を４０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）と酢酸エチル（１０ｍＬ×３）に分配した。有機相を分離し、ブライン（１５ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチル（３００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

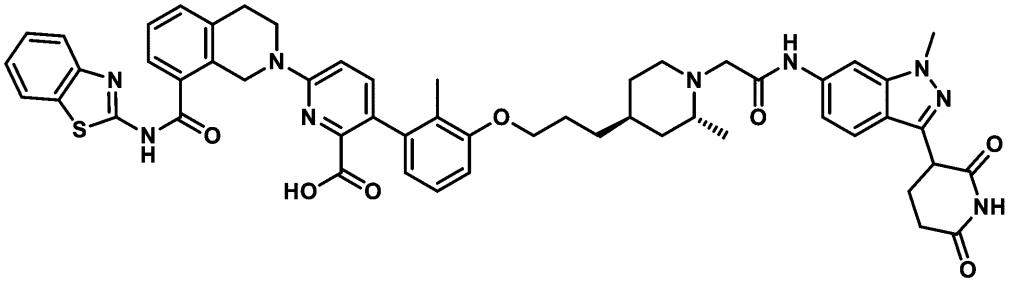
【２５４４】
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチル（３００ｍｇ、７２７．５２μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４９０．２０ｍｇ、８００．２７μｍｏｌ、１．１当量）、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（１０５．９７ｍｇ、１４５．５０μｍｏｌ、０．２当量）およびＫＦ（１２６．８０ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ、５１．１３μＬ、３．０当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×３）とＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（８ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５８％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１２ｍｇ、４５３．８４μｍｏｌ、収率６２．３８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２５４５】
工程Ｄ．２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１０ｍｇ、５０１．２０μｍｏｌ、１．０当量）と、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（８４．１３ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、４当量）との混合物を含むＴＨＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（１ｍＬ）を２５℃で１９時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（１０ｍＬ×３）とＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）に分配した。有機相を分離し、ブライン（２０ｍＬ×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（３９８ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．８０（ｄｄ，Ｊ＝１．６，６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２７－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１４（ｍ，３Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．０２－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．００－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｓ，２Ｈ），２．１５－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｓ，１Ｈ），１．５３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．３１（ｓ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．０６

（ｓ，９Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，３Ｈ）
【２５４６】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（（２Ｒ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（２００ｍｇ、２５３．１７μｍｏｌ、１．０当量）およびＥＤＣＩ（７２．８０ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（２ｍＬ）に、３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７８．４７ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。反応混合物を４０℃で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２５４７】
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２０ｍｇ、２１３．５４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（８４．２３ｍｇ、８４．５８μｍｏｌ、収率３９．６１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９３－１２．７６（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６８（ｍ，４Ｈ），１．４０（ｄ，

Ｊ＝２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２１－０．９３（ｍ，４Ｈ）。

【２５４８】

実施例２８７．化合物３４３ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２５４９】

工程Ａ．（２Ｒ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（１０．１４ｇ、２０．６３ｍｍｏｌ、１．１当量）を含むＴＨＦ（４０ｍＬ）の混合物に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、２８．１３ｍＬ、１．５当量）を０℃、N_2雰囲気下で１時間添加した。この混合物に、（２Ｒ）－２－メチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．０ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）をN_2雰囲気下、０℃で添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１１時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH_4Cl（１００ｍＬ）を加えることによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（９０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～５０／１）によって精製して、（２Ｒ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．６ｇ、７．９２ｍｍｏｌ、収率４２．２３％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５５０】

工程Ｂ．（２Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｒ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．６ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（５０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１．１１ｇ、１．０４ｍｍｏｌ、純度１０％、０．１当量）および$Pd(OH)_2$（１．１０ｇ、１．５６ｍｍｏｌ、純度２０％、０．１５当量）をN_2雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、収率８９．４９％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．３７－４．３１（ｍ，２Ｈ），３．８１－３．７４（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６８（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．５０（ｍ，３Ｈ），１．４４－１．３７（ｍ，１２Ｈ），１．３０－１．１６（ｍ，４Ｈ），１．１２－１．０５（ｍ，３Ｈ）

【２５５１】

工程Ｃ．（２Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－

２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（２Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むトルエン（２５ｍＬ）溶液に、２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（３．３８ｇ、１３．９９ｍｍｏｌ、１．５当量）および３－ブロモ－２－メチル－フェノール（２．０９ｇ、１１．１９ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１００／１～１０／１）および逆相ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．７ｇ、３．９３ｍｍｏｌ、収率４２．１１％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．８１（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｓ，４Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ），１．４２－１．３５（ｍ，２Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，１Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）
【２５５２】
工程Ｄ．（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（２Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの立体異性体を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲＡＬＣＥＬＯＤ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［ＣＯ$_{2}$－ｉ－ＰｒＯＨ（０．１％ＮＨ$_{3}$Ｈ$_{2}$Ｏ）］；Ｂ％：２０％、定組成溶出モード）によって分離し、（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ、収率５８．８２％）を黄色油状物として得、（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、７０３．５９μｍｏｌ、収率１７．６５％）を黄色油状物として得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｓ，１Ｈ），３．９３－３．８０（ｍ，３Ｈ），２．８２－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．４９（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３４－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２７－１．１９（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３－０．９５（ｍ，１Ｈ）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７６－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．４０（ｍ，２Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．１３－１．０７（ｍ，５Ｈ）。
【２５５３】
工程Ｅ．（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジンの調製手順
（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２

－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００．００ｍｇ、９３８．１２μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（２ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ、１７．０６当量）を加えた。混合物を２５℃で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（３００ｍｇ、９１９．４８μｍｏｌ、収率９８．０１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５５４】

工程Ｆ．２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（２８０．００ｍｇ、８５８．１８μｍｏｌ、１．０当量）のアセトン（３ｍＬ）溶液に、ＴＥＡ（２６０．５２ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ、３５８．３４μＬ、３．０当量）およびエチル２－ブロモ酢酸（１４３．３２ｍｇ、８５８．１８μｍｏｌ、９４．９７μＬ、１．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１～１／１）によって精製して、２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（２６０ｍｇ、６２４．２１μｍｏｌ、収率７２．７４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．１４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０－３．２４（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｓ，１Ｈ），２．７４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．６１（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４９－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２５５５】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１３０．００ｍｇ、３１５．２６μｍｏｌ、１．０当量）を含むジオキサン（４ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）の溶液に、ＫＦ（５４．９５ｍｇ、９４５．７８μｍｏｌ、２２．１６μＬ、３．０当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（２２．９６ｍｇ、３１．５３μｍｏｌ、０．１当量）および６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２１２．４２ｍｇ、３４６．７８μｍｏｌ、１．１当量）とを添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１～１／１）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５０ｍｇ、２８７．２７μｍｏｌ、収率９１．１２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５５６】

工程Ｈ．２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０．００ｍｇ、２９３．３９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（３６．９３ｍｇ、８８０．１６μｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を１ＭＨＣｌでｐＨ＝５に酸性化し、ＤＣＭ（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２２０ｍｇ、２７８．４９μｍｏｌ、収率９４．９２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５５７】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２００ｍｇ、２５３．１７μｍｏｌ、１当量）のピリジン（２ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（７２．８０ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、１．５当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７１．９３ｍｇ、２７８．４９μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応物を水（３００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ×１）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、１９４．１３μｍｏｌ、収率７６．６８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５５８】

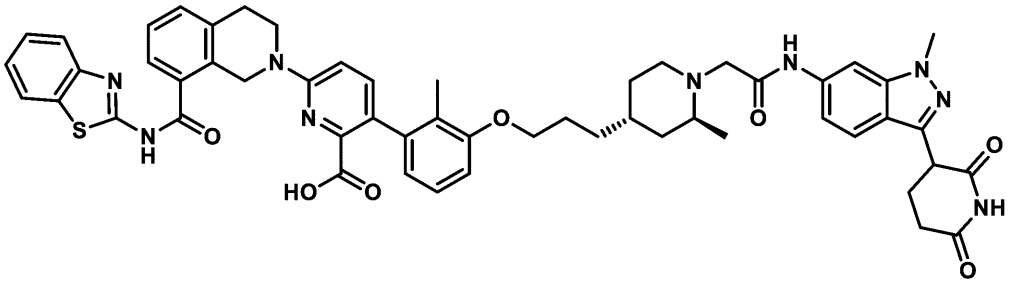
工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メ

チル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、１９４．１３μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０７ｇ、２６．９２ｍｍｏｌ、２ｍＬ、１３８．６９当量）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３７．８５ｍｇ、３６．１７μｍｏｌ、収率１８．６３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．００－１２．５４（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），１０．０１－９．８９（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２９（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．８９（ｍ，５Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７６－２．５２（ｍ，７Ｈ），２．３７－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．５８（ｓ，２Ｈ），１．４６－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ）

【２５５９】

実施例２８８．化合物３４３ｃの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２５６０】

工程Ａ．（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジンの調製手順

（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０．００ｍｇ、７５０．４９μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１８７．６２μＬ、１．０当量）を加えた。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮すして、（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（２００ｍｇ、６１２．９９μｍｏｌ、収率８１．６８％）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５６１】

工程Ｂ．２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチルの調製手順
（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（１５０．００ｍｇ、４５９．７４μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（１９０．６２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、３．０当量）およびエチル２－ブロモアセタート（７６．７８ｍｇ、４５９．７４μｍｏｌ、５０．８８μＬ、１．０当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチル（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、収率７９．１２％）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５６２】
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチル（１５０．００ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４５．１０ｍｇ、４００．１４μｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（６３．４０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２５．５６μＬ、３．０当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンメタンスルホネート（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）およびH_2O（０．５ｍＬ）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝８／１～２／１）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ、３１９．０６μｍｏｌ、収率８７．７１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５６３】
工程Ｄ．２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０．００ｍｇ、３５４．５１μｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（４４．６３ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、３．０当量）およびH_2O（１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１２時間撹

拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（２６０ｍｇ、３２９．１２μｍｏｌ、収率９２．８４％）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５６４】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（１５０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１．０当量）のピリジン（２ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（４７．３２ｍｇ、２４６．８４μｍｏｌ、１．３当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５８．８５ｍｇ、２２７．８５μｍｏｌ、１．２当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（６０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をＤＣＭ（３０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４５．６０μｍｏｌ、収率７６．６８％）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５６５】

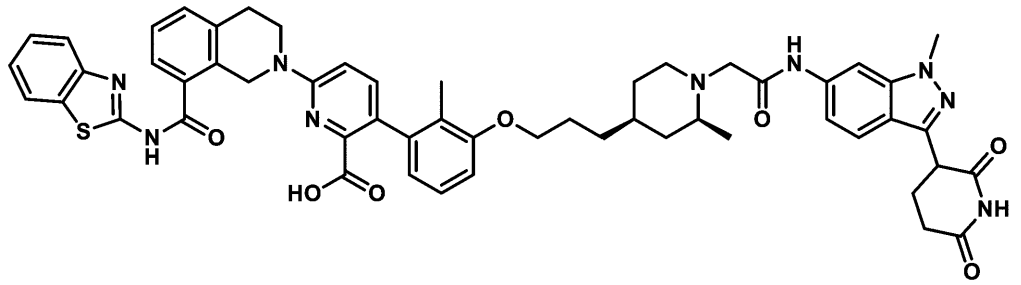
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４５．６０μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（６１．４１ｍｇ、５７．５６μ

ｍｏｌ、収率３９．５３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９５－１２．７９（ｍ，１Ｈ），１２．７３－１２．４５（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１２．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１１．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．８７（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，８Ｈ），２．１８（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．６５（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，４Ｈ），１．２６－１．０２（ｍ，３Ｈ）

【２５６６】

実施例２８９．化合物３４３ｄの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２５６７】

工程Ａ．（２Ｓ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（１１．０６ｇ、２２．５１ｍｍｏｌ、１．２当量）を含むＴＨＦ（１００ｍＬ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、３７．５１ｍＬ、２．０当量）を０℃で添加した。混合物を２時間撹拌した。この溶液に、（２Ｓ）－２－メチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４ｇ、１８．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（２０ｍＬ）を添加した。得られた混合物を２５℃で１０時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（５０ｍＬ）を添加することによってクエンチした。混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ）で抽出し、合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（２Ｓ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４４ｇ、４．０８ｍｍｏｌ、収率２１．７８％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：２４６．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５６８】

工程Ｂ．（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｓ，４Ｅ）－４－（３－ベンジルオキシプロピリデン）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４４ｇ、４．１７ｍｍｏｌ、１当量）、Ｐｄ／

Ｃ（８８７．１６ｍｇ、８３３．６４μｍｏｌ、純度１０％、０．２当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（５８５．３６ｍｇ、８３３．６４μｍｏｌ、純度２０％、０．２当量）の混合物を含むＭｅＯＨ（２０ｍＬ）を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$雰囲気下にて４０℃で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）で洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して残渣を得た。濾過ケークをＭｅＯＨに浸漬し、真空下で濃縮して、（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝４．４０－４．２６（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３２（ｓ，１Ｈ），２．９１－２．６３（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．４２（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．２２（ｍ，１Ｈ），１．２０－１．０３（ｍ，６Ｈ），０．９５－０．７８（ｍ，１Ｈ）

【２５６９】

工程Ｃ．（２Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、１当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（８７２．０６ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ、１．２当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．４１ｇ、５．８３ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（２０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２％酢酸エチル／石油エーテル）およびＳＦＣによって精製して、（２Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．４ｇ、３．１５ｍｍｏｌ、収率８１．０９％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．２［Ｍ－１００＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝７．１８－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８－４．１９（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．６０（ｍ，４Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３６－１．２７（ｍ，２Ｈ），１．２４－１．１５（ｍ，１Ｈ），１．１３－１．０４（ｍ，３Ｈ），１．０１－０．６３（ｍ，１Ｈ）

【２５７０】

工程Ｄ．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

立体異性体混合物としての（２Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルをＳＦＣによって分離して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３２０ｍｇ、７５０．４９μｍｏｌ、収率４３．８４％）を黄色油状物として、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１７０ｍｇ、３９８．７０μｍｏｌ、収率２３．２９％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．０６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９２－３．７８（ｍ，３Ｈ），３．６５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｓ，２

Ｈ），１．４４－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．１３－１．０６（ｍ，５Ｈ）
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．０７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．４６（ｍ，４Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ），１．３５－１．１７（ｍ，４Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）
【２５７１】
工程Ｅ．（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジンの調製手順
（２Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１９０ｍｇ、４４５．６１μｍｏｌ、１当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（３ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（１４５ｍｇ、４４４．４２μｍｏｌ、収率９９．７３％）を白色固体として得て、更に精製することなく次の工程で用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３６２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２５７２】
工程Ｆ．２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順
（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（１４５ｍｇ、４４４．４２μｍｏｌ、１当量）およびエチル２－ブロモ酢酸塩（７４．２２ｍｇ、４４４．４２μｍｏｌ、４９．１８μＬ、１当量）を含むＤＭＦ（２ｍＬ）の溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１８４．２７ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１９０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【２５７３】
工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピペリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６７．３８ｍｇ、４３６．５１μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（６３．４０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２５．５６μＬ、３．０当量）およびＡｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_{3}$）（５２．９８ｍｇ、７２．７５μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．５ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。混合物をＮ$_{2}$雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイ

ル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６０ｍｇ、２９５．５９μｍｏｌ、収率８１．２６％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５７４】

工程Ｈ．２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、１５８．９２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（２０．０１ｍｇ、４７６．７５μｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を４０℃で６時間撹拌した。反応混合物をクエン酸でｐＨ＝３～４に酸性化し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５７５】

工程Ｉ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（１００ｍｇ、１２６．５９μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３９．２３ｍｇ、１５１．９０μｍｏｌ、１．２当量）のピリジン（１ｍＬ）溶液にＥＤＣＩ（３６．４０ｍｇ、１８９．８８μｍｏｌ、１．５当量）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）に分配した。有機相を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１６．１［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。

【２５７６】

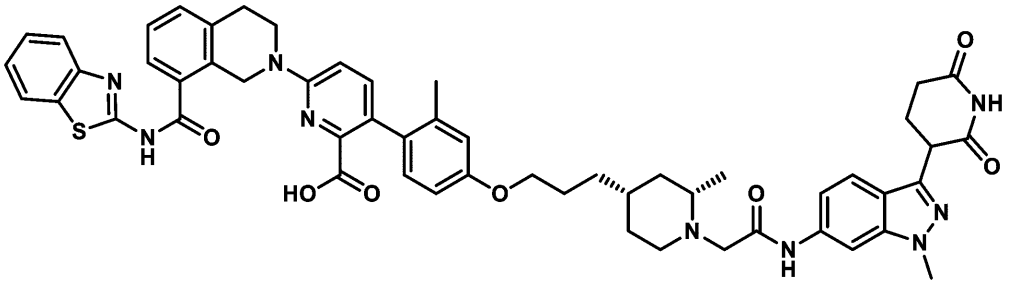
工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６

－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３０ｍｇ、１２６．１８μｍｏｌ、１当量）を含むＴＦＡ（３ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４０．６７ｍｇ、３７．７７μｍｏｌ、収率２９．９３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４８７．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９６－１２．５１（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８９－９．７１（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｓ，２Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），７．３６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２６－７．１９（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３７－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，５Ｈ），３．１９－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９９－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．２０－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６０（ｍ，５Ｈ），１．３９（ｓ，３Ｈ），１．３０－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，４Ｈ）

【２５７７】

実施例２９０．化合物３４４ａの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２５７８】

工程Ａ．（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジンの調製手順

（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、５３９．４２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の混合物を脱気し、Ｎ$_{2}$で

３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（５５ｍｇ、粗生成物）を白色の固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５７９】

工程Ｂ．２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（２３０ｍｇ、７０４．９４μｍｏｌ、１．０当量）、エチル２－ブロモ酢酸（１２３．６１ｍｇ、７４０．１８μｍｏｌ、８１．９２μＬ、１．０５当量）およびＴＥＡ（２１４．００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、２９４．３６μＬ、３．０当量）の混合物を含むアセトン（５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて３０℃で１０時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（２３０ｍｇ、５５７．７７μｍｏｌ、収率７９．１２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５８０】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９２．１６ｍｇ、６４０．２２μｍｏｌ、１．２当量）、２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（２５０ｍｇ、６０６．２７μｍｏｌ、１当量）、Ａｄ２ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ３（７７．７１ｍｇ、１０６．７０μｍｏｌ、０．２当量）、およびK_2CO_3（１．５Ｍ、１．０７ｍＬ、３当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６０ｍｇ、４４０．０８μｍｏｌ、収率８２．４９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５８１】

工程Ｄ．２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロピル］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６０ｍｇ、４４０．０８μｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（５５．４０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ、３．０

当量）の混合物を含むH2O（１．５ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）を脱気し、N2で３回パージした。混合物をN2雰囲気下にて２５℃で１０時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（３５０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．６［Ｍ＋Ｈ］+。1Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ6）δ＝１３．０３－１２．６７（ｍ，１Ｈ），８．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０２－６．８９（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．０５－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．８９－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．６０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，４．０，６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３３（ｄｄ，Ｊ＝６．４，９．２Ｈｚ，２Ｈ），３．１３－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．３５－２．１８（ｍ，２Ｈ），２．００（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．６２（ｍ，９Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２５８２】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｓ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（６０ｍｇ、７８．５４μｍｏｌ、１．０当量）、ＥＤＣＩ（２２．５８ｍｇ、１１７．８１μｍｏｌ、１．５当量）、および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４．３４ｍｇ、９４．２５μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むピリジン（２ｍＬ）を脱気し、N2で３回パージした。混合物をN2雰囲気下にて２５℃で２時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０ｍｇ、２９．８７μｍｏｌ、収率３８．０４％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］+。

【２５８３】

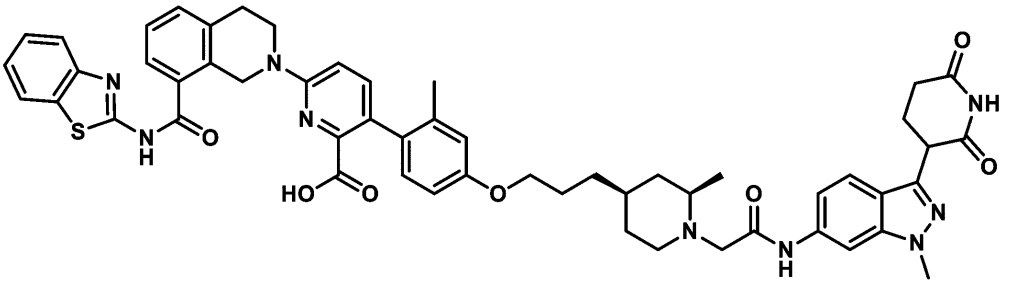
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｓ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１１６．４８μｍ

ｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｓ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４６．６６ｍｇ、４７．４４μｍｏｌ、収率４０．７３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０２－１２．２９（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８９－９．７３（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１４．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．１０－２．８９（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｄｔ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．７６－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．４９－１．１７（ｍ，５Ｈ），１．１１－０．９９（ｍ，４Ｈ）

【２５８４】

実施例２９１．化合物３４４ｂの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２５８５】

工程Ａ．（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジンの調製手順

（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００．００ｍｇ、７０３．５９μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（５ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（２２９ｍｇ、７０１．８７μｍｏｌ、収率９９．７６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２８．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５８６】

工程Ｂ．２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（２２９．００ｍｇ、７０１．８７μｍｏｌ、１当量）、２－ブロモ酢酸エチル（１０５．４９ｍｇ、６３１．６８μｍｏｌ、６９．９１μＬ、０．９当量）、K_2CO_3（２９１．０１ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、３当量）、およびＫＩ（１１．６５ｍｇ、７０．１９μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むＤＭＦ（３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、エチル２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］アセテート（２８０ｍｇ、６７９．０２μｍｏｌ、収率９６．７４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５８７】

工程Ｃ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（１９０．００ｍｇ，４６０．７６μｍｏｌ，１当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３３８．６９ｍｇ、５５２．９２μｍｏｌ、１．２当量）、Ad_2nBuP　PdG_3（６７．１１ｍｇ、９２．１５μｍｏｌ、０．２当量）およびＫＦ（４０．１５ｍｇ、６９１．１４μｍｏｌ、１６．１９μＬ，１．５当量）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）およびH_2O（０．２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１０ｍｇ、３７８．９６μｍｏｌ、収率８２．２５％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２５８８】

工程Ｄ．２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１０．００ｍｇ、３７８．９６μｍｏｌ、１当量）および$LiOH \cdot H_2O$（７９．５１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、５当量）の混合物を含むＴＨＦ（４ｍＬ）およびH_2O（２ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（４ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（４ｍＬ×３）で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２

６０ｍｇ、３２９．１２μｍｏｌ、収率８６．８５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２５８９】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２６０．００ｍｇ、３２９．１２μｍｏｌ、１当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９３．５０ｍｇ、３６２．０３μｍｏｌ、１．１当量）、およびＥＤＣＩ（７５．７１ｍｇ、３９４．９５μｍｏｌ、１．２当量）の混合物を含むピリジン（３ｍＬ）を脱気し、$Ｎ_{2}$で３回パージした。混合物を$Ｎ_{2}$雰囲気下にて４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３００ｍｇ、２９１．１９μｍｏｌ、収率８８．４８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３１．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５９０】

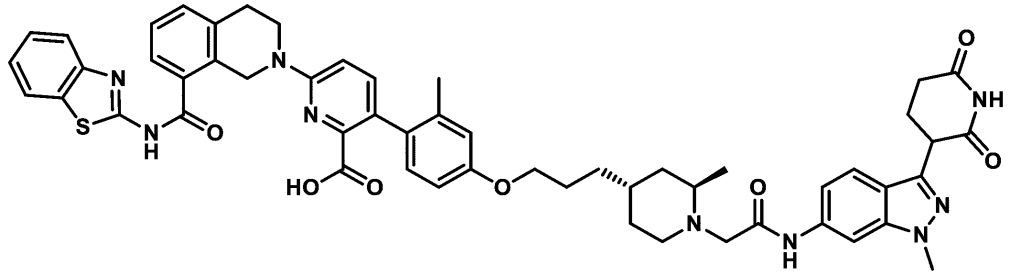
工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１４５．６０μｍｏｌ、１当量）およびＴＦＡ（７６７．５０ｍｇ、６．７３ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、４６．２３当量）の混合物を含むＤＣＭ（１．５ｍＬ）を脱気し、$Ｎ_{2}$で３回パージした。混合物を$Ｎ_{2}$雰囲気下にて４０℃で１４０分間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｒ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３２ｍｇ、２５．９５μｍｏｌ、収率１７．８２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$ＤＭＳＯ－ｄ_{6}$）δ＝１３．１９－１２．３３（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），９．８２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ

，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．９０（ｍ，５Ｈ），３．４６－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９４（ｓ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．４５－２．３８（ｍ，２Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｓ，２Ｈ），１．７８－１．７０（ｍ，２Ｈ），１．６８－１．６５（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．３４（ｍ，２Ｈ），１．０９－１．００（ｍ，５Ｈ）。

【２５９１】

実施例２９２．化合物３４４ｃの調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２５９２】

工程Ａ．（２Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｒ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、４．２７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むトルエン（２０ｍＬ）の溶液に、４－ブロモ－３－メチル－フェノール（８７９．３３ｍｇ、４．７０ｍｍｏｌ、１．１当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（１．５５ｇ、６．４１ｍｍｏｌ、１．５当量）を２５℃で添加した。反応混合物を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージし、次いで、混合物を$Ｎ_2$雰囲気下にて１２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸を用いて）により精製して、（２Ｒ－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９ｇ、４．１８ｍｍｏｌ、収率４８．９５％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４４８．２［Ｍ＋Ｎａ］$^+$。

【２５９３】

工程Ｂ．（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボキシレートの立体異性体をＳＦＣによって分離して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，４Ｒ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１０ｍｇ、７２７．０４μｍｏｌ、収率１６．３２％）および（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１５ｇ、２．７０ｍｍｏｌ、収率６０．５３％）を無色油状物として得

た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７０（ｍ，１Ｈ），３．５８－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．８３－１．６３（ｍ，４Ｈ），１．５４－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，１１Ｈ），１．１９－１．０４（ｍ，５Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝３．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．５８（ｍ，４Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，９Ｈ），１．３１－１．２１（ｍ，２Ｈ），１．２０－１．１０（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５－０．８０（ｍ，１Ｈ）。

【２５９４】

工程Ｃ．（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジンの調製手順

（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５００．００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２．５０ｍＬ、８．５３当量）を２５℃で加えた。反応物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（４６０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５９５】

工程Ｄ．２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－ピペリジン（４５０．００ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１当量、ＨＣｌ）のアセトン（４ｍＬ）溶液に、エチル２－ブロモ酢酸（２０７．１８ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１３７．３０μＬ、１．０当量）およびＴＥＡ（２５１．０７ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ、３４５．３５μＬ、２．０当量）を２５℃で添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸メチル（３００ｍｇ、７２７．５２μｍｏｌ、収率５８．６４％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２５９６】

工程Ｅ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸エチル（２９０．００ｍｇ、７０３．２７μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４７３．８６ｍｇ、７７３．６０μｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（１２２．５８ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ、４９．４３μＬ、３．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスフェナンメタンスルホネート（１０２．４３ｍｇ、１４０．６５μｍｏｌ、０．２当量）の混合

物を含むジオキサン（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．３ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４００ｍｇ、３２７．６２μｍｏｌ、収率４６．５８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５９７】

工程Ｆ．２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３９０ｍｇ、３１９．４３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（４ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（０．４ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（４０．２１ｍｇ、９５８．２８μｍｏｌ、３．０当量）を２５℃で加えた。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を水（３０ｍＬ）で処理し、希ＨＣｌを徐々に加えることによってそのｐＨを約５に調整した。混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１）（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２０ｍＬ×１）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２５０ｍｇ、２３３．２３μｍｏｌ、収率７３．０２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２５９８】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［（２Ｒ，４Ｓ）－４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－２－メチル－１－ピペリジル］酢酸（２５０．００ｍｇ、３１６．４６μｍｏｌ、１．０当量）のピリジン（３ｍＬ）溶液に、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９８．０８ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣＩ（７８．８７ｍｇ、４１１．４０μｍｏｌ、１．３当量）を２５℃で添加した。反応物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、濾過した。有機層を濃縮して、褐色残渣を得た。残渣をＭｅＯＨ（３０ｍＬ）に懸濁し、１５℃で３０分間撹拌した。得られた固体を濾過によって回収し、真空中で乾燥させて、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル

－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３５ｍｇ、１６４．２３μｍｏｌ、収率５１．９０％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

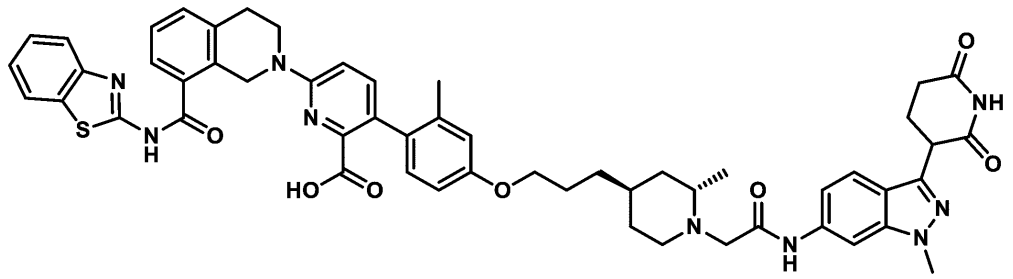
【２５９９】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２５ｍｇ、２１８．４０μｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）の溶液を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［（２Ｒ，４Ｓ）－１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－２－メチル－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（４９．４２ｍｇ、４８．００μｍｏｌ、収率２１．９８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１３．０３－１２．２３（ｍ，２Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），１０．０９－９．６７（ｍ，１Ｈ），８．０８－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），６．７１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７５－２．５７（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１２．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．５３（ｍ，７Ｈ），１．４６－１．２７（ｍ，４Ｈ），１．１３－１．００（ｍ，３Ｈ）。

【２６００】

実施例２９３．化合物３４４ｄの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６０１】
工程Ａ．（Ｓ，Ｅ）－４－（３－（ベンジルオキシ）プロピリデン）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－ベンジルオキシプロピル（トリフェニル）ホスホニウムブロミド（１７．２８ｇ、３５．１７ｍｍｏｌ、１．５当量）を含むＴＨＦ（５０ｍＬ）の溶液に、ＬｉＨＭＤＳ（１Ｍ、４６．８９ｍＬ、２．０当量）を０℃で添加した。反応混合物をN_2雰囲気下で１時間撹拌し、次いで、（２Ｓ）－２－メチル－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５ｇ、２３．４４ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（５０ｍＬ）を０℃で滴加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃で飽和NH_4Cl５０ｍＬを添加することによってクエンチし、次いで、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をH_2O（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｓ，Ｅ）－４－（３－（ベンジルオキシ）プロピリデン）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４ｇ、９．８４ｍｍｏｌ、収率４１．９８％）を無色の油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４３－７．２２（ｍ，５Ｈ），５．４２－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．１９（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．７７（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３０（ｍ，１Ｈ），２．８３－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．４４－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．４５－１．３６（ｍ，９Ｈ），１．０９－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９２（ｍ，２Ｈ）
【２６０２】
工程Ｂ．（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（Ｓ，Ｅ）－４－（３－（ベンジルオキシ）プロピリデン）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３．４ｇ、９．８４ｍｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（１．５ｇ、１．４１ｍｍｏｌ、純度１０％、０．１４３当量）、および$Pd(OH)_2$（１．５ｇ、２．１４ｍｍｏｌ、純度２０％、０．２１７当量）の混合物を含むＥｔＯＨ（３４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて６０℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、２Ｓ－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．４２－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．６４（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，１３Ｈ），１．３０－１．１１（ｍ，４Ｈ），１．１０－１．０４（ｍ，３Ｈ）。
【２６０３】
工程Ｃ．（２Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
（２Ｓ）－４－（３－ヒドロキシプロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．３ｇ、８．９４ｍｍｏｌ、１．１当量）、４－ブロモ－３－メチル－フェノール（１．５２ｇ、８．１２ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（２．９４ｇ、１２．１９ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（２３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１２０℃で１６時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（２Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．９５ｇ、４．３７ｍｍｏｌ、収率５３．７９％）を白色の固体として得た。
【２６０４】

工程Ｄ．（２Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの立体異性体を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬＣＨＩＲＡＬＰＡＫＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［CO_2－Ｉ－ＰｒＯＨ（０．１％NH_3H_2O）］；Ｂ％：１５％、定組成溶出モードおよびカラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬ　ＰＡＫ　ＩＧ（２５０ｍｍ×３０ｍｍ、１０ｕｍ）；移動相：［CO_2－ＣＡＮ／Ｉ－ＰｒＯＨ（０．１％NH_3H_2O）］；Ｂ％：２０％、定組成溶出モード）により分離して、（２Ｓ，４Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９３ｍｇ、６８７．１７μｍｏｌ、収率１５．４２％）および（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６５０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、収率３４．２１％）を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８１－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．５６－３．５１（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．００（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，４Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３８（ｓ，１１Ｈ），１．１６－１．０９（ｍ，５Ｈ）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），３．９２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．８０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，４Ｈ），１．５８－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．３７（ｍ，９Ｈ），１．３１－１．２４（ｍ，２Ｈ），１．１９－１．１２（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），０．９５－０．８４（ｍ，１Ｈ）

【２６０５】

工程Ｅ．（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジンの調製手順

（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３６０．００ｍｇ、８４４．３０μｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（４ｍＬ）の溶液を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（３００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２７．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６０６】

工程Ｆ．２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチルの調製手順

（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン（２７０．００ｍｇ、７４４．３５μｍｏｌ、１．０当量、ＨＣｌ）、２－ブロモ酢酸エチル（１２４．３１ｍｇ、７４４．３５μｍｏｌ、８２．３８μＬ、１．０当量）およびＴＥＡ（１５０．６４ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２０７．２１μＬ、２．０当量）の混合物を含むアセトン（３ｍＬ）を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－

１－イル）酢酸エチル（３００ｍｇ、７２７．５２μｍｏｌ、収率９７．７４％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１４．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６０７】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸エチル（３００ｍｇ、７２７．５２μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３４．７７ｍｇ、８７３．０２μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（１．５Ｍ、１．４６ｍＬ、３．０当量）、および［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１$^{+}$）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンメタンスルホネート（５２．９８ｍｇ、７２．７５μｍｏｌ、０．１当量）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をマイクロ波反応器中、N_2雰囲気下、１００℃で１時間撹拌した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～７０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６０８】

工程Ｈ．２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００．００ｍｇ、７３３．４７μｍｏｌ、１．０当量）、ＬｉＯＨ・H_2O（９２．３４ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物を含むH_2O（２ｍＬ）およびＴＨＦ（６ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、濁った液体に濃縮した。次いで、１ＮＨＣｌ（５ｍＬ）を用いて、濁った液体のｐＨをｐＨ＝３に調整した。溶液をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２０：１）で抽出し、合わせた有機層を濾過し、濃縮して、２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（５５０ｍｇ、６９６．２２μｍｏｌ、収率９４．９２％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６０９】

工程Ｉ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）－２－メチルピペリジン－１－イル）酢酸（２００．００ｍｇ、２５３．１７μｍｏｌ、１．０当量）、３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７８．４７ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、１．２当量）およびＥＤＣＩ（７２．８０ｍｇ、３７９．７６μｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むピリジン（２ｍＬ）を２５℃で２時間撹拌した。混合物をH_2O（５ｍＬ×３）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．５$[M+H]^+$。

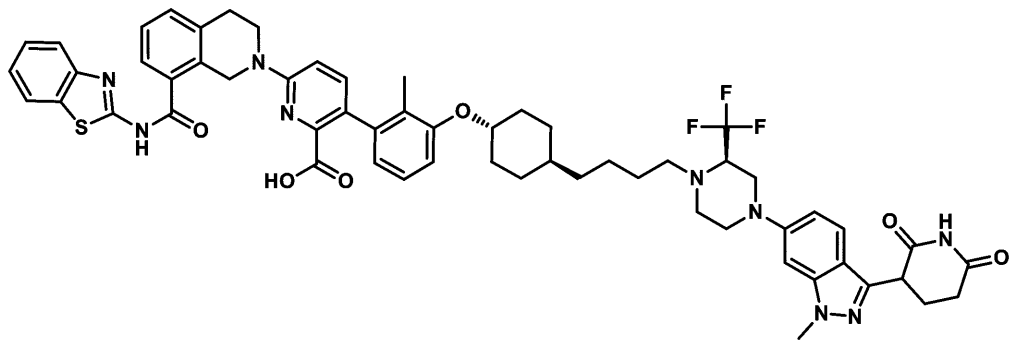
【２６１０】

工程Ｊ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００．００ｍｇ、１９４．１３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）－２－メチルピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（９８．９０ｍｇ、９８．３５μｍｏｌ、収率５０．６６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．５$[M+H]^+$。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０２－１２．７６（ｍ，１Ｈ），１２．７３－１２．３９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．９９－９．２４（ｍ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．２１－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１３．６Ｈｚ，２Ｈ），６．８１－６．７７（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８９（ｍ，７Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．５１（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．６０（ｍ，６Ｈ），１．５３－１．２０（ｍ，６Ｈ）。

【２６１１】

実施例２９４．化合物３４６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６１２】

工程Ａ．（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（６５０ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、１．０当量）、（２Ｒ）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４９５．４０ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、１．５当量）、$Pd_2(dba)_3$（１１８．９５ｍｇ、１２９．９０μｍｏｌ、０．１当量）、ＲｕＰｈｏｓ（１２１．２３ｍｇ、２５９．８０μｍｏｌ、０．２当量）およびCs_2CO_3（１．２７ｇ、３．９０ｍｍｏｌ、３．０当量）の混合物，を含むトルエン（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２３％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、９９７．４４μｍｏｌ、収率７６．７９％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６１３】

工程Ｂ．（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（３５０ｍｇ、３２８．８９μｍｏｌ、純度１０％、０．３１７当量）と、$Pd(OH)_2$（３５０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、２．４０当量）とをN_2雰囲気下にて添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５Ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（１００ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６１４】

工程Ｃ．３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６００ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、１．０当量）を含む－ＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）の溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（４００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝１．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．７０－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．３７－３．１４（ｍ，５Ｈ），２．６５－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．３２（Ｊ＝４．８，８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．６，１３．６Ｈｚ，１Ｈ）

【２６１５】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリンｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１．０当量）と、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（６３．６９ｍｇ、１６１．０９μｍｏｌ、１．２当量）とを含むＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８５．３５ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル８０ｍＬ（２０ｍＬ×３）で抽出した。×合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１５：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、４４．２０μｍｏｌ、収率３２．９３％）を淡黄色固体として得た。：ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

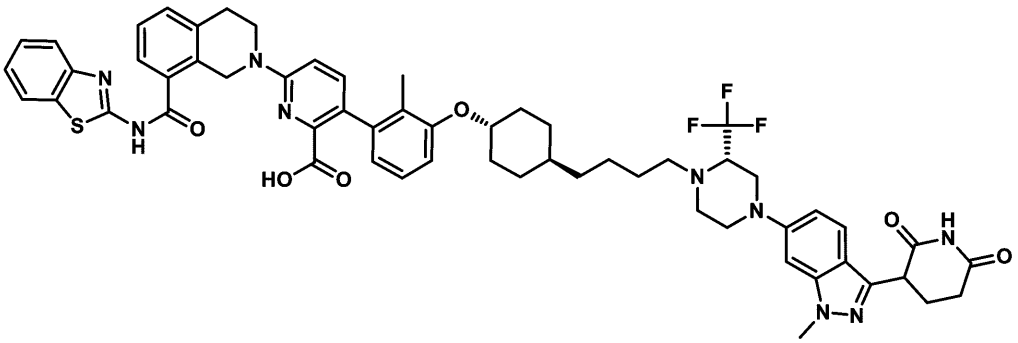
【２６１６】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シク

ロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７０ｍｇ、６２．２６μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３．０７ｇ、２６．９２ｍｍｏｌ、２ｍＬ、４３２．４５当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４．１７ｍｇ、２２．３６μｍｏｌ、収率３５．９１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９１－１２．８３（ｍ，１Ｈ），１０．８６（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１２－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９０（ｓ，４Ｈ），３．６４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７５（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３５－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４９（ｄｄ，Ｊ＝４．０，６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，９Ｈ），１．１１－１．０２（ｍ，２Ｈ）

【２６１７】

実施例２９５．化合物３４６ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６１８】

工程Ａ．４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（１．３ｇ、２．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９９０．８１ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ、１．５当量）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２３７．９０ｍｇ、２５９．８０μｍｏｌ、０．１当量

）、ＲｕＰｈｏｓ（２４２．４７ｍｇ、５１９．６０μｍｏｌ、０．２当量）と、μＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．５４ｇ、７．７９ｍｍｏｌ、３当量）との混合物を含むトルエン（２０ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、圧力下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２４％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．１ｇ、１．５５ｍｍｏｌ、収率５９．７０％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：６７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６１９】

工程Ｂ．（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル混合物の立体異性体をＳＦＣによって分離して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボキシラート（３９０ｍｇ、５７８．８７μｍｏｌ、収率３５．４５％）が白色固体として得られ、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボキシラート（２９０ｍｇ、４３０．４４μｍｏｌ、収率２６．３６％）を淡黄色固体として得た。

【２６２０】

工程Ｃ．（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２９０ｍｇ、４３０．４４μｍｏｌ、１当量）を含む、ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（５ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（１５０ｍｇ、１４０．９５μｍｏｌ、純度１０％、０．３２７当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（１５０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、２．４８当量Ｎ$_2$雰囲気下にて添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（１５Ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４９６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６２１】

工程Ｄ．３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（２Ｓ）－４－［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６０．００ｍｇ、５２４．７３μｍｏｌ、１．０当量）のＨＣｌ／ジオキサン（１０ｍＬ）溶液を、２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過して、３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（１７０ｍｇ、粗生成物）を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３９６

．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝１．６，８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．４８－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．１８（ｍ，３Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，１Ｈ）

【２６２２】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３４．２４μｍｏｌ、１．０当量）および３－［１－メチル－６－［（３Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（５８．３８ｍｇ、１４７．６６μｍｏｌ、１．１当量）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（８５．３５ｍｇ、４０２．７２μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。次いで、反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、粗生成物）を淡黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１２５．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６２３】

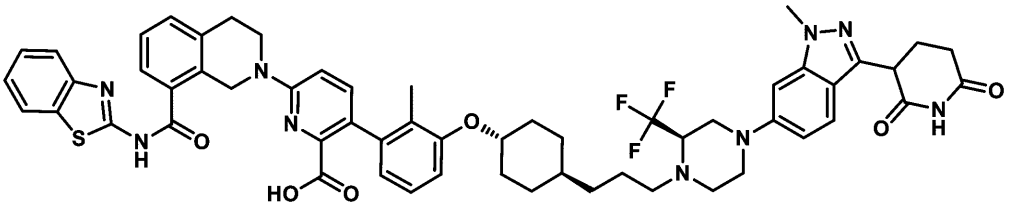
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５０ｍｇ、１３３．４１μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（３ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（９．２１ｇ、８０．７７ｍｍｏｌ、６ｍＬ、６０５．４３当量）を添加した。混合物を３０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５６．３６ｍｇ、５１．

３３μｍｏｌ、収率３８．４７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０６８．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９１－１２．８１（ｍ，１Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．６５－２．５７（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．１３（ｍ，９Ｈ），１．０９－１．０１（ｍ，２Ｈ）

【２６２４】

実施例２９６．化合物３４７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６２５】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、５４．７３μｍｏｌ、１当量）を含むＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液に、３－［１－メチル－６－［（３Ｒ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル］インダゾール－３－イル］ピペリジン－２，６－ジオン（２５．９７ｍｇ、６５．６７μｍｏｌ、１．２当量）およびＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（５７．９９ｍｇ、２７３．６３μｍｏｌ、５当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０

ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１１１０．６［Ｍ＋Ｈ］＋。

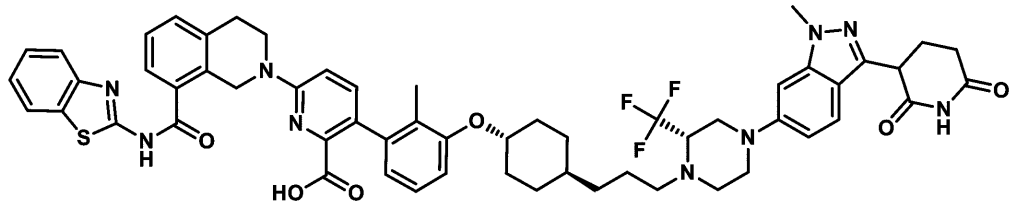
【２６２６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４０ｍｇ、３６．０３μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１６．２６ｍｇ、１５．１３μｍｏｌ、収率４１．９９％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５４．５［Ｍ＋Ｈ］＋。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ＝１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４１（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８８（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．７６（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．６３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），３．１４－２．９９（ｍ，５Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５８（ｍ，２Ｈ），２．２９（ｄｄ，Ｊ＝４．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．００（ｍ，４Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．４３－１．２９（ｍ，３Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，３Ｈ），１．１２－１．０１（ｍ，２Ｈ）。

【２６２７】

実施例２９７．化合物３４７ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６２８】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、１３６．８２μｍｏｌ、１．０当量）および３－（１－メチル－６－（（Ｓ）－３－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６４．９９ｍｇ、１５０．５０μｍｏｌ、１．１当量、ＨＣｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、$NaBH(OAc)_3$（８６．９９ｍｇ、４１０．４５μｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１５：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４ｍｇ、６６．６５μｍｏｌ、収率４８．７１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５５５．９［Ｍ／２＋Ｈ］$^+$。

【２６２９】

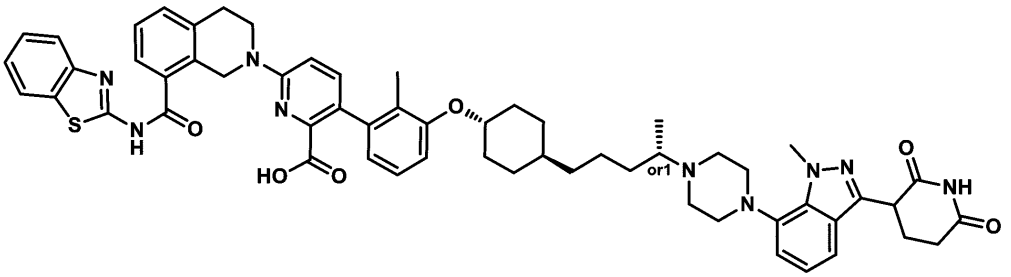
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７４ｍｇ、６６．６５μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を２５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－（（２Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２７．５９ｍｇ、２６．１７μｍｏｌ、収率３９．２７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０５４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．０５－１２．６９（ｍ，１Ｈ），１０．９０－１０．８３（ｍ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４－７．４３（ｍ，４Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１１－７．０５（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．８２（ｍ，２Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．９６－３．８８（ｍ，６Ｈ），３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．３１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２０－

２．０５（ｍ，３Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．５８－１．４７（ｍ，２Ｈ），１．４５－１．１９（ｍ，６Ｈ），１．１５－１．００（ｍ，２Ｈ）

【２６３０】

実施例２９８．化合物３４９ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２６３１】

工程Ａ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２００ｍｇ、２３７．２８μｍｏｌ、１．０当量）のジオキサン（２ｍＬ）溶液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１７．３６ｍｇ、２３．７３μｍｏｌ、０．１当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（１８０．７６ｍｇ、７１１．８３μｍｏｌ、３．０当量）およびＫＯＡｃ（６９．８６ｍｇ、７１１．８３μｍｏｌ、３．０当量）を加えた。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層を酢酸エチル３０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１７０ｍｇ、１８１．４７μｍｏｌ、収率７６．４８％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６３２】

工程Ｂ．３－（１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イ

ル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（１７０ｍｇ、１９１．０２μｍｏｌ、１．０当量）、Ｐｄ／Ｃ（４０．６６ｍｇ、３８．２０μｍｏｌ、純度１０％、０．２当量）、ＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（２６．８３ｍｇ、３８．２０μｍｏｌ、純度２０％、０．２当量）の混合物を含むＴＨＦ（２ｍＬ）を、Ｈ$_2$雰囲気下、４０℃で１２時間撹拌した。次いで、混合物を濾過し、ＴＨＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４０ｍｇ、１６９．１６μｍｏｌ、収率８８．５６％）を黄色固体として得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．２１－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．１１－７．０１（ｍ，４Ｈ），５．７６（ｓ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１１（ｍ，５Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），２．９０（ｓ，２Ｈ），２．７４（ｓ，２Ｈ），２．６９－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．３８－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．４４（ｍ，２Ｈ），１．２６－１．１９（ｍ，５Ｈ），１．１７（ｓ，１Ｈ），１．０９－１．０１（ｍ，１２Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）
【２６３３】
工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（１－メチル－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４Ｒ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４０ｍｇ、１９６．７０μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３３．４８ｍｇ、２３６．０４μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（３４．２９ｍｇ、５９０．１０μｍｏｌ、１３．８２μＬ、３．０当量）、［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスホネメタンスルホナート（２８．６５ｍｇ、３９．３４μｍｏｌ、０．２当量）およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル１００ｍＬ（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機層をブライン３０ｍＬで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシ

ル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、６６．５２μｍｏｌ、収率３３．８２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

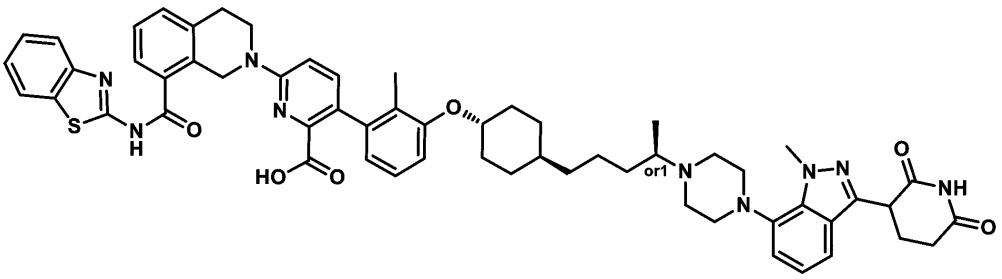
【２６３４】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８０ｍｇ、７４．７４μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を加えた。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を除去した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（（４Ｓ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（２９．３７ｍｇ、２８．３８μｍｏｌ、収率３７．９７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９６－１２．７７（ｍ，１Ｈ），１２．７３－１２．４１（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．３４（ｍ，６Ｈ），７．１０－６．９１（ｍ，５Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，２Ｈ），２．７３－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，４Ｈ），１．９３（ｓ，１Ｈ），１．８８（ｓ，３Ｈ），１．８４－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．６４－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．２０（ｍ，１０Ｈ），１．１３－１．０５（ｍ，３Ｈ）。

【２６３５】

実施例２９９．化合物３４９ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２６３６】

工程Ａ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾールの調製手順

７－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２．５ｇ、５．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、ピペラジン（１．２９ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）、$Pd_2(dba)_3$（４５７．５１ｍｇ、４９９．６１μｍｏｌ、０．１当量）、ＮａＯｔＢｕ（９６０．２６ｍｇ、９．９９ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリｔｅｒｔ－ブチルホスファン（２．０２ｇ、９９９．２３μｍｏｌ、２．３５ｍＬ、純度１０％、０．２当量）の混合物を含むトルエン（１００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０～３０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール（１．５ｇ、２．８８ｍｍｏｌ、収率５７．６４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６３７】

工程Ｂ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オン（１．５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（３０ｍＬ）の溶液に、$NaBH(OAc)_3$（３．６０ｇ、１６．９８ｍｍｏｌ、４．０当量）および３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－７－ピペラジン－１－イル－インダゾール（２．１５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をＤＣＭ（５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。その残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～２８％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキ

シ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（８００ｍｇ、８９２．１６μｍｏｌ、収率２１．０１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６３８】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールおよび３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（８００ｍｇ、８９２．１６μｍｏｌ、１．０当量）の立体異性体をＳＦＣにより分離して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（４５０ｍｇ、５３３．８７μｍｏｌ、収率５６．２５％）を黄色固体として、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、３３６．３４μｍｏｌ、収率３５．４４％）を黄色固体として得た。

【２６３９】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、３５５．９１μｍｏｌ、１．０当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（２７１．１４ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、３．０当量）、ＫＯＡｃ（１０４．７９ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、３．０当量）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（５２．０８ｍｇ、７１．１８μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて９０℃で１２時間撹拌した。この溶液に酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を添加し、層を分離した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、高減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、３２３．１７μｍｏｌ、収率９０．８０％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２６４０】

工程Ｅ．３－（１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（３００ｍｇ、３３７．０９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（３ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３ｍＬ）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、９３．９７μｍｏｌ、純度１０％）および$Pd(OH)_2$（１００ｍｇ、１４２．４１μｍｏｌ、純度２０％）を加えた。混合物をH_2雰囲気下（１５Ｐｓｉ）にて４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、少量のＥｔＯＨを含む濾過ケークを得た。集めた濾液を減圧下で濃縮し、３－（１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２５０ｍｇ、３３３．６９μｍｏｌ、収率９８．９９％）を淡紅色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１０．８８（ｓ，１Ｈ），７．３９－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．１８－７．１６（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０８（ｍ，１Ｈ），７．０８－７．０６（ｍ，１Ｈ），７．０４－６．９８（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．５５（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．２０－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４５（ｍ，１Ｈ），１．３８－１．３２（ｍ，４Ｈ），１．２９（ｓ，１２Ｈ），１．２７－１．１８（ｍ，５Ｈ），１．０３（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，２Ｈ），０．９８（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２６４１】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－７－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４３．０１ｍｇ、２５２．９０μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（３６．７３ｍｇ、６３２．２５μｍｏｌ、１４．８１μＬ、３．０当量）およびH_2O（０．４ｍＬ）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。この混合物に［２－（２－アミノフェニル）フェニル］パラジウム（１＋）と、ビス（１－アダマンチル）－ブチル－ホスファンと、メタンスルホネート（３０．７０ｍｇ、４２．１５μｍｏｌ、０．２当量）とを添加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を添加し、層を分離した。有機層をブライン（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、９８．６６μｍｏｌ、収率４６．８１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３６．２［１／２Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６４２】

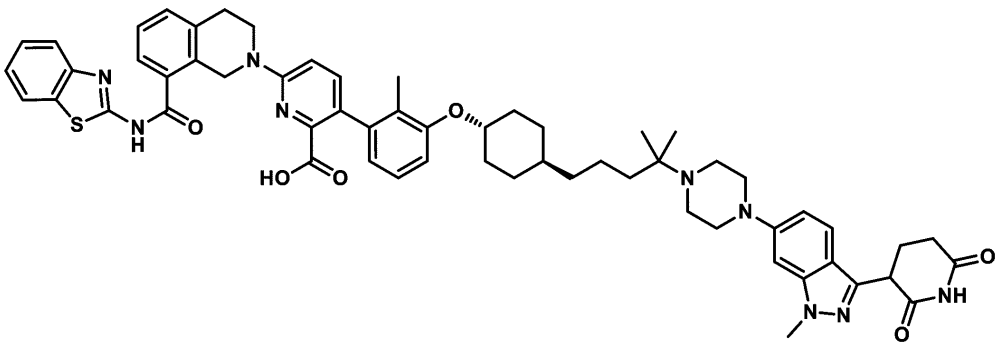
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１２０ｍｇ、１１２．１１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３９．５１ｍｇ、３７．８８μｍｏｌ、収率３３．７８％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ＝１２．９０－１２．８１（ｍ，１Ｈ），１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．３３（ｍ，６Ｈ），７．１０－７．０２（ｍ，３Ｈ），６．９７－６．９１（ｍ，２Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３８－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２４（ｓ，３Ｈ），４．２２－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２４－３．１３（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．７３（ｍ，４Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，３Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１２－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．８７（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．１７（ｍ，１０Ｈ），１．１１－１．００（ｍ，４Ｈ）

【２６４３】

実施例３００．化合物３５０ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６４４】

工程Ａ．４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸の調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタナール（６７０ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（６ｍＬ）溶液に、ｔ－ＢｕＯＨ（１０ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）、NaH_2PO_4（７１０．８１ｍｇ、５．９２ｍｍｏｌ、３．０当量）、２－メチルブタ－２－エン（８３１．０１ｍｇ、１１．８５ｍｍｏｌ、１．２６ｍＬ、６．０当量）および$NaClO_2$（５３５．８３ｍｇ、５．９２ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物をO_2（１５　Ｐｓｉ）下、２０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（５６０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．９７（ｓ，１Ｈ），７．１６－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１３（ｍ，５Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，２Ｈ），１．３９－１．２９（ｍ，２Ｈ），１．２８－１．２３（ｍ，１Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９７（ｍ，２Ｈ）

【２６４５】

工程Ｂ．１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オンの調製手順

４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン酸（５６０ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（６ｍＬ）溶液に、ＨＡＴＵ（７１９．２２ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＴＥＡ（４７８．５１ｍｇ、４．７３ｍｍｏｌ、６５８．２０μＬ、３．０当量）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（９１６．５３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、１．１５当量）を加えた。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オン（１．０７ｇ、１．１９ｍｍｏｌ、収率７５．５４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４８－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．２４（ｍ，８Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，４Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９７（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｓ，４Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），２．３７－２．３２（ｍ，２Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，２Ｈ），１．７７（ｄ，Ｊ＝１２

．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，２Ｈ），１．３０－１．２６（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．２０（ｍ，２Ｈ），１．０９－０．９８（ｍ，２Ｈ）

【２６４６】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

１－（４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ブタン－１－オン（５００ｍｇ、５９３．２２μｍｏｌ、１．０当量）および$ZrCl_4$（１６５．８９ｍｇ、７１１．８６μｍｏｌ、５９．２５μＬ、１．２当量）の混合物を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。この溶液にＭｅＭｇＢｒ（２．５Ｍ、１．６６ｍＬ、７．０当量）を－１０℃で滴加した。得られた混合物をN_2雰囲気下にて－１０℃で１５分間撹拌した。反応混合物を飽和NH_4Cl水溶液（４０ｍＬ）に注いだ後、酢酸エチル１２０ｍＬ（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン５０ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（６０ｍｇ、６５．２９μｍｏｌ、収率１１．０１％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８５８．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．２３（ｍ，８Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．７７（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．２０－３．１４（ｍ，４Ｈ），２．６３（ｓ，４Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０５（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，２Ｈ），１．７８（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），１．４１－１．３０（ｍ，６Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１７（ｍ，２Ｈ），１．０９－１．０２（ｍ，１Ｈ），１．００（ｓ，６Ｈ）

【２６４７】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）－２－メチルペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（６０ｍｇ、７０．０２μｍｏｌ、１．０当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（２６．６７ｍｇ、１０５．０３μｍｏｌ、１．５当量）、ＫＯＡｃ（３４．３６ｍｇ、３５０．０９μｍｏｌ、５．０当量）および$Pd(dppf)Cl_2$（１０．２５ｍｇ、１４．００μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（１ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、酢酸エチル：メタノール＝２０：１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テト

ラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（５０ｍｇ、４６．２４μｍｏｌ、収率６６．０５％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２６（ｍ，３Ｈ），７．１９－７．１５（ｍ，１Ｈ），７．１２－７．０４（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．７９（ｍ，２Ｈ），６．５６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｓ，２Ｈ），５．４１（ｓ，２Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．１７（ｓ，２Ｈ），３．１６（ｓ，２Ｈ），２．６３（ｓ，４Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．０７－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３１（ｍ，６Ｈ），１．２８（ｓ，１１Ｈ），１．２３（ｓ，１Ｈ），１．２０－１．１６（ｍ，２Ｈ），１．０８－１．０２（ｍ，２Ｈ），１．００（ｓ，６Ｈ）

【２６４８】

工程Ｅ．３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（５０ｍｇ、５５．３１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（２５．３１ｍｇ、２３．７８μｍｏｌ、純度１０％、０．４３当量）およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$（２５．２４ｍｇ、３５．９５μｍｏｌ、純度２０％、０．６５当量）をＮ$_{2}$雰囲気下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージした。混合物をＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下、４０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_{2}$、酢酸エチル：メタノール＝２０：１）によって精製し、３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５ｍｇ、４１．２６μｍｏｌ、収率７４．６０％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７２６．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２６４９】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（１－メチル－６－（４－（２－メチル－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５ｍｇ、４８．２２μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３０．００ｍｇ、５３．０５μｍｏｌ、１．１当量）およびＫＦ（８．４１ｍｇ、１４４．６７μｍｏｌ、３．３９μＬ、３．０当量）の混合物を含むジオキサン（１ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（０．１ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_{2}$で３回パージした。この溶液にＡｄ$_{2}$ｎＢｕＰＰｄ　Ｇ$_{3}$（７．０２ｍｇ、９．６４μｍｏｌ、０．２当量）を加え、混合物をＮ$_{2}$雰囲

気下、１００℃で２時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ、１５．２１μｍｏｌ、収率３１．５４％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０８４．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

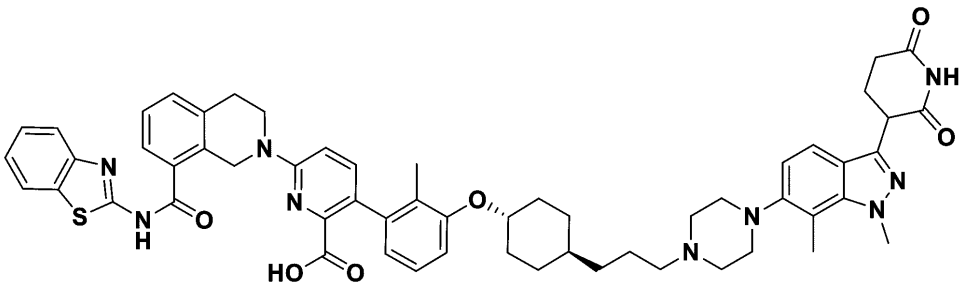
【２６５０】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２０ｍｇ、１８．４４μｍｏｌ、１．０当量）のＤＣＭ（０．５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（７６７．５０ｍｇ、６．７３ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ、３６４．９５当量）を加えた。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮して残渣を得、これをＤＣＭ（２ｍＬ）で希釈し、トリエチルアミンでｐＨ＝７に調整した。この得られた溶液を濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）－４－メチルペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１７．２６ｍｇ、１６．５０μｍｏｌ、収率８９．４５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０２８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１２．９１－１２．４９（ｍ，１Ｈ），１０．８４（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４０（ｍ，４Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，２Ｈ），７．０９－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９７－６．８７（ｍ，３Ｈ），６．８２（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２８－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．９６－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．１８（ｓ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０－２．６０（ｍ，６Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８１－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．４２－１．２９（ｍ，７Ｈ），１．１０－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．０９－１．０３（ｍ，２Ｈ），１．００（ｓ，６Ｈ）

【２６５１】

実施例３０１．化合物３３４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６５２】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量、８２μｍｏｌ）および３－（１，７－ジメチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ、１．１当量９０μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、３当量、０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２６５３】

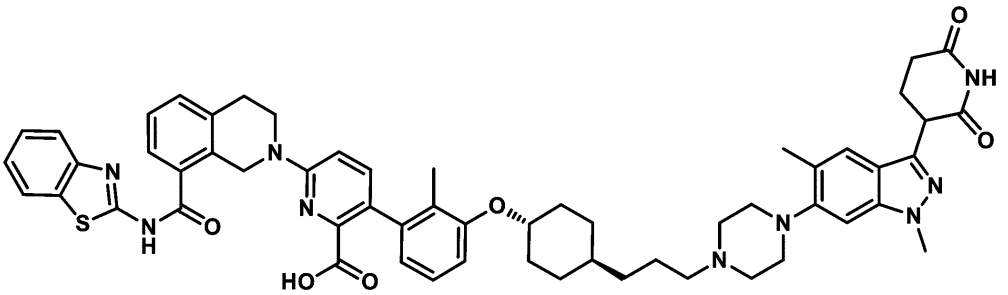
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量、８２μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）およびＴＦＡ（１ｍＬ）に溶解した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン

－３－イル）－１，７－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４７ｍｇ、４７μｍｏｌ、５７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，４Ｈ），７．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．４，８．８，７．４Ｈｚ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１５．４，８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８２（ｓ，４Ｈ），２．５７（ｓ，３Ｈ），２．６６－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔｄ，Ｊ＝９．２，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１７（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，２Ｈ），１．００（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６５４】

実施例３０２．化合物３３５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６５５】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）および３－（１，５－ジメチル－６－（ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ，１．１当量９０μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、３当量０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニ

ル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

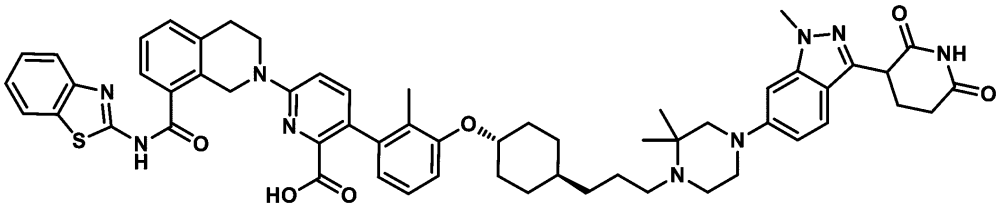
【２６５６】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，５－ジメチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（５１ｍｇ、５１μｍｏｌ、６２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０００．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，０Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１５．０，８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１６（ｄｄｄ，Ｊ＝２８．０，１０．０，５．６Ｈｚ，２Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，５Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｓ，４Ｈ），２．６５－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．０３（ｓ，１Ｈ），２．００（ｓ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７４（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６（ｓ，２Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９９（ｄｔ，Ｊ＝２０．５，１０．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６５７】

実施例３０３．化合物３３６ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６５８】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾ

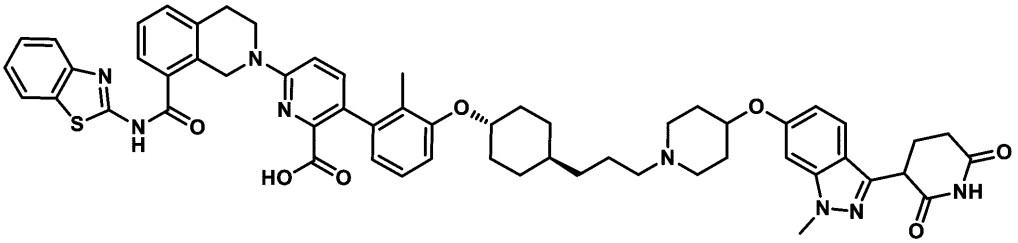
ール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）および３－（６－（３，３－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ，１．１当量９０μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、３当量０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５３５．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２６５９】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，２－ジメチルピペラジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２０ｍｇ、２０μｍｏｌ、２４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．７９（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．０１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，２Ｈ），３．８３（ｓ，４Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｓ，２Ｈ），２．５６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４３（ｍ，１Ｈ），２．４７（ｓ，２Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，３Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７３（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３４－１．２６（ｍ，８Ｈ），１．１７（ｓ，５Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，７Ｈ）。

【２６６０】

実施例３０４．化合物３３７ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６６１】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ，１．１当量９０μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、３当量０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩中撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２６６２】

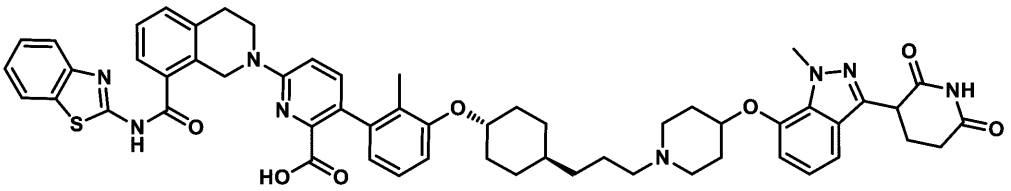
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－

ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（４０ｍｇ、４０μｍｏｌ、４９％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１００１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．７９（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝７．６，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），７．０６－６．９６（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１４．４，８．５Ｈｚ，２Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｓ，５Ｈ），３．８４（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，２Ｈ），２．６１－２．４３（ｍ，３Ｈ），２．３２－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，１Ｈ），２．００（ｓ，５Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，５Ｈ），１．４５（ｄ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，３Ｈ），１．３０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，０Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），０．９９（ｑ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６６３】

実施例３０５．化合物３３８ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６６４】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－オキソプロピル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）および３－（１－メチル－７－（ピペリジン－４－イルオキシ）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３４ｍｇ，１．１当量９０μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５２ｍｇ、３当量０．２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフ

ェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２９．３［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

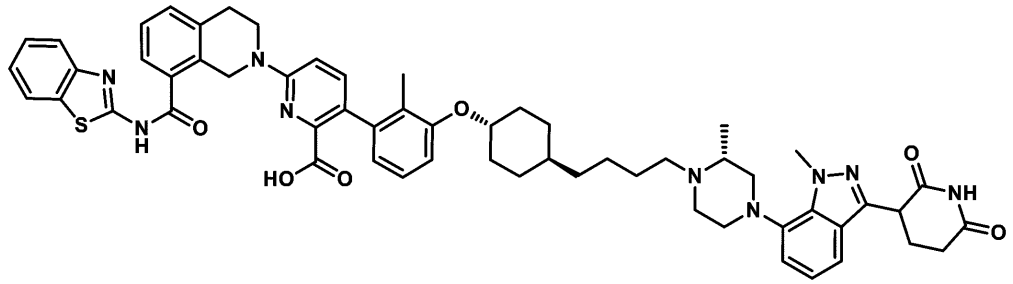
【２６６５】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量８２μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（３－（４－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）オキシ）ピペリジン－１－イル）プロピル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１０ｍｇ、１０μｍｏｌ、１２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０１．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．８０（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．７９（ｍ，４Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｓ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．７，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｓ，２Ｈ），２．６０－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），２．１３－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｓ，２Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，３Ｈ），１．２９（ｓ，１Ｈ），１．１６（ｓ，２Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６６６】

実施例３０６．化合物３４５ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６６７】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジ

ヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（１－メチル－７－（（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３７ｍｇ、１．２当量９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。

【２６６８】

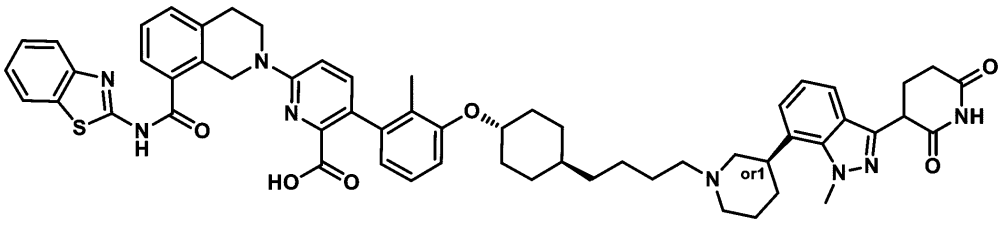
工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８７ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－２－メチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（３８ｍｇ、３７μｍｏｌ、４６％）を得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０７．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝１０．０，７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，２Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．５，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｓ，２Ｈ），４．１９－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．５６（ｓ，２Ｈ），２．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），１．４３（ｓ，３

Ｈ），１．２８（ｓ，４Ｈ），１．１９（ｓ，４Ｈ），１．０６－０．９５（ｍ，５Ｈ）。

【２６６９】

実施例３０７．化合物３５１ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２６７０】

工程Ａ．３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－７－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１００ｇ、１９９ｍｍｏｌ、１．００当量）、化合物４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１９ｇ、５９９ｍｍｏｌ、３．００当量）、^{t}ＢｕＯＮａ（５７．６ｇ、５９９ｍｍｏｌ、３．００当量）、ＲｕＰｈｏｓ（２７．９ｇ、５９．９ｍｍｏｌ、０．３０当量）の混合物を含む１，４－ジオキサン（７５０ｍＬ）を脱気し、$Ｎ_2$で３回パージした。この溶液に$Ｐｄ_2（ｄｂａ）_3$（２７．４ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、０．１５当量）を添加し、混合物を$Ｎ_2$雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１．００Ｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１．００Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝８：１～１：１）によって精製して、３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｇ、３２３ｍｍｏｌ、収率８０．７％）を黄色固体として得た。

ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１９．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２６７１】

工程Ｂ．３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５．０ｇ、８８．９ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むジグリコール（５５０ｍＬ）の溶液に、$Ｎ_2Ｈ_4 \cdot Ｈ_2Ｏ$（４１．８ｇ、７１１ｍｍｏｌ、４０．６ｍＬ、純度８５．０％、８．００当量）およびＫＯＨ（２９．９ｇ、５３３ｍｍｏｌ、６．００当量）を添加した。混合物を１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を０．５０Ｍ　ＨＣｌ（１．２０Ｌ）の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（１．６０Ｌ×３）で抽出した。

合わせた有機層をブライン（１．２０Ｌ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１：０～２：１）によって精製して、３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４８．０ｇ、７８．６ｍｍｏｌ、収率４４．３％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６０５．６（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【２６７２】

工程Ｃ．（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５６．５ｇ、９３．４ｍｍｏｌ）の立体異性体をＳＦＣによって分離して、（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２７．４ｇ、４５．３１ｍｍｏｌ、収率４８．５％）および（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２６．３ｇ、４３．４ｍｍｏｌ、収率４６．５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６０５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６０５．８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２６７３】

工程Ｄ．（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＰｄ／Ｃ（６．５０ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、純度１０．０％）、$Pd(OH)_2$（６．５０ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、純度２０．０％）を含むＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）の溶液に、Ａｒ下、ＴＨＦ（１３０ｍＬ）、懸濁液を真空下で脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（５０ｐｓｉ）下、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９．００ｇ、９．２５ｍｍｏｌ、収率１００％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２６７４】

工程Ｅ．３－（１－メチル－７－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８．００ｇ、１８．７ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（８０．０ｍＬ）の混合物を、２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－７－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８．４９ｇ、２５．６ｍｍｏｌ、収率５１．６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．７８（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），９．４３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７

（ｄｄ，Ｊ＝４．９，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．０５（ｂｒｔ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．１５（ｂｒｄｄ，Ｊ＝５．５，１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０６－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８８（ｂｒｄ，Ｊ＝１４．５Ｈｚ，２Ｈ）

【２６７５】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（１－メチル－７－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ、１．２当量９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２６７６】

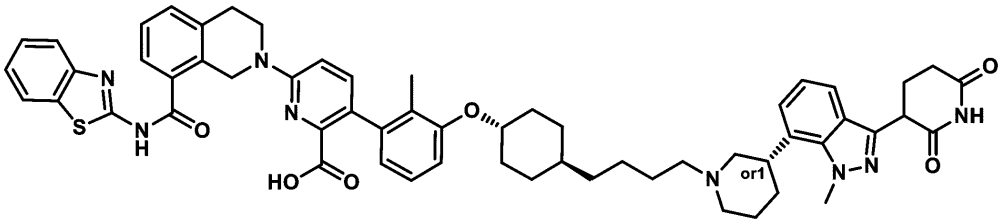
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物に２ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－

インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３８ｍｇ、３８μｍｏｌ、４７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１８．８，７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，３Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝１１．１，７．５Ｈｚ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｄｄ，Ｊ＝９．９，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｓ，３Ｈ），４．１１（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．０４（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９２－１．７７（ｍ，４Ｈ），１．７７－１．６５（ｍ，４Ｈ），１．６０（ｓ，１Ｈ），１．４３（ｓ，２Ｈ），１．２２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，０Ｈ），１．１４（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６７７】

実施例３０８．化合物３５１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２６７８】

工程Ａ．（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

Ａｒ下、（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３．０ｇ、３８．０ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＰｄ／Ｃ（１１．５ｇ、１２．２ｍｍｏｌ、純度１０．０％）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（１１．５ｇ、１８．５ｍｍｏｌ、純度２０．０％）を含むＥｔＯＨ（２３０ｍＬ）、ＴＨＦ（２３０ｍＬ）の溶液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（５０ｐｓｉ）下、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄し、次いで、減圧下で濃縮して、（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８．０ｇ、４８．４ｍｍｏｌ、収率１００％）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ＝４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【２６７９】

工程Ｂ．３－（１－メチル－７－（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１５．０ｇ、３５．１ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（１５０ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－７－（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８．４９ｇ、２５．９ｍｍｏｌ、収率６１．９％、ＨＣｌ）を淡黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１０．９０（ｓ，１Ｈ），９．７６（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），９．４１（ｂｒｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝４．９，９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，３Ｈ），４．１１－４．００（ｍ，１Ｈ），３．４２－３．２８（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｔｔｄ，Ｊ＝４．７，９．３，１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，２Ｈ）。

【２６８０】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）およびｒｅｌ－３－（１－メチル－７－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ、１．２当量９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

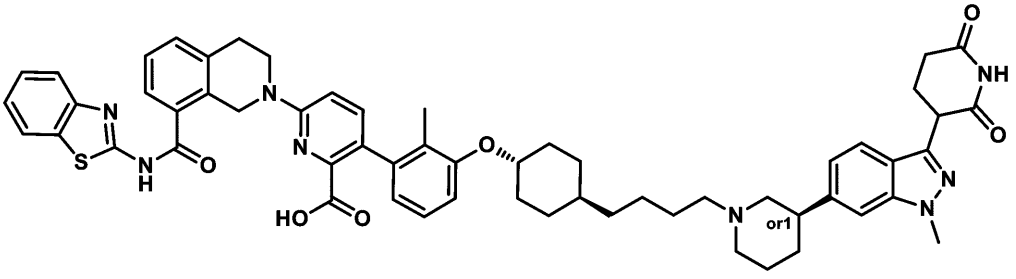
【２６８１】

工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物に２ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４２ｍｇ、４２μｍｏｌ、５２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄｄ，Ｊ＝１９．７，７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．４４－７．１７（ｍ，７Ｈ），７．００（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．７６（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２８（ｄｔ，Ｊ＝８．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，４Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．５９（ｓ，１Ｈ），３．１０（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６１－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，４Ｈ），１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，３Ｈ），１．４２（ｓ，２Ｈ），１．２４（ｄｄ，Ｊ＝２１．７，９．４Ｈｚ，１Ｈ），１．１７－１．０９（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６８２】

実施例３０９．化合物３５２ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２

－メチルフェニル）ピコリン酸］
【２６８３】
工程Ａ．３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（５０．０ｇ、９９．９ｍｍｏｌ、１．００当量）、化合物４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５９．７ｇ、２９９ｍｍｏｌ、３．００当量）、^{t}ＢｕＯＮａ（２８．８ｇ、２９９ｍｍｏｌ、３．００当量）およびＲｕＰｈｏｓ（１３．９ｇ、２９．９ｍｍｏｌ、０．３０当量）の混合物を含む１，４－ジオキサン（５００ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。その後、$Pd_2(dba)_3$（１３．７ｇ、１４．９ｍｍｏｌ、０．１５当量）を加え、混合物をN_2雰囲気下、６５℃で２時間撹拌した。反応混合物を水（１．００Ｌ）に注ぎ入れ、酢酸エチル（１．００Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機相を真空中で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝８：１～１：１）によって精製して、３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｇ、１４６ｍｍｏｌ、収率４８．９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６１９．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２６８４】
工程Ｂ．３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－４－オキソピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３５．０ｇ、５６．５ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むジグリコール（３５０ｍＬ）の溶液に、$N_2H_4 \cdot H_2O$（２６．６ｇ、４５２ｍｍｏｌ、２５．８ｍＬ、純度８５．０％、８．００当量）およびＫＯＨ（１９．０ｇ、３３９ｍｍｏｌ、６．００当量）を添加した。混合物を１２０℃で６時間撹拌した。反応混合物を０．５０Ｍ　ＨＣｌ（５００ｍＬ）の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５０ｍＬ×２）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１～１：１）によって精製して、３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１．０ｇ、５１．１ｍｍｏｌ、収率３７．２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝６０５．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$
【２６８５】
工程Ｃ．（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルおよび（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（３１．０ｇ、５１．１ｍｍｏｌ）の立体異性体をＳＦＣによって分離して、（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．０ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ、収率４１．９％）および（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．０ｇ、２１．５０ｍｍｏｌ、収率４１．９％）を

淡黄色の固体として得た。

【２６８６】

工程Ｄ．（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

Ａｒ下の（Ｒ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、１．００当量）およびＰｄ／Ｃ（６．５０ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、純度１０．０％）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$（６．５０ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、純度２０．０％）を含むＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）、ＴＨＦ（１３０ｍＬ）の溶液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（５０ｐｓｉ）下、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、化合物（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．２０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ、収率６７．２％、純度９９．４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２６８７】

工程Ｅ．３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

化合物（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．００ｇ、１１．７ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（５０．０ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４．６２ｇ、１４．１ｍｍｏｌ、収率１００％、純度９８．０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２７．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１１．０２－１０．７７（ｍ，１Ｈ），９．６８－９．３２（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．３１（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．０５（ｍ，４Ｈ），２．９８－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７５－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７０（ｍ，４Ｈ）

【２６８８】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ、１．２当量９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－イ

ンダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

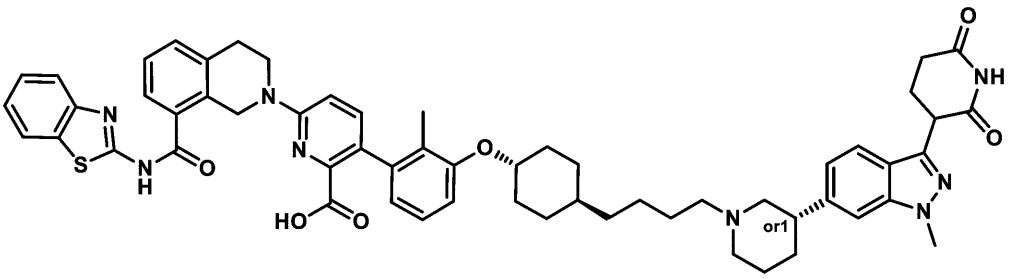
【２６８９】

工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ（８５ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物に２ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｒ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（４３ｍｇ、４３μｍｏｌ、５３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８１（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．２，３．１Ｈｚ，２Ｈ），７．３８（ｄｔ，Ｊ＝１１．３，３．８Ｈｚ，４Ｈ），７．２９（ｄｔ，Ｊ＝１０．７，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｔｔ，Ｊ＝１０．５，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｓ，１Ｈ），２．６７－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄｑ，Ｊ＝１２．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｓ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝２６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．５９－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｓ，２Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１４（ｓ，２Ｈ），０．９６（ｑ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６９０】

実施例３１０．化合物３５２ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２６９１】

工程Ａ．（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

Ａｒ下のＥｔＯＨ（１３０ｍＬ）およびＴＨＦ（１３０ｍＬ）中の化合物（Ｓ）－３－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１３．０ｇ、２１．５ｍｍｏｌ、１．００当量）、Ｐｄ／Ｃ（６．５０ｇ、６．１１ｍｍｏｌ、純度１０．０％）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（６．５０ｇ、９．２６ｍｍｏｌ、純度２０．０％）の溶液を真空下で脱気し、Ｈ$_2$で３回パージした。混合物をＨ$_2$（５０ｐｓｉ）下、５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮して、化合物（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６．１３ｇ、１４．３ｍｍｏｌ、収率６６．５％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２７．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２６９２】

工程Ｂ．３－（１－メチル－６－（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順

化合物（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５．００ｇ、１１．７ｍｍｏｌ、１．００当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（５０．０ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６．５７ｇ、２０．０ｍｍｏｌ、収率１００％、ＨＣｌ）を淡黄色固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１０．８９（ｓ，１Ｈ），９．６０－９．１７（ｍ，２Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｂｒｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｄｄ，Ｊ＝５．０，９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，３Ｈ），３．３０（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｂｒｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．７４－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．８０（ｂｒｄｄ，Ｊ＝９．０，１４．８Ｈｚ，１

Ｈ）。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２６９３】

工程Ｃ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（１－メチル－６－（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ、１．２当量９７μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５２８．５［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２６９４】

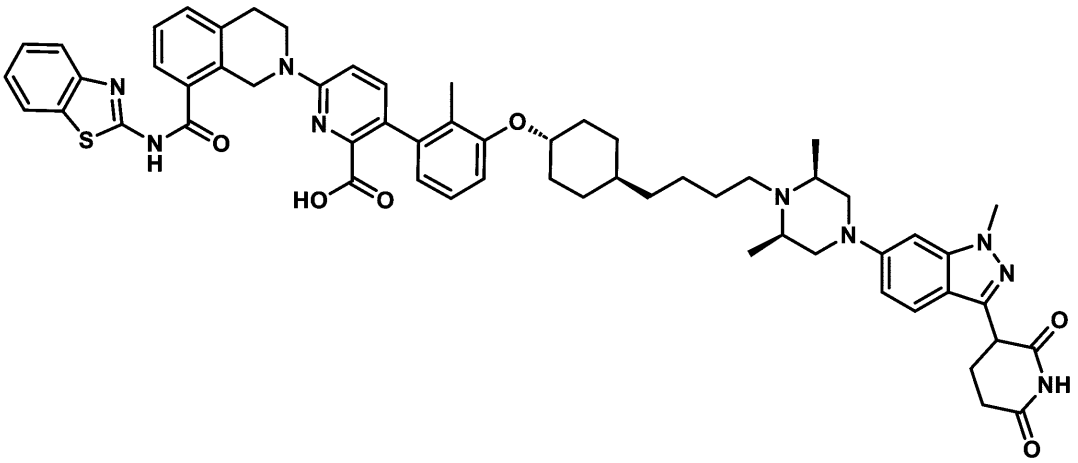
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ＊）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８５ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（２ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮し、次いで、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｒ，４ｒ）－４－（４－（（３Ｓ）－３－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペリジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（３５ｍｇ、３５μｍｏｌ、４３％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５００．４［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１０．８０（ｓ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．６Ｈｚ，２Ｈ），７．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．６，８．５，２．７Ｈｚ，４Ｈ），７

．２９（ｄｔ，Ｊ＝１０．６，７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．０３－６．９３（ｍ，２Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝９．８，５．０Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ，３Ｈ），３．８４（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｓ，１Ｈ），２．６７－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），１．８２（ｓ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７３－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．４３（ｓ，１Ｈ），１．３１－１．２０（ｍ，１Ｈ），１．１３（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｑ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【２６９５】

実施例３１１．化合物３５４ａの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２６９６】

工程Ａ．（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．０ｇ、１当量２．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。混合物に、（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５１ｇ、１．２当量）２．４ｍｍｏｌ）を添加した後、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．１７ｇ、０．１当量０．２０ｍｍｏｌ）およびナトリウムｔｅｒｔブトキシド（０．５８ｇ、３．０ｍＬ、２モル、３当量６．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物をN_2でパージし、次いで、１００℃で約２時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製し、（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【２６９７】
工程Ｂ．（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、１当量２．０ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解した。混合物にＰｄ（ＯＨ）$_2$（０．３５ｇ、２０％Ｗｔ、０．２５当量０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＨ$_2$下５０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル（３×）ですすいだ。次いで、濾液を蒸発乾固させた。次いで、残渣をＲＰ－ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５６ｇ、１．２ｍｍｏｌ、６１％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６９８】
工程Ｃ．３－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌの調製
（２Ｓ，６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５６ｇ、１当量１．２ｍｍｏｌ）を４ＭＨＣｌを含むジオキサン（４ｍＬ）に懸濁した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、３－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（０．４９ｇ、１．３ｍｍｏｌ、１００％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２６９９】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（６－（（３Ｓ，５Ｒ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ，１．１当量８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４３．０［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

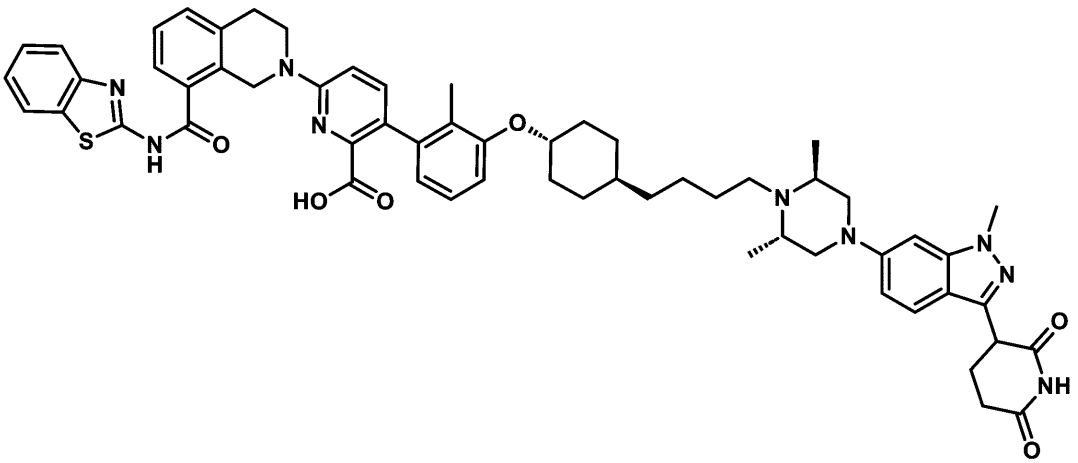
【２７００】
工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－

（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物に１ｍＬのＴＦＡを添加した。混合物を室温で撹拌した。混合物を濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ、６Ｒ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（９ｍｇ、９μｍｏｌ、１０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．７９（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，３Ｈ），７．３５－７．２４（ｍ，２Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，８．６Ｈｚ，３Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，４Ｈ），３．５７（ｓ，２Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５８－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｓ，１Ｈ），２．０９（ｄｄ，Ｊ＝１３．０，５．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），１．８０（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．３７（ｓ，１Ｈ），１．２９（ｓ，８Ｈ），１．１７（ｓ，５Ｈ），１．０１（ｓ，６Ｈ）。

【２７０１】

実施例３１２．化合物３５４ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２７０２】

工程Ａ．（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３

－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．０ｇ、１当量２．０ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）に溶解した。混合物に、（２Ｓ，６Ｓ）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．５１ｇ、１．２当量２．４ｍｍｏｌ）を添加した後、（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’、６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート（０．１７ｇ、０．１当量０．２０ｍｍｏｌ）、およびナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．５８ｇ、３．０ｍＬ、２モル濃度、３当量６．０ｍｍｏｌ）を添加した。次いで、混合物をN_2でパージし、次いで、１００℃で約２時間加熱した。混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、次いで、酢酸エチル（３×）で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固した。次いで、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）によって精製して、（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次の工程に使用した。
【２７０３】
工程Ｂ．（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、１当量２．０ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解した。混合物に$Pd(OH)_2$（０．３５ｇ、２０％Ｗｔ、０．２５当量０．５０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2下５０℃で一晩撹拌した。混合物をセライトを通して濾過し、酢酸エチル（３×）ですすいだ。次いで、濾液を蒸発乾固させた。次いで、残渣をＲＰ－ＨＰＬＣによって精製して、（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１５ｍｇ、９１１μｍｏｌ、４６％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４５６．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２７０４】
工程Ｃ．３－（６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌの調製
（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４１５ｍｇ、１当量９１１μｍｏｌ）を４ＭＨＣｌを含むジオキサン（４ｍＬ）に懸濁した。次いで、混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮して、３－（６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（２７５ｍｇ、７０２μｍｏｌ、７７．０％）をオフホワイトの固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３５６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２７０５】
工程Ｄ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製
６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（２－メチル－３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（

４－オキソブチル）シクロヘキシル）オキシ）フェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）および３－（６－（（３Ｓ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ＨＣｌ（３５ｍｇ，１．１当量８９μｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）に懸濁した。混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５１ｍｇ、３６μＬ、３当量０．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、ＤＣＭおよび水で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させて、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５４２．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

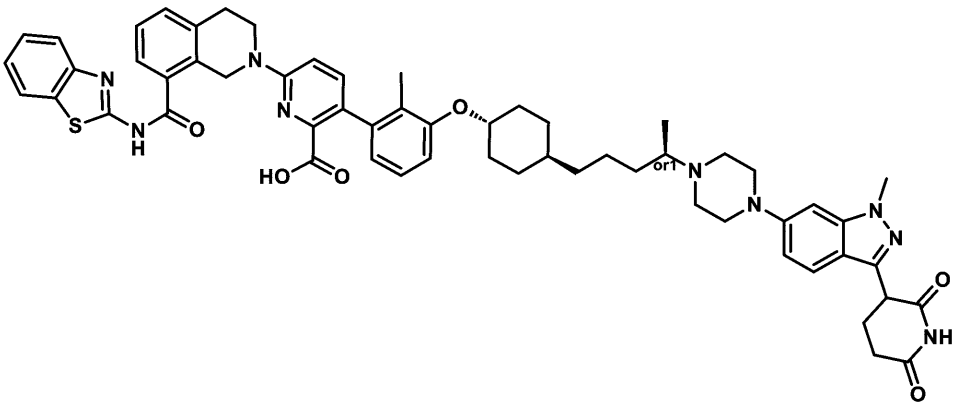
【２７０６】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８８ｍｇ、１当量８１μｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で撹拌した。混合物を濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（２Ｓ，６Ｓ）－４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－イル）ブチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２８ｍｇ、２７μｍｏｌ、３４％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１４．９［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１２．７８（ｓ，１Ｈ），１０．７７（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４７－７．２４（ｍ，５Ｈ），７．００（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９２－６．７７（ｍ，４Ｈ），６．５４（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｓ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），３．８５（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．８３（ｓ，３Ｈ），２．９６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，９Ｈ），２．５４（ｐ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２７－２．１９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８０（ｓ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，３Ｈ），１．２８（ｓ，５Ｈ），１．１８（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｓ，５Ｈ），０．９９（ｑ，Ｊ＝１５．０Ｈｚ，２Ｈ）。

【２７０７】

実施例３１３．化合物３３３ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１Ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ＊）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２７０８】

工程Ａ．３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾールの調製手順

トルエン（８０ｍＬ）中の６－ブロモ－３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－インダゾール（２．５ｇ、５．００ｍｍｏｌ、１．０当量）、ピペラジン（１．２９ｇ、１４．９９ｍｍｏｌ、３．０当量）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４５７．５１ｍｇ、４９９．６１μｍｏｌ、０．１当量）、ＮａＯｔＢｕ（９６０．２６ｍｇ、９．９９ｍｍｏｌ、２．０当量）およびトリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン（２．０２ｇ、９９９．２３μｍｏｌ、２．３５ｍＬ、純度１０％、０．２当量）の混合物を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１６時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０～２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）により精製して、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール（２．４ｇ、４．６７ｍｍｏｌ、収率９３．４４％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５０６．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７０９】

工程Ｂ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－オン（１．５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－（２，６－ジベンジルオキシ－３－ピリジル）－１－メチル－６－ピペラジン－１－イル－インダゾール（２．１５ｇ、４．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（１５ｍＬ）の溶液を３５℃で１時間撹拌した。混合物に$NaBH(OAc)_3$（２．７０ｇ、１２．７４ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。得られた混合物を３５℃で１１時間撹拌した。ＤＣＭ（３００ｍＬ）および水（３００ｍＬ）を加え、層を分離した。水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をフラッシュシ

リカゲルクロマトグラフィー（０～５０％酢酸エチル／石油エーテル）により精製して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．８ｇ、２．０６ｍｍｏｌ、収率４８．６０％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２７１０】

工程Ｃ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールおよび３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾールの調製手順

３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１．０ｇ、９４９．１１μｍｏｌ、１．０当量）の立体異性体をＳＦＣによって分離して、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｓ）－５－（（１ｒ，４ｒ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（１５０ｍｇ、１６３．０１μｍｏｌ、収率１２．９０％）および３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２４０ｍｇ、２７６．１７μｍｏｌ、収率２２．８５％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８４４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２７１１】

工程Ｄ．３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾールの調製手順

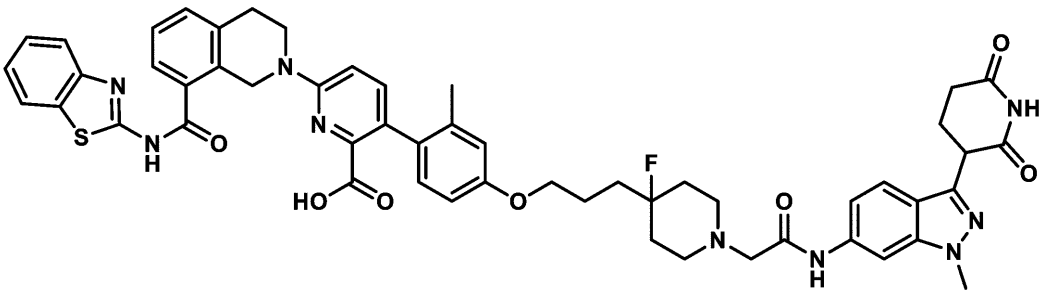
３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール（２４０ｍｇ、２８４．７３μｍｏｌ、１．０当量）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２ジオキサボロラン）（２１６．９１ｍｇ、８５４．１９μｍｏｌ、３．０当量）およびＫＯＡｃ（８３．８３ｍｇ、８５４．１９μｍｏｌ、３．０当量）の混合物を含むジオキサン（４ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。次いで、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（４１．６７ｍｇ、５６．９５μｍｏｌ、０．２当量）を混合物に添加した。反応混合物をN_2雰囲気下にて９０℃で１２時間撹拌した。酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（１００ｍＬ）を加え、層を分離した。水層を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製し、３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４Ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（９０ｍｇ、９３．０４μｍｏｌ、収率３２．６８％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８９０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【２７１２】
工程Ｅ．３－（１－メチル－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの調製手順
３－（２，６－ビス（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）－１－メチル－６－（４－（（Ｒ）－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール（９０ｍｇ、１０１．１３μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（２ｍＬ）およびＥｔＯＨ（２ｍＬ）の混合物に、Ｐｄ／Ｃ（３０．００ｍｇ、２８．１９μｍｏｌ、純度１０％）およびＰｄ（ＯＨ）$_2$（３０．００ｍｇ、４２．７２μｍｏｌ、純度２０％）をＨ$_2$雰囲気下（１５Ｐｓｉ）で添加した。混合物を４０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、少量のＥｔＯＨを含む濾過ケークを得た。濾液を減圧下で濃縮して、３－（１－メチル－６－（４－（（Ｒ－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８５ｍｇ、８３．６０μｍｏｌ、収率８２．６７％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７１２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【２７１３】
工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順
３－（１－メチル－６－（４－（（Ｒ－５－（（１ｒ，４ｓ）－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）シクロヘキシル）ペンタン－２－イル）ピペラジン－１－イル）－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８５ｍｇ、８３．６０μｍｏｌ、１．０当量）、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－ブロモピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５６．７３ｍｇ、１００．３２μｍｏｌ、１．２当量）、ＫＦ（１４．５７ｍｇ、２５０．７９μｍｏｌ、５．８８μＬ、３．０当量）、およびＨ$_2$Ｏ（０．２ｍＬ）の混合物を含むジオキサン（２ｍＬ）を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。次いで、Ａｄ$_2$ｎＢｕＰ　ＰｄＧ$_3$（１２．１８ｍｇ、１６．７２μｍｏｌ、０．２当量）を混合物に添加した。得られた混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ＳｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５２．１３μｍｏｌ、収率６２．３６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０７０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【２７１４】
工程Ｇ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６０ｍｇ、５６．０６μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（３－（（（１ｓ，４ｒ）－４－（（４Ｒ）－４－（４－（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）シクロヘキシル）オキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（１５．７１ｍｇ、１５．０６μｍｏｌ、収率２６．８７％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０１４．４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１２．９０－１２．５０（ｍ，２Ｈ），１０．８５（ｓ，１Ｈ），８．０３（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１－７．４８（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．４３（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．２７－３．１２（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．１１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．５７－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２７（ｍ，６Ｈ），１．２３（ｓ，３Ｈ），１．１１－０．９６（ｍ，５Ｈ）。

【２７１５】

実施例３１４．化合物３５５の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２７１６】

工程Ａ．４－フルオロ－４－ホルミル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

二塩化オキサリル（２．７２ｇ、２１．４３ｍｍｏｌ、１．８８ｍＬ、２．０当量）のＤＣＭ（３０ｍＬ）溶液に、Ｎ$_{2}$雰囲気下、－７８℃でＤＭＳＯ（３．３５ｇ、４２．８７ｍｍｏｌ、３．３５ｍＬ、４．０当量）に滴加した。混合物を－７８℃で１時間撹拌した。その後、４－フルオロ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．５ｇ、１０．７２ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＤＣＭ（３０ｍＬ）

を－７８℃で滴加した。溶液を－７８℃で１時間撹拌した。次いで、ＴＥＡ（６．５１ｇ、６４．３０ｍｍｏｌ、８．９５ｍＬ、６．０当量）を溶液に添加した。溶液をN_2雰囲気下にて－７８℃で０．５時間撹拌した。次いで、反応混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ）と水（５０ｍＬ）に分配した。有機相を分離し、ブライン（５０ｍＬ×３）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、４－フルオロ－４－ホルミル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４．８ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝３．８６（ｓ，２Ｈ），３．１６－２．７６（ｍ，２Ｈ），１．８６－１．４７（ｍ，４Ｈ），１．４７－１．３３（ｍ，９Ｈ）

【２７１７】

工程Ｂ．４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

ＮａＨ（７４７．１３ｍｇ、１８．６８ｍｍｏｌ、純度６０％、１．８当量）のＴＨＦ（１２０ｍＬ）溶液に、２－ジエトキシホスホリル酢酸エチル（３．４９ｇ、１５．５７ｍｍｏｌ、３．０９ｍＬ、１．５当量）をN_2雰囲気下、０℃で１時間添加した。この溶液に、４－フルオロ－４－ホルミル－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２．４ｇ、１０．３８ｍｍｏｌ、１当量）を含むＴＨＦ（１０ｍＬ）を添加した。混合物を０℃で１１時間撹拌した。この反応混合物を、０℃でNH_4Cl（１００ｍＬ）水溶液の添加によりクエンチし、次いで、酢酸エチル（２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン１００ｍＬで洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～６％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．３ｇ、４．３１ｍｍｏｌ、収率２０．７８％）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．０６－６．８９（ｍ，１Ｈ），６．０２（ｄ，Ｊ＝１５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９８（ｓ，２Ｈ），１．９６－１．６６（ｍ，４Ｈ），１．４３－１．３８（ｍ，９Ｈ），１．２７－１．１４（ｍ，３Ｈ）

【２７１８】

工程Ｃ．４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－［（Ｅ）－３－エトキシ－３－オキソ－プロパ－１－エニル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６５ｇ、２．１６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＥｔＯＨ（２０ｍＬ）の溶液に、Ｐｄ／Ｃ（４５９．０８ｍｇ、４３１．３９μｍｏｌ、純度１０％、０．２当量）を添加した。混合物をN_2雰囲気下にて２５℃で１２時間撹拌した。混合物をＥｔＯＨ（１００ｍＬ）によって濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１．２５ｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．１０－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），３．７６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．０７－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３７（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８０（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．６６（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５０（ｍ，２Ｈ），１．４１－１．３８（ｍ，９Ｈ），１．２１－１．１５（ｍ，３Ｈ）

【２７１９】

工程Ｄ．４－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－（３－エトキシ－３－オキソ－プロピル）－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．６ｇ、１．９８ｍｍｏｌ、１．０当量）のＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に、$LiAlH_4$（２．５Ｍ、９４９．３４μＬ、１．２当量）をN_2雰囲気下

にて添加した。混合物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃下でNa_2SO_4・$10H_2O$（１ｇ）の添加によってクエンチし、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．９２ｇ、３．５２ｍｍｏｌ、収率８９．００％）を黄色油状物として得た。

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝４．４４（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．０９－２．７８（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），１．６５－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，２Ｈ），１．４３－１．３７（ｍ，１０Ｈ），１．２６－１．１４（ｍ，１Ｈ）

【２７２０】

工程Ｅ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）、４－ブロモ－３－メチル－フェノール（３６２．１４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．１当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（６３７．２５ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、収率９２．４１％）を黄色油状物として得た。

【２７２１】

工程Ｆ．４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジンの調製手順

４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（７００ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）およびジオキサン（３ｍＬ）の溶液を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン（５３０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７２２】

工程Ｇ．２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン（５３０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびエチル２－ブロモ酢酸塩（５３６．０５ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ、３５５．２３μＬ、２．０当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（６６５．４３ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を４０℃で５．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチル（１６０ｍｇ、３７２．７９μｍｏｌ、収率２３．２３％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７２３】

工程Ｈ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－（４－ブロモ－３－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチル（１６０ｍｇ、３８４．３２μｍｏｌ、１．０当量）、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２５８．９５ｍｇ、４２２．７５μｍｏｌ、１．１当量）、ＫＦ（６６．９８ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、２７．０１μＬ、３．０当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（５５．９８ｍｇ、７６．８６μｍｏｌ、０．２当量）の混合物を含むジオキサン（５ｍＬ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、石油エーテル：酢酸エチル＝０：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピペリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０ｍｇ、２６８．６１μｍｏｌ、収率６９．８９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７２４】

工程Ｉ．２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピペリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２４０ｍｇ、２９１．９７μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（２．４ｍＬ）およびH_2O（０．８ｍＬ）の溶液に、$LiOH \cdot H_2O$（３６．７６ｍｇ、８７５．９２μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をクエン酸でｐＨ＝３～４に酸性化し、ＤＣＭ（３０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸（２３０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９４．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７２５】

工程Ｊ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－［４－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－３－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸（２３０ｍｇ、２８９．６９μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４９．６４ｍｇ、５７９．３９μｍｏｌ、２．０当量）のピリジン（２ｍＬ）溶液に、ＥＤＣＩ（１１１．０７ｍｇ、５７９．３９μｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（Ｓ

ｉＯ$_2$、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、２０６．８３μｍｏｌ、収率７１．３９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

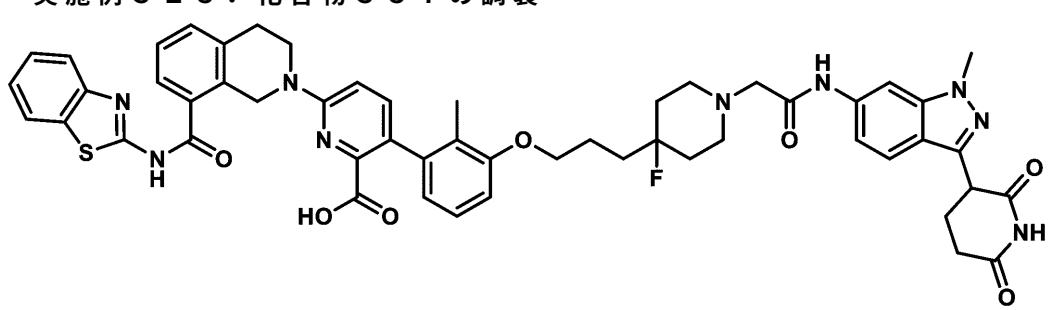
【２７２６】

工程Ｋ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２３０ｍｇ、２２２．３９μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（２ｍＬ）およびＤＣＭ（２ｍＬ）の溶液を、２５℃で１２時間撹拌した。．反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。粗生成物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［４－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（１１４．０６ｍｇ、１０８．３４μｍｏｌ、収率４８．７２％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７８．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１３．１４－１２．２９（ｍ，２Ｈ），１０．９７－１０．７０（ｍ，１Ｈ），９．９６－９．６６（ｍ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．３９－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｓ，２Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｓ，２Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．００－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．２２－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．２，１３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．０２（ｓ，３Ｈ），１．８０（ｓ，５Ｈ），１．７６－１．７０（ｍ，２Ｈ）

【２７２７】

実施例３１５．化合物３５７の調製



６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－

ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸

【２７２８】

工程Ａ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

４－フルオロ－４－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（４６０ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ、１．０当量）、３－ブロモ－２－メチル－フェノール（３６２．１４ｍｇ、１．９４ｍｍｏｌ、１．１当量）および２－（トリブチル－ホスファニリデン）アセトニトリル（６３７．２５ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を含むトルエン（２０ｍＬ）を脱気し、N_2で３回パージした。混合物をN_2雰囲気下にて１２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～１％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６７０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、収率８８．４５％）を黄色油状物として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－３．８６（ｍ，３Ｈ），３．８１－３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．１８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，５Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，２Ｈ），１．４１（ｓ，９Ｈ），１．１１－０．９１（ｍ，１Ｈ）

【２７２９】

工程Ｂ．４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジンの調製手順

４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（６７０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むジオキサン（３ｍＬ）の溶液に、ＨＣｌ／ジオキサン（５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して除去し、４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン（５３０ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３３２．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７３０】

工程Ｃ．２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチルの調製手順

４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－ピペリジン（５３０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）およびエチル２－ブロモ酢酸塩（２６８．０２ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１７７．６２μＬ、１．０当量）を含むＤＭＦ（５ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（６６５．４３ｍｇ、４．８１ｍｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を４０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチル（６２０ｍｇ、粗生成物）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１６．２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７３１】

工程Ｄ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－（３－ブロモ－２－メチル－フェノキシ）プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸エチル（５７０ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）および６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１

Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピペリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（８３８．６５ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．０当量）を含むジオキサン（３ｍＬ）およびH_2O（０．３ｍＬ）の溶液に、ＫＦ（２３８．６３ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ、９６．２２μＬ、３．０当量）およびAd_2nBuP Ｐｄ G_3（１９９．４２ｍｇ、２７３．８３μｍｏｌ、０．２当量）を添加した。混合物を１００℃で１時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分配した。有機相を分離し、ブライン（２０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～４５％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（５３０ｍｇ、６３８．３２μｍｏｌ、収率４６．６２％）を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８２２．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，５Ｈ），７．１４－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１４．４Ｈｚ，２Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７－４．８８（ｍ，２Ｈ），４．０９－３．８６（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０８－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３６（ｍ，２Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ），１．８８（ｓ，２Ｈ），１．８４－１．６６（ｍ，７Ｈ），１．２１－１．１４（ｍ，４Ｈ），１．００（ｓ，９Ｈ）

【２７３２】

工程Ｅ．２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－（２－エトキシ－２－オキソ－エチル）－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２００ｍｇ、２４３．３１μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＨＦ（２．１ｍＬ）およびH_2O（０．７ｍＬ）の溶液に、ＬｉＯＨ・H_2O（３０．６３ｍｇ、７２９．９３μｍｏｌ、３．０当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物をクエン酸でｐＨ＝５～６に酸性化し、ＤＣＭ（２０ｍＬ）と水（１５ｍＬ）に分配した。有機相を分離し、ブライン（１５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸（１２０ｍｇ、１５１．１４μｍｏｌ、収率６２．１２％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９４．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７３３】

工程Ｆ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－［４－［３－［３－［６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－２－ｔｅｒｔ－ブトキシ

カルボニル－３－ピリジル］－２－メチル－フェノキシ］プロピル］－４－フルオロ－１－ピペリジル］酢酸（１２０ｍｇ、１５１．１４μｍｏｌ、１．０当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５８．５６ｍｇ、２２６．７２μｍｏｌ、１．５当量）のピリジン（１ｍＬ）溶液にＥＤＣＩ（５７．９５ｍｇ、３０２．２９μｍｏｌ、２．０当量）を加えた。混合物を４０℃で４時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（SiO_2、ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝２０：１）によって精製し、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１１０ｍｇ、１０４．２３μｍｏｌ、収率６８．９６％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３４．７［Ｍ＋Ｈ］＋。

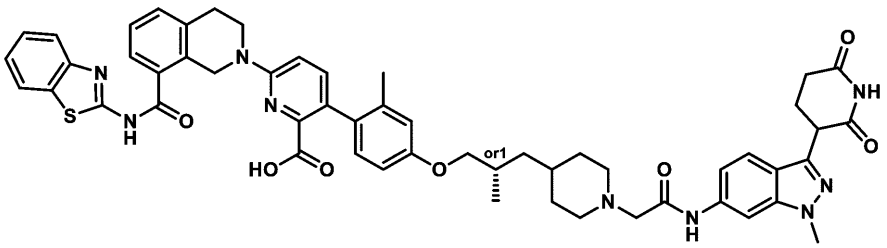
【２７３４】

工程Ｇ．６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸の調製手順

６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（９０ｍｇ、８７．０２μｍｏｌ、１．０当量）を含むＴＦＡ（１ｍＬ）およびＤＣＭ（１ｍＬ）の溶液を、４０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、６－［８－（１，３－ベンゾチアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル］－３－［３－［３－［１－［２－［［３－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－メチル－インダゾール－６－イル］アミノ］－２－オキソ－エチル］－４－フルオロ－４－ピペリジル］プロポキシ］－２－メチル－フェニル］ピリジン－２－カルボン酸（３６．３５ｍｇ、３４．５６μｍｏｌ、収率３９．７１％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８７（ｓ，１Ｈ），９．８６（ｓ，１Ｈ），８．０６－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５０－７．４２（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄｄ，Ｊ＝１．２，８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６８－６．５８（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝５．２，９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９５（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１８（ｓ，２Ｈ），３．０３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７７－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．６０（ｍ，２Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３６－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．２１－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９１（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，８Ｈ）。

【２７３５】

実施例３１６．化合物２７１ｂの調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］

【２７３６】

工程Ａ．（Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジンの調製手順

（Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１ｇ、２．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、ＨＣｌ／ＥｔＯＡｃ（４Ｍ、５８６．３２μＬ、１当量）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン（８００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：３２６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２７３７】

工程Ｂ．（Ｓ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチルの調製手順

（Ｓ）－４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン（３００ｍｇ、９１９．４８μｍｏｌ、１当量）、エチル２－ブロモ酢酸塩（１５３．５５ｍｇ、９１９．４８μｍｏｌ、１０１．６９μＬ、１当量）を含むＭｅＣＮ（４ｍＬ）の溶液に、K_2CO_3（３８１．２３ｍｇ、２．７６ｍｍｏｌ、３当量）を添加した。混合物を４０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチル（３００ｍｇ、粗生成物）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：４１２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【２７３８】

工程Ｃ．（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（２２２．８２ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）、（Ｓ）－２－（４－（３－（４－ブロモ－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸エチル（１５０ｍｇ、３６３．７６μｍｏｌ、１当量）の混合物を含むジオキサン（３ｍＬ）に、ＫＦ（１．５Ｍ、７２７．５２μＬ、３当量）およびＡｄ$_2$ｎＢｕＰ　Ｐｄ　Ｇ$_3$（ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登

録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ$_3$）（２６．４９ｍｇ、３６．３８μｍｏｌ、０．１当量）を加えた。反応混合物を脱気し、Ｎ$_2$で３回パージした。混合物をＮ$_2$雰囲気下にて１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（０～３８％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製して、（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、１８４．５３μｍｏｌ、収率５０．７３％）ｔｅｒｔ－ブチルを黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：８１８．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ＝７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．２７（ｍ，５Ｈ），７．０２－６．８３（ｍ，２Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６９（ｄｄ，Ｊ＝２．８，５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｓ，２Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），３．８７－３．６６（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｓ，２Ｈ），３．１６－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，５Ｈ），１．５４－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．３３－１．２２（ｍ，５Ｈ），１．１９（ｓ，９Ｈ），１．１１（ｓ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）

【２７３９】

工程Ｄ．（Ｓ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸の調製手順

（Ｓ）－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－エトキシ－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１８０ｍｇ、２２０．０４μｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液に、ＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２７．７０ｍｇ、６６０．１２μｍｏｌ、３当量）およびＨ$_2$Ｏ（０．５ｍＬ）を加えた。混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮してＴＨＦを除去した。水相を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝４～５に調整した。反応混合物を濾過した。濾過ケークを酢酸エチルで希釈した。合わせた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、（Ｓ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１７０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：７９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【２７４０】

工程Ｅ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

（Ｓ）－２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）－２－メチルプロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（１６０ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、１当量）および３－（６－アミノ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５２．３１ｍｇ、２０２．５４μｍｏｌ、１当量）を含むピリジン（２ｍＬ）の溶液に、ＥＤＣＩ（５８．２４ｍｇ、３０３．８１μｍｏｌ、１．５当量）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）の添加によってクエ

ンチした。反応混合物を濾過し、濾過ケークを水（５ｍＬ）で洗浄した。次いで、濾過ケークをＤＣＭ（１０ｍＬ）で希釈した。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：１０３０．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

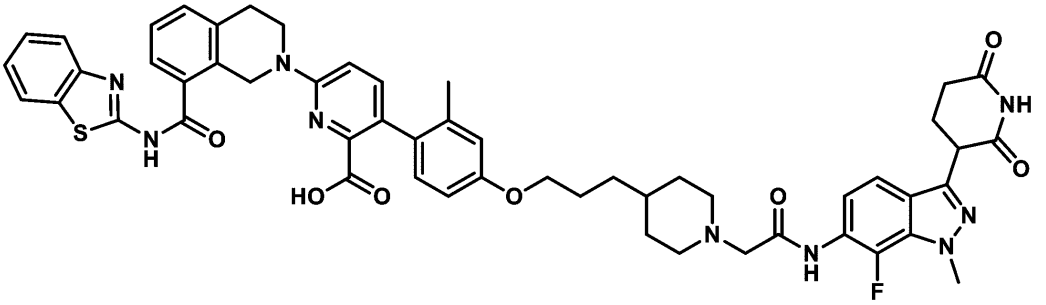
【２７４１】

工程Ｆ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｓ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１６０ｍｇ、１５５．３０μｍｏｌ、１当量）のＤＣＭ（１ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ、８６．９７当量）を加えた。混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、残渣が得られ、これを分取ＨＰＬＣによって精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸［ｒｅｌ－６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（（２Ｓ）－３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）－２－メチルプロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸］（６１．５６ｍｇ、５９．８４μｍｏｌ、収率５８．２９％）を黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７４．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１３．２８－１２．３９（ｍ，１Ｈ），１０．８９（ｓ，１Ｈ），１０．６６－１０．２０（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４１（ｍ，３Ｈ），７．４０－７．３２（ｍ，２Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．０Ｈｚ，２Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．６７（ｍ，１Ｈ），４．９７（ｓ，２Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝４．８，４．８Ｈｚ，１Ｈ），３．９７－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．８７－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．０２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．５１（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），１．６６－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．０８（ｍ，５Ｈ），１．０５－０．９３（ｍ，３Ｈ）。

【２７４２】

実施例３１７．化合物３５６の調製



６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸

【２７４３】

工程Ａ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルの調製手順

２－（４－（３－（４－（６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピリジン－３－イル）－３－メチルフェノキシ）プロピル）ピペリジン－１－イル）酢酸（９４ｍｇ、１当量０．１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（５ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解した。混合物にＨＡＴＵ（５１ｍｇ、１．１当量）０．１３ｍｍｏｌ）を添加した後、３－（６－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－３－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４０ｍｇ、１．２当量０．１５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３９ｍｇ、５３μＬ、２．５当量０．３０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を４０℃で４８時間撹拌した。混合物を濃縮乾固して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチルを得、これを更に精製することなく次に用いた。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：５１７．８［Ｍ＋２Ｈ］$^{2+}$。

【２７４４】

工程Ｂ．６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸の調製手順

６－（８－（ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸ｔｅｒｔ－ブチル（０．１２ｇ、１当量０．１２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解した。混合物にＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を濃縮し、ＲＰ－ＨＰＬＣにより精製して、６－（８－（ベンゾ［ｄ］チ

アゾール－２－イルカルバモイル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－３－（４－（３－（１－（２－（（３－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）アミノ）－２－オキソエチル）ピペリジン－４－イル）プロポキシ）－２－メチルフェニル）ピコリン酸（２４ｍｇ、２５μｍｏｌ、２０％）を白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：９７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．８４（ｓ，１Ｈ），９．６５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５９－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．３４（ｍ，４Ｈ），７．３４－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９０（ｓ，２Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１０．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｄｔ，Ｊ＝１５．３，６．１Ｈｚ，４Ｈ），３．０９（ｓ，２Ｈ），２．９５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｓ，３Ｈ），１．６６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，４Ｈ），１．３２（ｓ，２Ｈ），１．２２（ｓ，３Ｈ）。

【２７４５】

以下の実施例は、上記の実施例１～３１７に記載された方法と同様の方法を使用して合成した。

【２７４６】

実施例番号	比較実施例番号	LCMS(ESI)	^{1}H NMR
318	353a	m／z＝985．7 [M＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6)：δ＝13．22－12．21(m, 2H)，10．87(s, 1H)，8．02(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．78(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．62(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．49－7．41(m, 3H)，7．38－7．31(m, 3H)，7．09－7．03(m, 1H)，7．01－6．97(m, 2H)，6．94(d, J＝8．4Hz, 1H)，6．88(d, J＝8．4Hz, 1H)，6．61(d, J＝7．6Hz, 1H)，4．98(s, 2H)，4．61(s, 1H)，4．32(dd, J＝4．8，9．6Hz, 1H)，4．22(s, 3H)，3．91(t, J＝5．6Hz, 2H)，3．22(s, 4H)，3．02(t, J＝6．0Hz, 2H)，2．68－2．59(m, 4H)，2．21－2．10(m, 2H)，1．96－1．89(m, 5H)，1．82－1．77(m, 2H)，1．58－1．50(m, 4H)，1．37－1．33(m, 4H)，1．29－1．23(m, 6H)。
319	353b	m／z＝985．4 [M＋H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6)：δ＝13．04－12．23(m, 2H)，10．87(s, 1H)，8．02(d, J＝7．6Hz, 1H)，7．81－7．76(m, 1H)，7．62(d, J＝7．2Hz, 1H)，7．49－7．41(m, 3H)，7．40－7．31(m, 3H)，7．10－7．04(m, 1H)，7．00(d, J＝5．2Hz, 2H)，6．93(dd, J＝8．4，14．0Hz, 2H)，6．61(d, J＝7．6Hz, 1H)，4．97(s, 2H)，4．32(dd, J＝5．2，9．6Hz, 1H)，4．23(s, 3H)，4．21－4．16(m, 1H)，3．94－3．88(m, 2H)，3．24－3．18(m, 2H)，3．08－2．98(m, 2H)，2．71－2．59(m, 4H)，2．19－2．14(m, 1H)，2．10－2．05(m, 2H)，1．86(s, 3H)，1．83－1．76(m, 4H)，1．39－1．29(m, 8H)，1．23(s, 4H)，1．12－0．99(m, 3H)。
320	186b	m／z＝974．6 [M＋H]$^+$。	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6)：δ＝13．27－12．12(m, 1H)，10．89(s, 1H)，9．83(s, 1H)，8．16(s, 1H)，8．03(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．78(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．62(d, J＝7．6Hz, 1H)，7．55(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．48－7．40(m, 3H)，7．39－7．28(m, 3H)，7．06(td, J＝7．6，11．6Hz, 2H)，6．99－6．91(m, 1H)，6．90－6．84(m, 1H)，6．62(d, J＝7．6Hz, 1H)，4．97(s, 2H)，4．36(dd, J＝5．2，10．0Hz, 1H)，4．11(s, 3H)，3．97－3．89(m, 4H)，3．16(s, 2H)，3．02(t, J＝5．6Hz, 2H)，2．94－2．84(m, 2H)，2．72－2．62(m, 2H)，2．38－2．29(m, 1H)，2．20－2．04(m, 2H)，1．91－1．82(m, 4H)，1．79－1．66(m, 4H)，1．62(t, J＝10．0Hz, 2H)，1．50－1．43(m, 2H)，1．28－1．19(m, 2H)，0．94－0．79(m, 1H)。
321	210b	m／z＝960．4 [M＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6)：δ＝13．02－12．70(m, 1H)，10．90(s, 1H)，10．19－9．78(m, 1H)，8．13(s, 1H)，8．03(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．79(d, J＝8．0Hz, 1H)，7．66－7．55(m, 2H)，7．50－7．41(m, 3H)，7．40－7．32(m, 2H)，7．28(d, J＝7．6Hz, 1H)，7．12－7．03(m, 2H)，6．96(d, J＝8．8Hz, 1H)，6．87(d, J＝8．0Hz, 1H)，6．62(d, J＝7．6Hz, 1H)，4．98(s, 2H)，4．41－4．34(m, 1H)，4．10(s, 3H)，3．99－3．88(m, 4H)，3．63－3．50(m, 1H)，3．03(t, J＝6．0Hz, 4H)，2．74－2．52(m, 4H)，2．47－2．21(m, 2H)，2．21－2．00(m, 2H)，1．89(s, 3H)，1．83－1．72(m, 4H)，1．71－1．56(m, 2H)，1．44－1．30(m, 2H)。

実施例番号	比較実施例番号	LCMS(ESI)	^{1}H NMR
322	218b	m／z＝1029.4[M＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6):δ＝13.03－12.32(m, 2H), 10.90(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.03(d, J＝8.0Hz, 1H), 7.79(d, J＝8.0Hz, 1H), 7.65－7.57(m, 2H), 7.50－7.41(m, 3H), 7.40－7.32(m, 2H), 7.25－7.19(m, 1H), 7.12－7.04(m, 2H), 6.96(d, J＝8.8Hz, 1H), 6.86(d, J＝8.0Hz, 1H), 6.63(d, J＝7.6Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 4.38(dd, J＝10.0, 5.2Hz, 1H), 4.08(s, 3H), 4.01(t, J＝5.6Hz, 2H), 3.91(t, J＝5.6Hz, 2H), 3.79－3.67(m, 2H), 3.51－3.44(m, 1H), 3.02(t, J＝5.6Hz, 3H), 2.87－2.75(m, 2H), 2.75－2.62(m, 2H), 2.61－2.53(m, 3H), 2.48－2.41(m, 2H), 2.40－2.31(m, 1H), 2.21－2.12(m, 1H), 1.96－1.85(m, 5H)。
323	275b	m／z＝1000.5[M＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6):δ＝12.85(s, 1H), 10.87(s, 1H), 8.08－8.00(m, 1H), 7.84－7.76(m, 1H), 7.66－7.52(m, 2H), 7.50－7.41(m, 3H), 7.40－7.32(m, 2H), 7.13－7.05(m, 1H), 7.04－6.90(m, 4H), 6.62(d, J＝7.6Hz, 1H), 5.04－4.91(m, 2H), 4.32－4.18(m, 2H), 3.92(s, 6H), 3.03(d, J＝4.8Hz, 3H), 2.66(d, J＝4.8Hz, 1H), 2.63－2.60(m, 1H), 2.54(s, 6H), 2.33(s, 1H), 2.22－2.02(m, 4H), 1.87(s, 3H), 1.85－1.73(m, 3H), 1.38(d, J＝5.6Hz, 6H), 1.31－1.20(m, 3H), 1.14－1.05(m, 2H)。
324	311b	m／z＝493.7[M／2＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6):δ＝12.90－12.84(m, 1H), 12.78－12.40(m, 1H), 10.86(s, 1H), 8.03(d, J＝7.6Hz, 1H), 7.79(d, J＝8.0Hz, 1H), 7.68－7.55(m, 1H), 7.51－7.41(m, 4H), 7.40－7.33(m, 3H), 7.10－7.04(m, 1H), 6.99－6.79(m, 3H), 6.63－6.58(m, 1H), 4.98(s, 2H), 4.29－4.23(m, 1H), 4.22－4.13(m, 1H), 3.95－3.88(m, 5H), 3.76(d, J＝11.2Hz, 2H), 3.02(t, J＝5.6Hz, 2H), 2.79－2.71(m, 1H), 2.64－2.58(m, 2H), 2.19－2.13(m, 1H), 2.11－2.03(m, 2H), 1.87(s, 3H), 1.78(d, J＝12.8Hz, 4H), 1.46－1.20(m, 16H)。
325	339b	m／z＝1067.4[M＋H]$^+$	^{1}H NMR(400MHz, DMSO－d6):δ12.78(s, 1H), 12.49(s, 1H), 10.77(s, 1H), 7.96(d, J＝7.9Hz, 1H), 7.72(d, J＝8.1Hz, 1H), 7.55(d, J＝7.5Hz, 1H), 7.43(d, J＝9.2Hz, 1H), 7.44－7.33(m, 3H), 7.29(dt, J＝9.6, 7.5Hz, 2H), 7.04－6.80(m, 5H), 6.54(d, J＝7.4Hz, 1H), 4.91(s, 3H), 4.19(dd, J＝9.2, 5.1Hz, 1H), 4.11(d, J＝10.9Hz, 1H), 3.83(d, J＝9.2Hz, 4H), 3.34(d, J＝15.8Hz, 2H), 3.13(d, J＝12.4Hz, 1H), 2.96(t, J＝6.0Hz, 2H), 2.88(d, J＝10.8Hz, 1H), 2.55(dt, J＝8.3, 5.1Hz, 2H), 2.26(dp, J＝20.3, 6.9Hz, 4H), 2.09(dd, J＝13.2, 6.0Hz, 1H), 2.01(dd, J＝9.2, 4.4Hz, 3H), 1.85(d, J＝6.3Hz, 1H), 1.80(s, 3H), 1.71(d, J＝12.5Hz, 2H), 1.39(t, J＝7.0Hz, 1H), 1.28(d, J＝15.5Hz, 1H), 1.28(s, 6H), 1.17(d, J＝7.1Hz, 2H), 0.98(q, J＝11.9Hz, 2H)。

【２７４７】

実施例Ｐ１

立体異性体混合物の分割

立体異性体の混合物を、表Ｐ１に記載の方法を用いて分割した。

【２７４８】

【表Ｐ１】

出発物質	分離方法	保持時間	最終生成物
3－[(3－ブロモ－2－メチル－フェノキシ)メチル]－8－アザスピロ[4．5]デカン－8－カルボン酸tert－ブチル	カラム：ChiralcelOD－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むMeOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．372分	262b (実施例193)
		R_T＝1．451分	262a (実施例194)
2－[4－[3－(3－ブロモ－2－メチル－フェノキシ)－2－メチル－プロピル]－1－ピペリジル]酢酸エチル	カラム：ChiralcelOJ－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むMeOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝0．957分	263a (実施例70)
		R_T＝1．151分	263b (実施例199)
4－[3－(4－ブロモ－3－メチル－フェノキシ)－1－メチル－プロピル]ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム：ChiralpakAD－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むMeOH)；勾配溶出：5%～40%のCO_2中MeOH(0．05%ジエチルアミン)；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35℃；背圧：100bar	R_T＝1．431分	266a (実施例215)
		R_T＝1．601分	266b (実施例181)
3－(3－ブロモ－2－メチル－フェノキシ)－8－アザスピロ[4．5]デカン－8－カルボン酸tert－ブチル	カラム：ChiralcelOJ－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むMeOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．149分	268a (実施例204)
		R_T＝1．342分	268b (実施例205)
2－[3－[2－(3－ブロモ－2－メチル－フェノキシ)エチル]－8－アザスピロ[4．5]デカン－8－イル]酢酸エチル	カラム：ChiralcelOJ－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(0．05%ジエチルアミンを含むEtOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．204分	272a (実施例72)
		R_T＝1．374分	272b (実施例206)
4－[3－(4－ブロモ－3－メチル－フェノキシ)ブチル]ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム：Daicel　ChiralPak　AY－H(250mm×30mm、5μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むEtOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝0．831分	276a (実施例77)
		R_T＝1．029分	276b (実施例78)
4－(3－(4－ブロモ－3－メチルフェノキシ)－2－メチルプロピル)ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム：Chiralpak　IC－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)およびB相(ジエチルアミンを0．05%含むiPrOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．794分	271a (実施例183)
		R_T＝1．434分	271b (実施例316)
4－((1r，4s)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)ブタン－2－オール	カラム：Chiralpak　IG－3(50×3．0mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相ジエチルアミンを(0．05%含むMeOH)；勾配溶出：A中のB　5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：30°C；背圧：100bar	R_T＝1．377分	281a (実施例207) 283a (実施例209)
		R_T＝1．179分	281b (実施例208) 283b (実施例211)

出発物質	分離方法	保持時間	最終生成物
3－[4－(3－ブロモ－2－メチルーフェノキシ)シクロヘキシル]－2－メチループロパン－1－オール	カラム:Daicel ChiralPak AD(250mm×30mm、10μm);移動相:A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0.05%含むMeOH);勾配溶出:A中のB 5%～40%;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.657分	282a(実施例184) 284a(実施例210)
		R_T＝1.474分	282b(実施例185) 284b(実施例113)
2－(1－(2－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)エチル)－6－アザスピロ[2.5]オクタン－6－イル)酢酸エチル	カラム:Chiralcel OJ－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(CO_2)およびB相(ジエチルアミンを0.05%含むiPrOH);勾配溶出:A中のB 5%～40%;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.186分	289a(実施例116)
		R_T＝1.338分	289b(実施例81)
4－((1r,4r)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)－3－メチルブタン－1－オール	カラム:Chiralpak AD－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0.05%含むEtOH);勾配溶出:A中のB 5%～40%;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.293分	307a(実施例250)
		R_T＝1.342分	307b(実施例251)
4－((1r,4s)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)－2－メチルブタン－1－オール	カラム:Chiralpak AD－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0.05%含むMeOH);勾配溶出:A中のB 5%～40%;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.886分	308a(実施例252)
		R_T＝1.748分	308b(実施例269)
3－((1r,4r)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)ブタン－1－オール	カラム:Chiralpak IF－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(ヘキサン(0.05%iPrOH))、B相(iPrOHを0.05%含むEtOH);勾配溶出:A中のB 5%～40%;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:254nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.522分	310a(実施例243)
		R_T＝1.695分	310b(実施例244)
3－[3－(2,6－ジベンジルオキシ－3－ピリジル)－1－メチルーインダゾール－6－イル]ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム:Chiralpak AD－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0.05%含むEtOH);定組成溶離:A中40%B;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.202分	331a(実施例263) 332a(実施例265)
		R_T＝1.539分	331b(実施例264) 332b(実施例266)
3－[3－(2,6－ジベンジルオキシ－3－ピリジル)－1－メチルーインダゾール－7－イル]ピロリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム:Chiralpak AD－3(50×4.6mm、内径:3μm);移動相:A相(CO_2)およびB相(ジエチルアミンを0.05%含むiPrOH);定組成溶離:A中40%B;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝1.195分	320a(実施例247) 321a(実施例245)
		R_T＝1.556分	320b(実施例248) 321b(実施例246)
4－(5－((1r,4s)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)ペンタン－2－イル)ピペラジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム:Daicel ChiralPak IG(250mm×50mm、10μm);移動相:A相(CO_2)、B相(CO_2－MeOH／MeCN);定組成溶離B%:40%;波長:220nm;流速:3mL／分;検出器:PDA;波長:220nm;カラム温度:35°C;背圧:100bar	R_T＝0.752分	333a(実施例267)
		R_T＝1.201分	

出発物質	分離方法	保持時間	最終生成物
3－(2，6－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－3－イル)－6－(4－(5－((1r，4s)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)ペンタン－2－イル)ピペラジン－1－イル)－1－メチル－1H－インダゾール	カラム：Daicel ChiralPak IG(250mm×50mm、10μm)；移動相：相A(CO_2)および相B(NH_3·H_2Oを0．1%含むCO_2－ACN／iPrOH)；定組成溶離B%：60%；波長：220nm；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．827分	333b(実施例313)
		R_T＝2．066分	
3－(2，6－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－3－イル)－7－(4－(5－((1r，4s)－4－(3－ブロモ－2－メチルフェノキシ)シクロヘキシル)ペンタン－2－イル)ピペラジン－1－イル)－1－メチル－1H－インダゾール	カラム：Chiralpak IG－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)およびB相(ジエチルアミンを0．05%含むEtOH＋MeCN)；定組成溶離：A中60%B；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．220分	349a(実施例298)
		R_T＝2．101分	349b(実施例299)
3－(3－(2，6－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－7－イル)ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム：Chiralcel OJ－3(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)、B相(ジエチルアミンを0．05%含むEtOH)；勾配溶出：A中のB 5%～40%；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝1．669分	351a(実施例307)
		R_T＝2．029分	351b(実施例308)
3－(3－(2，6－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－3－イル)－1－メチル－1H－インダゾール－6－イル)ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチル	カラム：(S，S)Whelk－O1(50×4．6mm、内径：3μm)；移動相：A相(CO_2)およびB相(ジエチルアミンを0．05%含むiPrOH＋MeCN)；定組成溶離：A中40%B；流速：3mL／分；検出器：PDA；波長：220nm；カラム温度：35°C；背圧：100bar	R_T＝0．822分	352a(実施例309)
		R_T＝0．953分	352b(実施例310)

【２７４９】

実施例Ｂ１

ＨｉＢｉＴに基づく分解アッセイ

Ｎ末端ＨｉＢｉＴコード配列と融合したヒトＢＣＬ－$Ｘ_Ｌ$タンパク質コードのオープンリーディングフレームを、ＩｎｔｅｇｒａｔｅｄＤＮＡＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ（ＩＤＴ）から合成した。次に、Ｖｅｃｔｏｒｂｕｉｌｄｅｒから購入したレンチウイルスプラスミドであるｐＬＶ－ＵＢＣ－ＰＧＫ－ＰｕｒｏにＮ－ＨｉＢｉＴ－ＢＣＬ－$Ｘ_Ｌ$配列をクローニングし、ｐＬＶ－ＵＢＣ－Ｎ－ＨｉＢｉＴ－ＢＣＬ－$Ｘ_Ｌ$－ＰＧＫ－ｐｕｒｏを作製した。ｐＬＶ－ＵＢＣ－Ｎ－ＨｉＢｉＴ－ＢＣＬ－$Ｘ_Ｌ$－ＰＧＫ－ｐｕｒｏプラスミドおよびレンチウイルスパッケージングプラスミドミックス（Ｃｅｌｌｅｃｔａ）の同時トランスフェクションによって、Ｌｅｎｔｉ－Ｘ（商標）２９３Ｔ細胞（Ｃｌｏｎｔｅｃｈ）からレンチウイルス粒子を作製した。ＨＴ－１０８０［ＨＴ１０８０］（ＡＴＣＣＣＬ－１２１）細胞にレンチウイルスを感染させ、１μｇ／ｍＬピューロマイシン（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ）とともにインキュベートすることにより、レンチウイルスベクターと安定にインテグレートされたＨＴ１０８０細胞を樹立した。

【２７５０】

Ｎ末端ＨｉＢｉＴタグ付きＢＣＬ－$Ｘ_Ｌ$を発現するＨＴ１０８０細胞を、様々な濃度の化合物を予めスポットした３８４ウェルプレートに分注した。３０００個の細胞を４０μＬのＲＰＭＩ１６４０培地中の各ウェルに播種した。５%$ＣＯ_２$を含む３７℃での６時間のインキュベーション後、３０μＬのＮＡＮＯ－ＧＬＯ（登録商標）ＨｉＢｉＴＬｙｔｉｃＤｅｔｅｃｔｉｏｎＳｙｓｔｅｍ作動溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ）を各ウェルに加え、室温で３０分間インキュベートした。インキュベーション後、ＰＨＥＲＡｓｔａｒＦＳＸＰｌ

ａｔｅＲｅａｄｅｒ（ＢＭＧ）で発光を読み取った。各示された濃度でのＢＣＬ－X_L分解をＤＭＳＯ対照で正規化した。ＢＣＬ－X_L分解曲線を、４パラメーターロジスティックモデルを使用してプロットした。フック効果を示す化合物については、フック曲線の底点（すなわち、Y_{min}の点）を底部プラトーとして使用してカーブフィッティングを実施してEC_{50}を計算した。特定の化合物のY_{min}およびEC_{50}値を表Ｂ１に示す。

【２７５１】

【表Ｂ１】

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
101	B	+++	B	+++
102			B	+++
103	A	+++	A	+++
104	A	+++	B	+++
105	B	++	B	+++
106	A	+++	A	+++
107	C	+	C	+
108			B	+++
109			B	+++
110			B	+++
111			B	+++
112			B	+++
113			B	++
114			A	+++
115			B	+++
116a	A	+++	A	+++
117a	B	+++	B	+++
118	B	+	B	++
119	A	+++	A	+++
120	B	+++	B	+++
121	A	+++	A	+++
122	B	+++	B	+++
123			C	++
124a	C	+++	C	+
125a	C	+	C	+
126			B	++
127	A	+++	B	+++
128	C	+++	C	+
129	C	+++	C	+
130	A	+++	A	+++
131a	A	+++	A	+++
132	B	++	C	+
133	A	+++	A	+++
134	B	+++	B	++
135			B	+++
136	B	+++	B	++
137	A	+++	B	+++
138a	B	+++	B	+
138b	B	+++		
139	B	++	B	++
140	A	+++	A	+++
141	A	+++	B	+++
142	A	+++	A	+++
143	A	+++	A	+++
144	A	+++	A	+++
145	A	+++	B	+++
146a	A	+++	A	++

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
146b	B	＋＋		
147a	A	＋＋＋	B	＋＋＋
147b	B	＋＋＋		
148a	A	＋＋＋	B	＋＋＋
148b	A	＋＋＋		
149	A	＋＋＋	B	＋＋＋
150	B	＋＋＋	B	＋＋
151	A	＋＋＋	B	＋＋
152	A	＋＋＋	B	＋＋＋
153	A	＋＋＋	A	＋＋＋
154a	A	＋＋＋	A	＋＋＋
155	A	＋＋＋	B	＋＋＋
156	A	＋＋＋	A	＋＋＋
157			B	＋＋＋
158	B	＋＋	C	＋＋＋
159a			B	＋＋＋
160a	A	＋＋＋		
160b	A	＋＋＋		
161a	A	＋＋＋		
162a	A	＋＋＋	B	＋＋＋
162b	B	＋＋＋	C	＋＋
163	A	＋＋＋		
164a	A	＋＋＋		
164b	A	＋＋＋		
165	B	＋＋		
166	B	＋＋		
167a	A	＋＋＋		
167b	B	＋＋＋		
168a	B	＋＋＋		
169a	B	＋＋＋	B	＋＋
169b	B	＋＋＋	C	＋＋＋
170	B	＋＋		
171a	B	＋＋		
172	A	＋＋＋	C	＋＋
173a	B	＋＋＋		
173b	B	＋＋		
174a	A	＋＋＋		
174b	B	＋＋＋	C	＋＋
175	B	＋＋＋		
176a	B	＋＋＋		
177a	B	＋＋		
178	B	＋＋＋		
179a	A	＋＋＋		
180a	B	＋＋＋		
180b	B	＋＋＋		
181	A	＋＋＋		
182a	B	＋＋＋		

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
183a	A	+++	B	+++
184	A	+++	A	+++
185a	A	+++		
186a	B	+++		
186b	C	+		
187a	B	+++	B	++
187b	A	+++	B	+++
188	A	+++		
189	A	+++		
191	B	+++		
192	A	+++		
193a	B	++		
193b	B	++		
194	B	++	B	++
195	B	+++	C	+++
196	B	++		
197a	B	++		
197b	B	++		
198	A	+++		
201	A	+	B	+
202a	A	+++		
202b	A	+++		
203	A	+++	B	+++
204a	B	+++		
205	A	+++	B	+++
206	B	+++	C	+
207a	A	+++		
207b	A	+++	B	+++
208	A	+++		
209a	B	++		
210a	B	+++		
210b	C	+++	C	+
211a	B	+++		
212a	B	+++		
213	A	++	C	+
214a	B	+++		
215a	C	+++		
216a	B	+++		
216b	B	+++		
217	B	+++	B	+++
218a	B	++	C	+
218b	C	++	C	+
219a	A	+++		
219b	A	+++	B	+++
220	A	+++		
221	A	+++		
222	A	+++	B	+++

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
223	A	+++		
224a	B	+++	C	+
224b	B	+++		
225	A	+++		
226	B	++	C	+++
227a	A	+++		
228	B	+++		
229	B	+++		
230	A	+++		
231a	B	+++		
231b	B	+++		
232	A	+++		
233	A	+++		
234	B	+++	C	++
235	A	+++		
236	B	+++	B	+++
237			A	+++
238	B	+++	B	+++
239a	B	+++		
240a	B	+++		
240b	B	+++		
241	B	+++		
242	C	+++	C	+
243	B	+++	C	++
244	B	+++	C	+
245a	B	+++		
245b	B	+++		
246a	B	+++		
246b	B	+++		
247	A	+++		
248	A	+++		
249	A	+++		
250a	A	+++		
251a	A	+++		
252a	A	+++		
253a	B	++		
254a	A	+++		
255	A	+++		
256	A	+++		
257	A	+++		
258	A	+++		
259a	A	+++		
260	A	+++		
261	A	+++		
262a	A	+++		
262b	A	+++		
263a	B	+++		

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
263b	A	＋＋＋		
264	A	＋＋＋		
265	A	＋＋＋		
266a	A	＋＋＋		
266b	A	＋＋＋		
267	A	＋＋＋		
268a	A	＋＋＋		
268b	A	＋＋＋		
269a	A	＋＋＋		
270a	A	＋＋＋		
271a	A	＋＋＋		
271b	C	＋＋＋		
272a	A	＋＋＋		
272b	A	＋＋＋		
273a	A	＋＋＋		
273b	A	＋＋＋		
274a	A	＋＋＋		
274b	A	＋＋＋		
275a	A	＋＋＋		
275b	C	＋＋＋		
276a	A	＋＋＋		
276b	A	＋＋＋		
277	A	＋＋＋		
278a	A	＋＋＋		
278b	A	＋＋＋		
279	A	＋＋＋		
280	B	＋＋＋		
281a	A	＋＋＋		
281b	A	＋＋＋		
282a	A	＋＋＋		
282b	A	＋＋＋		
283a	A	＋＋＋		
283b	A	＋＋＋		
284a	A	＋＋＋		
284b	A	＋＋＋		
285	A	＋＋＋		
286	A	＋＋＋		
287	A	＋＋＋		
288	A	＋＋＋		
289a	A	＋＋＋		
289b	A	＋＋＋		
290	A	＋＋＋		
291	A	＋＋＋		
292	A	＋＋＋		
293a	A	＋＋＋		
294	A	＋＋＋		
295	B	＋＋		

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
296a	A	+++		
297a	A	+++		
297b	A	+++		
298a	A	+++		
299a	A	+++		
300a	A	+++		
300b	A	+++		
301a	A	+++		
301b	B	+++		
302	B	+++		
303	A	+++		
304	B	+++		
305	A	+++		
306	A	+++		
307a	A	+++		
307b	A	+++		
308a	A	+++		
308b	A	+++		
309	B	++		
310a	A	+++		
310b	A	+++		
311a	B	+++		
311b	B	+++		
312	A	+++		
313	A	+++		
314	B	+++		
316a	A	+++		
317	B	+++		
318a	A	+++		
319a	A	+++		
320a	A	+++		
320b	A	+++		
321a	A	+++		
321b	A	+++		
322a	A	+++		
323a	A	+++		
324a	A	+++		
325a	A	+++		
326a	A	+++		
327a	A	+++		
328a	A	+++		
329a	A	+++		
330a	A	+++		
331a	A	+++		
331b	A	+++		
332a	A	+++		
332b	A	+++		

化合物番号	Y_{min}（24h）	EC_{50}（24h）	Y_{min}（6h）	EC_{50}（6h）
333a	A	＋＋＋		
333b	A	＋＋＋		
334a	A	＋＋＋		
335a	A	＋＋＋		
336a	A	＋＋＋		
337a	A	＋＋＋		
338a	A	＋＋＋		
339a	B	＋＋＋		
340a	A	＋＋＋		
341a	A	＋＋＋		
342a	A	＋＋＋		
343a	A	＋＋＋		
343b	A	＋＋＋		
343c	A	＋＋＋		
343d	A	＋＋＋		
344a	A	＋＋＋		
344b	A	＋＋＋		
344c	A	＋＋＋		
344d	A	＋＋＋		
345a	A	＋＋＋		
346a	A	＋＋＋		
346b	A	＋＋＋		
347a	A	＋＋＋		
347b	A	＋＋＋		
349a	A	＋＋＋		
349b	A	＋＋＋		
350a	A	＋＋＋		
351a	A	＋＋＋		
351b	A	＋＋＋		
352a	A	＋＋＋		
352b	A	＋＋＋		

注記：

（１）「Ａ」：Y_{min}＜５０％、「Ｂ」：５０％≦Y_{min}＜７０％、「Ｃ」：Y_{min}≧７０％

（２）「＋＋＋」：EC_{50}＜１００ｎＭ、「＋＋」：１００ｎＭ≦EC_{50}＜１０００ｎＭ、「＋」：１０００ｎＭ≦EC_{50}＜１０，０００ｎＭ

【２７５２】

実施例Ｂ２

ウェスタンブロッティングベースの分解アッセイ

ヒトがん細胞株におけるＢＣＬ－X_L分解を、従来のウェスタンブロッティング法を使用して、およびＰｒｏｔｅｉｎＳｉｍｐｌｅからの自動化「Ｊｅｓｓ」機器を用いて測定する。細胞を、６ウェルプレート中の最大２ｍＬの増殖培地（ＲＰＭＩ＋１０％ＦＢＳ）に、１ウェル当たり０．５～１００万細胞で播種する。プレートを様々な濃度の化合物で最大５日間処理する。細胞を回収し、Ｈａｌｔプロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤カクテル（＃７８４４１、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社）を含むＲＩＰＡ緩衝液（＃９

８０６Ｓ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ社）を使用して溶解する。Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（＃２３２２５、ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ社）を使用して、各試料のタンパク質濃度を定量する。Ｊｅｓｓ機器については、Ｊｅｓｓ分離モジュールＳＭ－Ｗ００４を使用し、製造業者によって提供される標準プロトコルに従う。従来のウェスタンブロッティングでは、試料を４～２０％Ｃｒｉｔｅｒｉｏｎ ＴＧＸゲル（＃５６７１０９４、ＢｉｏＲａｄ社）で分離し、トランスブロットＴｕｒｂｏ転写システム（＃１７０４１５７、ＢｉｏＲａｄ社）を使用してＰＶＤＦ膜に転写した。ＢＣＬ－X_Lの化学発光検出を、ＢＣＬ－X_L抗体（＃２７６４、セルシグナリング技術）を製造者の説明書に従って使用して行う。

【２７５３】

実施例Ｂ３

ＭＯＬＴ－４増殖アッセイ

ＭＯＬＴ－４（ＡＴＣＣＣＲＬ－１５８２）細胞を、黒色３８４ウェルプレート中の５０μＬ ＲＰＭＩ １６４０培地に４，０００細胞／ウェルで播種する。プレートに様々な濃度の化合物を予めスポットする。５％CO_2で３７℃での３日間のインキュベーションの後、細胞を、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲＧＬＯ（登録商標）細胞生存率アッセイキットを製造者の説明書（プロメガ社）に従って使用して評価する。各濃度での相対的な細胞増殖をＤＭＳＯ対照に対して正規化する。

【２７５４】

実施例Ｂ４

細胞株増殖アッセイ

ヒトがん細胞株を、３８４ウェルプレート中の５０μＬの増殖培地（細胞株供給源によって推奨される培養条件に従う）に、ウェルあたり１，０００～４，０００細胞で播種する。プレートを、Ｄ３００ｅデジタルディスペンサー（テカン社）を使用して様々な濃度の化合物で処理し、次いで、３７℃、５％CO_2で３～７日間インキュベートする。相対的な細胞生存率を、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲＧＬＯ（登録商標）細胞生存率アッセイ（＃Ｇ９２４３、Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の説明書またはＩｎｃｕｃｙｔｅＳＸ５ライブセル解析機器（Ｓａｒｔｏｒｉｕｓ社）に従って使用して、４～１２時間間隔で画像を記録して評価する。

【２７５５】

実施例Ｂ５

アポトーシスアッセイ

ヒトがん細胞株を、３８４ウェルプレート中の５０μＬ増殖培地（細胞株供給源によって推奨される培養条件に従う）に、１ウェルあたり１，０００～４，０００細胞で播種する。プレートを、Ｄ３００ｅデジタルディスペンサー（Ｔｅｃａｎ）を使用して様々な濃度の化合物で処理し、次いで、３７℃、５％CO_2で３～７日間インキュベートする。相対的なカスパーゼ－３／７活性を、Ｃａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ３／７アッセイシステム（＃Ｇ８０９３、Ｐｒｏｍｅｇａ）を製造者の説明書に従って使用するか、またはＧｒｅｅｎ ＩｎｃｕｃｙｔｅＣａｓｐａｓｅ－３／７Ｄｙｅ（番号４４４０、ザルトリウス社）を１：５００～１：１０００希釈で播種時に培地に添加し、４～１２時間間隔で画像を記録したＩｎｃｕｃｙｔｅＳＸ５ライブセル解析機器（ザルトリウス社）を使用して評価する。播種時に１：２００希釈で培地に添加したＯｒａｎｇｅＩｎｃｕｃｙｔｅＡｎｎｅｘｉｎ Ｖ Ｄｙｅ（番号４７５９、ザルトリウス社）を含むＩｎｃｕｃｙｔｅＳＸ５ライブセル解析機器（ザルトリウス社）を使用して、相対的アネキシンＶ陽性を評価し、４～１２時間間隔で画像を記録する。

【２７５６】

実施例Ｂ６

血小板生存率アッセイ

ヒト多血小板血漿（ＰＲＰ、ＳＥＲ－ＰＲＰ－ＳＤＳ）は、Ｚｅｎｂｉｏ社から入手する。クエン酸ナトリウムを抗凝固剤として使用する。混入している血球を除去するために

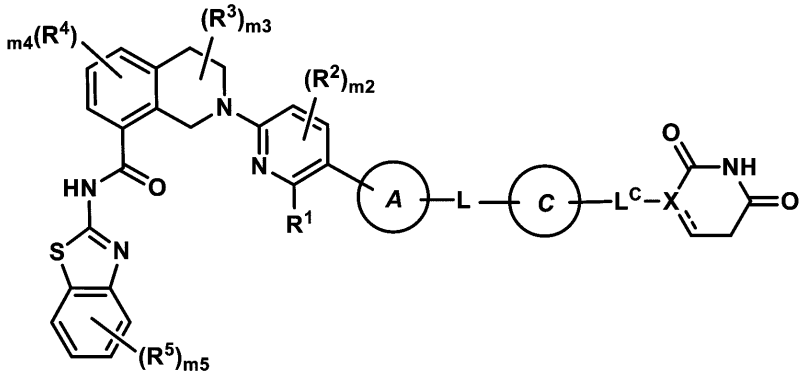
、試料を５０ｍＬファルコンチューブ中、室温で２０分間、２００×ｇで回転させ、上清を新しいチューブに移す。様々な濃度の化合物をスポットした９６ウェルプレートの各ウェルに、１００マイクロリットルのＰＲＰを添加する。プレートを３７℃、５％CO_2で２４時間インキュベートし、血小板生存率を、ＣＥＬＬＴＩＴＥＲＧＬＯ（登録商標）細胞生存率アッセイキットを用いて製造業者の説明書（プロメガ社）に従って読み取る。各濃度での相対生存率をＤＭＳＯ対照に対して正規化する。

【２７５７】

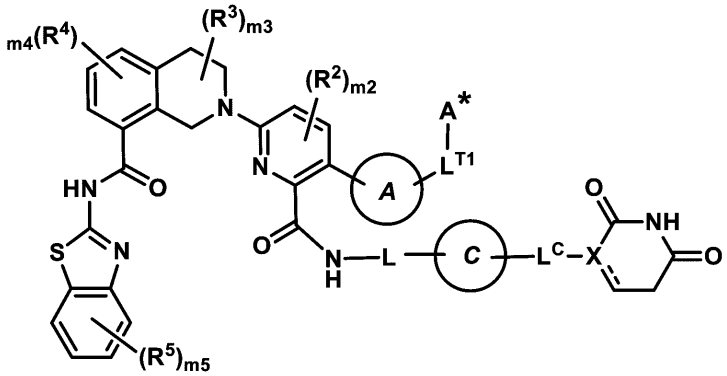
例示的な実施形態

Ｐ０１実施形態

実施形態１．式（Ｉ）もしくは（ＩＩ）の化合物：



式(I)



式(II)

またはそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

環Ａは、

（ａ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、

（ｂ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

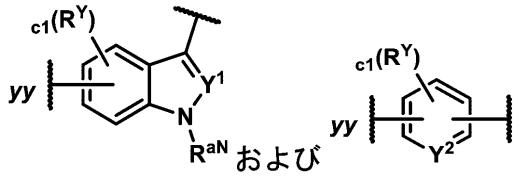
からなる群から選択され、

L^{T1}は、結合、または、オキソおよびR^cからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキレンであり、$C_{1\sim3}$アルキレンの１個のCH_2単位は、－Ｏ－または－Ｎ（R^d）－で置き換えられていてもよく、

Ａ＊は、

（ａ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim15}$シクロアルキルまたは３～１５員ヘテロシ

クリルと、
（ｂ）ＣＲ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリールまたは５～１５員ヘテロアリールと、
（ｃ）Ｈと、
からなる群から選択され、
Ｒ^{1}は、
（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、
（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、
（ｃ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであって、当該Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと
からなる群から選択され、
Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}の各々は、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から独立して選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、
ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、
Ｌは、Ｌ^{A}およびｎ１が、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定められる、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、
（ＡＡ）
ｎ１は、３～１５の整数であり、
Ｌ^{A}の各々は、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から独立して選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることとし、
（ＢＢ）
ｎ１は、０～２０の整数であり、
Ｌ^{A}の各々は、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から独立して選択され、
Ｌ^{A1}の各々は、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から独立して選択され、
Ｌ^{A3}の各々は、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から独立して選択され、
Ｌ^{A4}の各々は、独立して、
（ａ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、
（ｂ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_{0}$、またはＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$のいずれの結合も含有しないこととし、
式中、Ｒ^{L}の各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、～Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
環Ｃは、



および

からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
Ｒ^{Y}の各々は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、
ｙｙはＬとの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は、単結合または二重結合であり、
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮであるとき、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、
Ｒ^{a}の各々は、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
Ｒ^{b}の各々は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
ｂの各々は、独立して、１、２、または３であり、
－Ｌ^{b}の各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
Ｒ^{b1}の各々は、１～３個のＲ^{g}で各々が任意選択的に置換されいてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、
Ｒ^{c}の各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ

）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{－6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から選択され、

Ｒ^{d}およびＲ^{e}の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{f}の各々は、独立して、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、

Ｒ^{g}の各々は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、

Ｒ^{h}の各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【２７５８】

実施形態２．式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。

【２７５９】

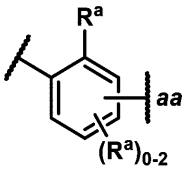
実施形態３．式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩である、実施形態１に記載の化合物。

【２７６０】

実施形態４．環Ａが、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６１】

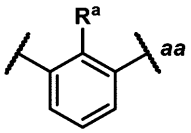
実施形態５．環Ａが



であり、ａａがＬまたはＬ^{T1}との結合点を表す、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６２】

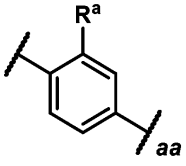
実施形態６．環Ａが



であり、ａａがＬまたはＬ^{T1}との結合点を表す、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６３】

実施形態７．環Ａが



であり、ａａがＬまたはＬ^{T1}との結合点を表す、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６４】

実施形態８．環Ａが、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６５】

実施形態９．環Ａが、１～２個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態１～３または８のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６６】

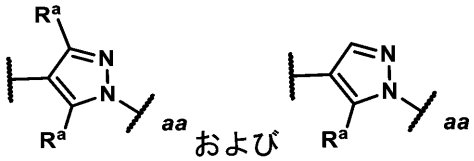
実施形態１０．環Ａが、１～２個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５員ヘテロアリーレンである、実施形態１～３または８～９のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６７】

実施形態１１．環Ａが、１～２個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいピラゾリレンである、実施形態１～３または８～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６８】

実施形態１２．環Ａが、



からなる群から選択され、ａａが、ＬまたはＬ^{T1}との結合点を表す、実施形態１～３または８～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【２７６９】

実施形態１３．環Ａが、１～６個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～10}$シクロアルキレンである、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７０】

実施形態１４．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７１】

実施形態１５．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}がメチルまたはＣＦ$_{3}$である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７２】

実施形態１６．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～２または４～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７３】

実施形態１７．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＮＨＲ^{e}である、実施形態１～２または４～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７４】

実施形態１８．Ｌ^{T1}がＣ$_{1～3}$アルキレンである、実施形態１または３～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７５】

実施形態１９．Ｌ^{T1}が－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１、３～１５または１８のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７６】

実施形態２０．Ａ*がＨである、実施形態１、３～１５、または１８～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７７】

実施形態２１．Ａ＊が、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～15}$シクロアルキルまたは３～１５員ヘテロシクリルである、実施形態１、３～１５、または１８～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７８】

実施形態２２．Ａ＊が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～15}$シクロアルキルである、実施形態１、３～１５、または１８～２１のいずれか１つに記載の化合物。

【２７７９】

実施形態２３．Ａ＊が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいアダマンチルである、実施形態１、３～１５、または１８～２２のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８０】

実施形態２４．ｍ２が０である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８１】

実施形態２５．ｍ３が０である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８２】

実施形態２６．ｍ４が０である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８３】

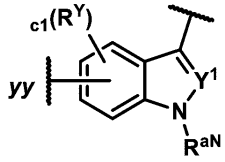
実施形態２７．ｍ５が０である、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８４】

実施形態２８．実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物であって、ｍ２が０であり、ｍ３が０であり、ｍ４が０であり、ｍ５が０である、化合物。

【２７８５】

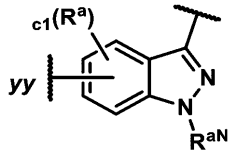
実施形態２９．環Ｃが



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８６】

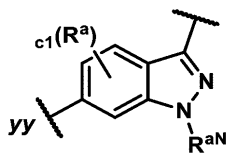
実施形態３０．環Ｃが



である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８７】

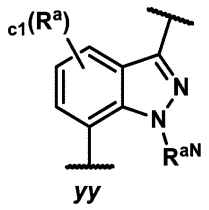
実施形態３１．環Ｃが



である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８８】

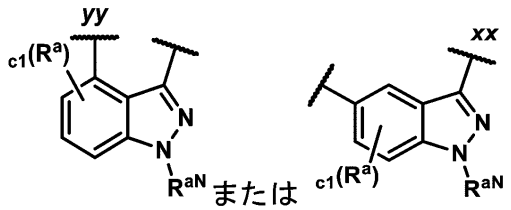
実施形態３２．環Ｃが



である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７８９】

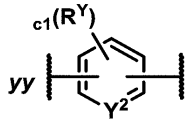
実施形態３３．環Ｃが



である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９０】

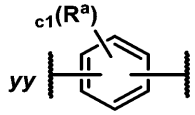
実施形態３４．環Ｃが



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９１】

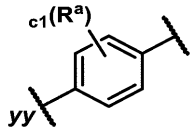
実施形態３５．環Ｃが



である、実施形態１～２８または３４のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９２】

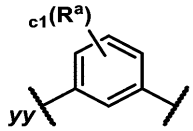
実施形態３６．環Ｃが



である、実施形態１～２８または３４～３５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９３】

実施形態３７．環Ｃが



である、実施形態１～２８または３４～３５のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９４】

実施形態３８．ｃ１が０である、実施形態２９～３７のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９５】

実施形態３９．R^{aN}が$C_{1～3}$アルキルである、実施形態２９～３３のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９６】

実施形態４０．R^{aN}がメチルである、実施形態２９～３３または３９のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９７】

実施形態４１．L^{C}が結合またはＮ（R^{d}）である、実施形態２９～４０のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９８】

実施形態４２．L^{C}が結合である、実施形態２９～４１のいずれか１つに記載の化合物。

【２７９９】

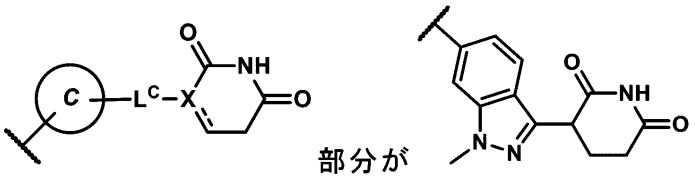
実施形態４３．L^{C}が－ＮＨ－である、実施形態２９～４１のいずれか１つに記載の化合物。

【２８００】

実施形態４４．ＸがＣＨである、実施形態２９～４３のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０１】

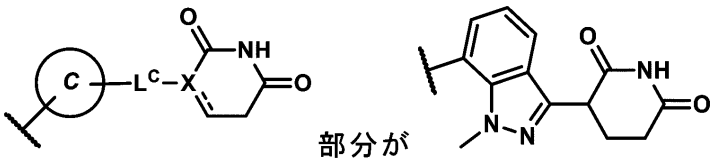
実施形態４５．当該



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０２】

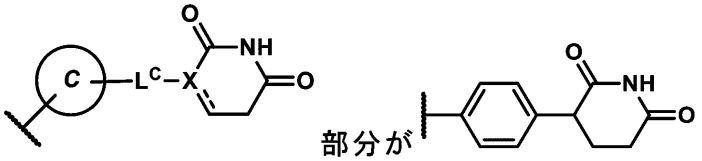
実施形態４６．当該



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０３】

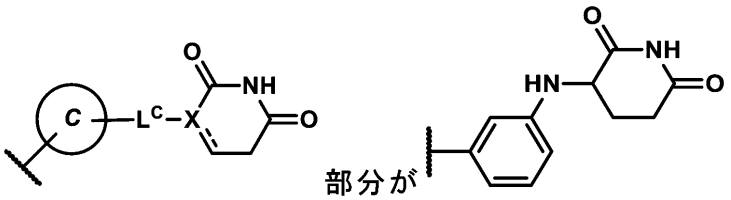
実施形態４７．当該



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０４】

実施形態４８．当該



である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０５】

実施形態４９．実施形態１～４８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが－（L^A）$_{n1}$－であり、L^Aおよびｎ１が（ＡＡ）に従って定められる、化合物。

【２８０６】

実施形態５０．ｎ１が、３～５の整数である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０７】

実施形態５１．ｎ１が、５～９の整数である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０８】

実施形態５２．ｎ１が、６、７、または８である、実施形態１～４９または５１のいずれか１つに記載の化合物。

【２８０９】

実施形態５３．ｎ１が、９～１２の整数である、実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１０】

実施形態５４．L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～５３のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１１】

実施形態５５．L^Aの１個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１２】

実施形態５６．L^Aの２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～５４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１３】

実施形態５７．実施形態１～５６のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}の各々が、独立して、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択される、化合物。

【２８１４】

実施形態５８．L^Aの１～４個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～５７のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１５】

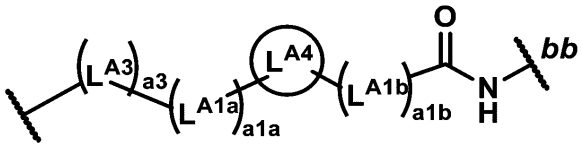
実施形態５９．L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～５８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８１６】

実施形態６０．実施形態１～５９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現がＣ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－と、－Ｎ（Ｈ）－と、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－と、からなる群から選択される、化合物。

【２８１７】
実施形態６１．L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～６０のいずれか１つに記載の化合物。
【２８１８】
実施形態６２．L^Aの２～５個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～６１のいずれか１つに記載の化合物。
【２８１９】
実施形態６３．実施形態１～６２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。
【２８２０】
実施形態６４．L^{A1}の各出現が、－ＣＨ$_2$－である、実施形態１～６３のいずれか１つに記載の化合物。
【２８２１】
実施形態６５．実施形態１～６３のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。
【２８２２】
実施形態６６．R^Lの各々が、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－Ｃ$_{1～3}$アルキルとからなる群から選択される、実施形態１～６５のいずれか１つに記載の化合物。
【２８２３】
実施形態６７．実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、－（L^A）$_{n1}$－であり、L^Aおよびｎ１が、（ＡＡ）に従って定められ、式中、
ｎ１が、５～９の整数であり、
L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}であり、
L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}であり、
L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、化合物。
【２８２４】
実施形態６８．実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
（ｉ）－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂと、
（ｉｉ）－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－ｂｂと、
（ｉｉｉ）－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A3}－L^{A4}－ｂｂと、
（ｉｖ）－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{2～3}$－L^{A3}－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂと
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８２５】
実施形態６９．実施形態１～４９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{2～9}$－（L^{A3}）$_{0～1}$－L^{A4}－ｂｂであり、
式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８２６】
実施形態７０．実施形態６７～６９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}の各々が、独立して、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

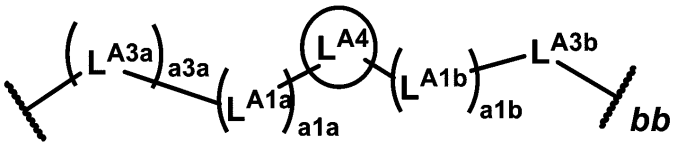
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【２８２７】
実施形態７１．実施形態６７～７０のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌ^{Ａ１}の０～１個の出現が、－ＣＨＲ^{Ｌ}－または－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－であり、Ｌ^{Ａ１}の残りの各出現が、－ＣＨ$_{2}$－である、化合物。
【２８２８】
実施形態７２．実施形態６７～７１のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌ^{Ａ３}の０～１個の出現がＣ（＝Ｏ）であり、Ｌ^{Ａ３}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－と、－Ｎ（Ｈ）－と、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－と、からなる群から選択される、化合物。
【２８２９】
実施形態７３．実施形態１～４９または６８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～2}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－（Ｌ^{Ａ３}）$_{1～2}$－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～７個のＬ^{Ａ１}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８３０】
実施形態７４．実施形態１～４９、６８、または７３のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～1}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－（Ｌ^{Ａ３}）$_{2}$－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～５個のＬ^{Ａ１}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８３１】
実施形態７５．実施形態１～４９，６８、または７３～７４のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（Ｌ^{Ａ３}）$_{0～1}$－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－Ｌ^{Ａ４}－（Ｌ^{Ａ１}）$_{0～5}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{ｄ}）－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～５個のＬ^{Ａ１}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８３２】
実施形態７６．実施形態７３～７５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－１）：



式（Ｌ－１）

の二価基であり、式中、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－からなる群から選択され、

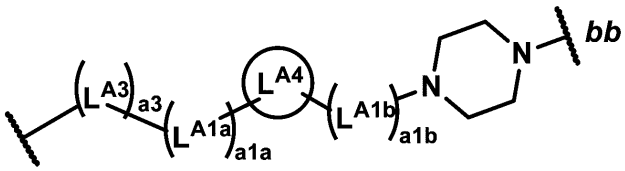
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８３３】
実施形態７７．ａ３が１である、実施形態７６に記載の化合物。
【２８３４】
実施形態７８．L^{A3}が－Ｏ－である、実施形態７６または７７に記載の化合物。
【２８３５】
実施形態７９．ａ３が０である、実施形態７６に記載の化合物。
【２８３６】
実施形態８０．ａ１ａ＋ａ１ｂが、３または４である、実施形態７６～７９のいずれか１つに記載の化合物。
【２８３７】
実施形態８１．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態７６～７９のいずれか１つに記載の化合物。
【２８３８】
実施形態８２．実施形態１～４９、６８、または７３のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A3}-bb$であり、
ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８３９】
実施形態８３．実施形態７３または８２に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－２）：



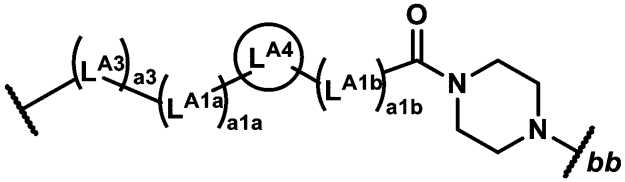
式（Ｌ－２）

の二価基であり、式中、
ａ３ａは０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、$-CH_2-$、$-CHR^{L}-$、および$-C(R^{L})_2-$からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８４０】
実施形態８４．ａ３ａが１である、実施形態８３に記載の化合物。
【２８４１】
実施形態８５．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態８３または８４に記載の化合物。
【２８４２】
実施形態８６．L^{A3b}が、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である、実施形態８３～８５のいずれか１つに記載の化合物。
【２８４３】
実施形態８７．L^{A3b}が－Ｏ－である、実施形態８３～８５のいずれか１つに記載の化合物。
【２８４４】
実施形態８８．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２、３または４である、実施形態８３～８７のいずれか１つに記載の化合物。
【２８４５】
実施形態８９．ａ１ａ＋ａ１ｂが、５または６である、実施形態８３～８７のいずれか１つに記載の化合物。
【２８４６】
実施形態９０．実施形態１～４９または６８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-$ｂｂ、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A3}-L^{A4}-$ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８４７】
実施形態９１．実施形態９０に記載の化合物であって、Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$（ピペラジニレン）－ｂｂ、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$Ｃ（＝Ｏ）－（ピペラジニレン）－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～５個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８４８】
実施形態９２．実施形態９０または９１に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－３）または（Ｌ－４）：



式（Ｌ－３）



式（Ｌ－４）

の二価基であり、式中、

ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８４９】
実施形態９３．ａ３が１である、実施形態９２に記載の化合物。

【２８５０】
実施形態９４．L^{A3}が－Ｏ－である、実施形態９２または９３に記載の化合物。

【２８５１】
実施形態９５．ａ１ａ＋ａ１ｂが、３または４である、実施形態９２～９４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８５２】
実施形態９６．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２である、実施形態９２～９４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８５３】
実施形態９７．L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、実施形態７６～８１、８３～８９、または９２～９６のいずれか１つに記載の化合物。

【２８５４】
実施形態９８．実施形態７６～８１、８３～８９、または９２～９６のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、化合物。

【２８５５】
実施形態９９．実施形態７６～８１、８３～８９、または９２～９６のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１つの出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－CH_2－である、化合物。

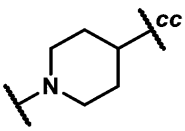
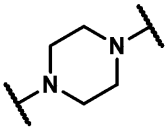
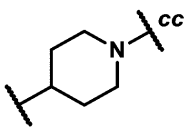
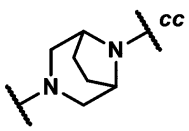
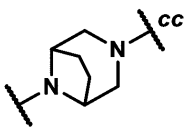
【２８５６】
実施形態１００．実施形態１～４９または６８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－（L^{A1}）$_{2\sim3}$－L^{A3}－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{1\sim2}$－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

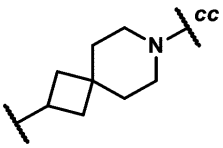
【２８５７】
実施形態１０１．実施形態１～４９、６８、または１００のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0\sim1}$－CH_2CH_2－Ｏ－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0\sim5}$－（L^{A3}）$_{1\sim2}$－ｂｂであり、
式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８５８】
実施形態１０２．実施形態１００または１０１に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－５）：

式（Ｌ－５）

の二価基であり、式中、
ａ１が、０～３の整数であり、
L^{A4}が、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８５９】
実施形態１０３．ａ１が１である、実施形態１０２に記載の化合物。
【２８６０】
実施形態１０４．実施形態１０２または１０３に記載の化合物であって、L^{A1}の０～１個の出現が、$-CHR^{L}-$または$-C(R^{L})_{2}-$であり、L^{A1}の残りの各出現が、$-CH_{2}-$である、化合物。
【２８６１】
実施形態１０５．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態７３～１０４のいずれか１つに記載の化合物。
【２８６２】
実施形態１０６．L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい

 、  、  、  、  、および



からなる群から選択され、式中、ｃｃが、L^{A1b}またはL^{A1}への結合点を表す、実施形態７３～１０５のいずれか１つに記載の化合物。
【２８６３】
実施形態１０７．L^{A4}上に存在するR^{a}の各々が、独立して、Ｆであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１０５または１０６に記載の化合物。
【２８６４】
実施形態１０８．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ

３～１０シクロアルキレンである、実施形態７３～１０４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８６５】

実施形態１０９．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、１，４－シクロヘキシルである、実施形態７３～１０４または１０８のいずれか１つに記載の化合物。

【２８６６】

実施形態１１０．L^{A4}が、１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態７３～１０４のいずれか１つに記載の化合物。

【２８６７】

実施形態１１１．実施形態７３～１０４または１１０のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}が、

（ａ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンであるか、

（ｂ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，２－フェニレンであるか、または

（ｃ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、化合物。

【２８６８】

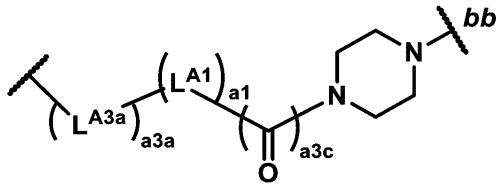
実施形態１１２．実施形態１～４９または６９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、

－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{2～9}$－（L^{A3}）$_{0～1}$－（ピペラジニレン）－ｂｂであり、

式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８６９】

実施形態１１３．実施形態１１２に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－６）：



式（Ｌ－６）

の二価基であり、式中、

L^{A3a}が、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ａが、０または１であり、

ａ１が、２～１１の整数であり、

ａ３ｃが、０または１であり、

ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８７０】

実施形態１１４．ａ３ａが１である、実施形態１１３に記載の化合物。

【２８７１】

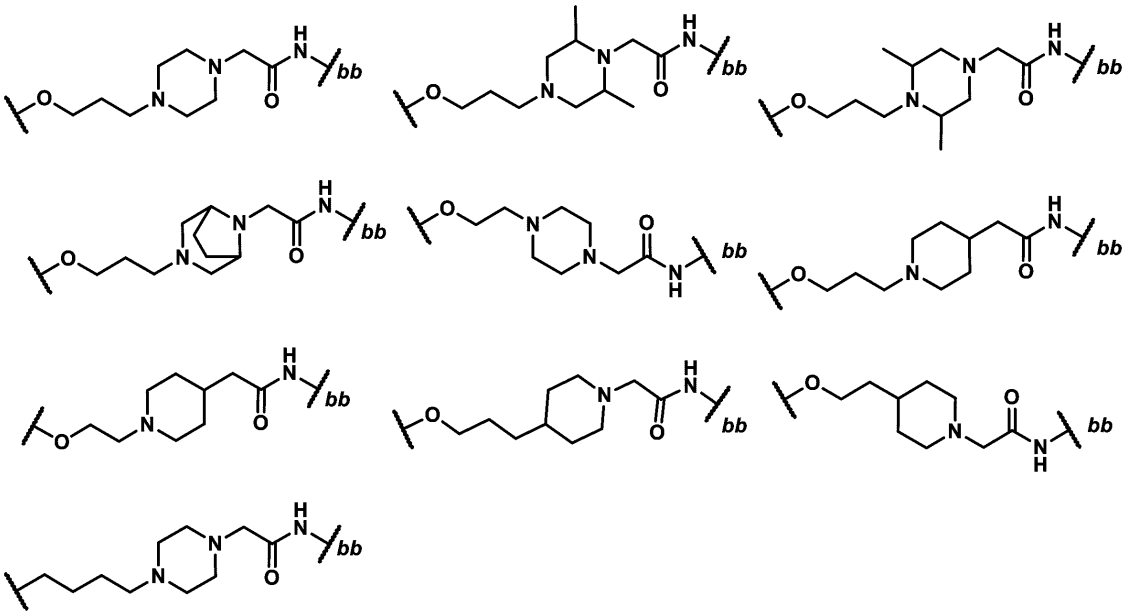
実施形態１１５．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態１１３または１１４に記載の化合物。

【２８７２】

実施形態１１６．実施形態１１２～１１５のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。

【２８７３】

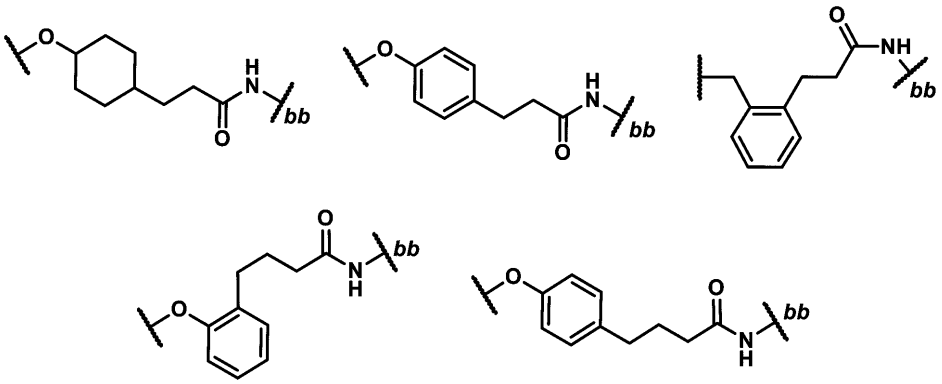
実施形態１１７．実施形態１～４９または７３～７６のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８７４】

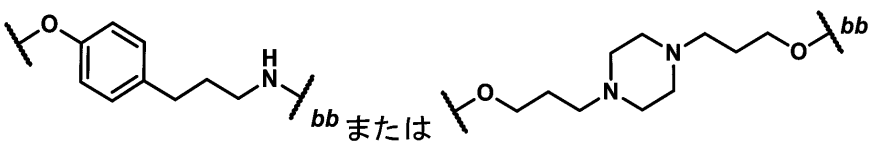
実施形態１１８．実施形態１～４９または７３～７６のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８７５】

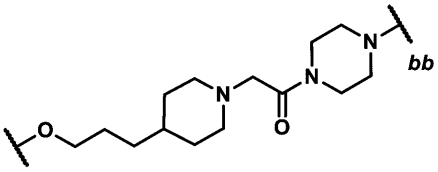
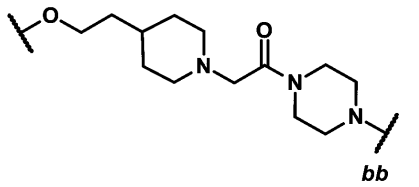
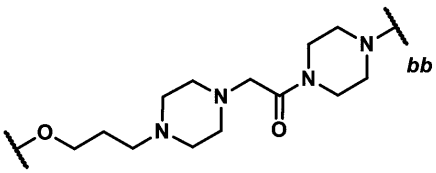
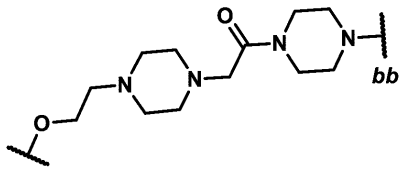
実施形態１１９．Ｌが、


または

であり、式中、ｂｂが環Ｃへの結合点を表す、実施形態１～４９、７３、または８２～８３のいずれか１つに記載の化合物。

【２８７６】

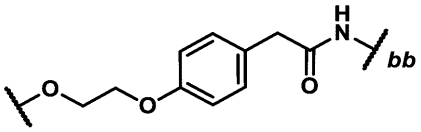
実施形態１２０．Ｌが、


、

、

、または


であり、式中、ｂｂが環Ｃへの結合点を表す、実施形態１～４９または９０～９２のいずれか１つに記載の化合物。

【２８７７】

実施形態１２１．Ｌが



であり、式中、ｂｂが環Ｃへの結合点を表す、実施形態１～４９または１００～１０２のいずれか１つに記載の化合物。

【２８７８】

実施形態１２２．実施形態１～４８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが－（L^{A}）$_{n1}$－Ｌであり、L^{A}およびｎ１が、（ＢＢ）に従って定められる、化合物。

【２８７９】

実施形態１２３．ｎ１が、３～５の整数である、実施形態１２２に記載の化合物。

【２８８０】

実施形態１２４．ｎ１が、５～９の整数である、実施形態１２２に記載の化合物。

【２８８１】

実施形態１２５．ｎ１が、９～１５の整数である、実施形態１２２に記載の化合物。

【２８８２】

実施形態１２６．L^{A}の１～４個の出現が、L^{A3}である、実施形態１２２～１２５のいずれか１つに記載の化合物。

【２８８３】

実施形態１２７．L^{A}の１～３個の出現が、L^{A3}である、実施形態１２２～１２６のいずれか１つに記載の化合物。

【２８８４】

実施形態１２８．L^{A}の２～３個の出現が、L^{A3}である、実施形態１２２～１２７のいずれか１つに記載の化合物。

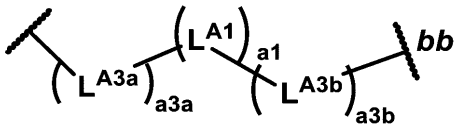
【２８８５】

実施形態１２９．実施形態１２２～１２８のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現が、Ｃ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、－Ｏ－と、－Ｎ（Ｈ）－と、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－と、からなる群から独立して選択される、化合物。

【２８８６】

実施形態１３０．実施形態１２２～１２９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－CHR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_{2}$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－CH_{2}－である、化合物。

【２８８７】
実施形態１３１．実施形態１、３～４８、または１２２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^Aおよび$n1$が（ＢＢ）に従って定められ、ｎ１が、３～５の整数である、化合物。
【２８８８】
実施形態１３２．実施形態１～４８または１２２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^Aおよび$n1$が、（ＢＢ）に従って定められ、ｎ１が、９～１５の整数である、化合物。
【２８８９】
実施形態１３３．実施形態１～４８または１２２のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{1～15}$－（L^{A3}）$_{0～2}$－ｂｂであり、
式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８９０】
実施形態１３４．Ｌが、２または３個のL^{A3}を含む、実施形態１３１～１３３のいずれか１つに記載の化合物。
【２８９１】
実施形態１３５．実施形態１３１～１３４のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現がＣ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、－Ｏ－と、－Ｎ（Ｈ）－と、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－と、からなる群から独立して選択される、化合物。
【２８９２】
実施形態１３６．実施形態１３１～１３５のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。
【２８９３】
実施形態１３７．L^{A1}の各出現が、－ＣＨ$_2$－である、実施形態１３１～１３６のいずれか１つに記載の化合物。
【２８９４】
実施形態１３８．実施形態１３１～１３６のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。
【２８９５】
実施形態１３９．各R^Lが、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1～3}$アルキルとからなる群から選択される、実施形態１２２～１３８のいずれか１つに記載の化合物。
【２８９６】
実施形態１４０．実施形態１～４８、１２２、または１３３のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{1～15}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂであり、
式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【２８９７】
実施形態１４１．実施形態１４０に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－７）：



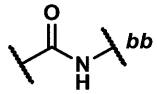
式（Ｌ－７）

の二価基であり、式中、

L^{A3a}が、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$Ｃ_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ３ａは、０または１であり、
ａ１は、１～１５の整数であり、
各L^{A3b}は、独立して、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$Ｃ_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ３ｂは、１または２であり、
ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【２８９８】

実施形態１４２．－（L^{A3b}）$_{a3b}$－が



である、実施形態１４１に記載の化合物。

【２８９９】

実施形態１４３．－（L^{A3b}）$_{a3b}$－が、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$Ｃ_{1～3}$アルキル）－である、実施形態１４１に記載の化合物。

【２９００】

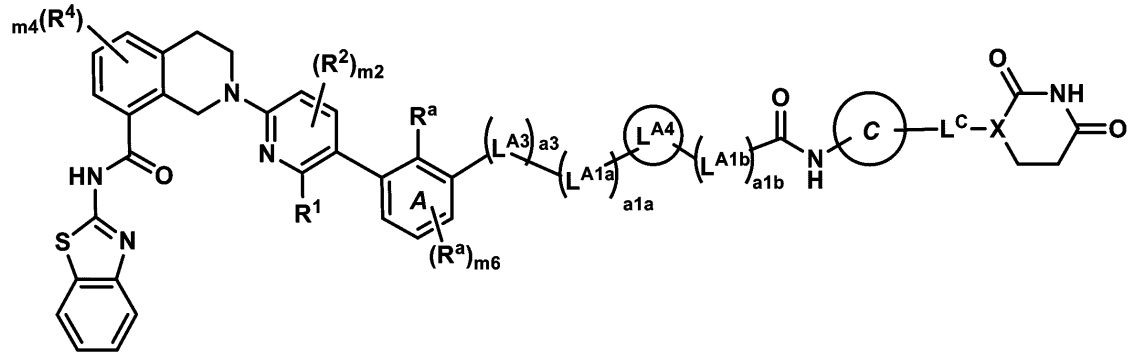
実施形態１４４．実施形態１４１～１４３のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－$ＣＨ_2$－である、化合物。

【２９０１】

実施形態１４５．L^{A1}の各出現が、－$ＣＨ_2$－である、実施形態１４１～１４４のいずれか１つに記載の化合物。

【２９０２】

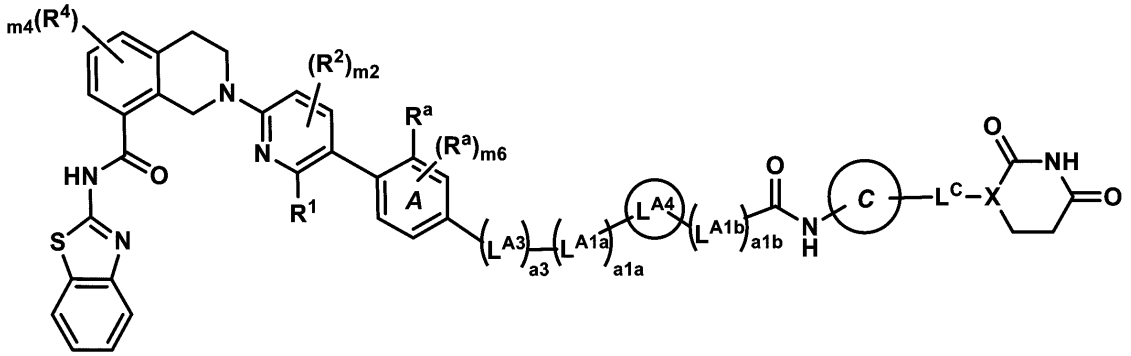
実施形態１４６．実施形態７６に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ａ）：



式（Ｉ－Ａ）

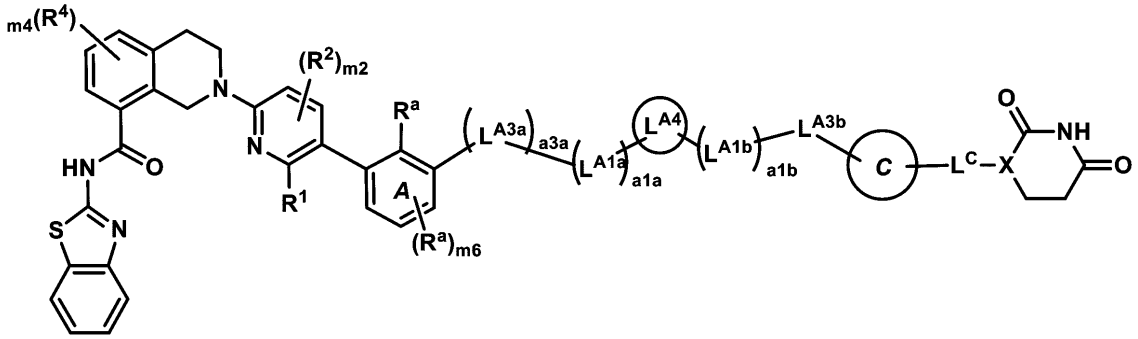
の化合物であるかまたはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$Ｃ_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－$ＣＨ_2$－、－ＣＨR^{L}－、および－Ｃ（R^{L}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、

ｃ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｄ）１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【２９０３】
実施形態１４７．実施形態７６に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｂ）：



式（Ｉ－Ｂ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに
Ｌ^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【２９０４】
実施形態１４８．ａ３が１である、実施形態１４６または１４７に記載の化合物。
【２９０５】
実施形態１４９．Ｌ^{A3}が－Ｏ－である、実施形態１４６～１４８のいずれか１つに記載の化合物。
【２９０６】
実施形態１５０．ａ３が０である、実施形態１４６または１４７に記載の化合物。
【２９０７】
実施形態１５１．実施形態８３に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｃ）：

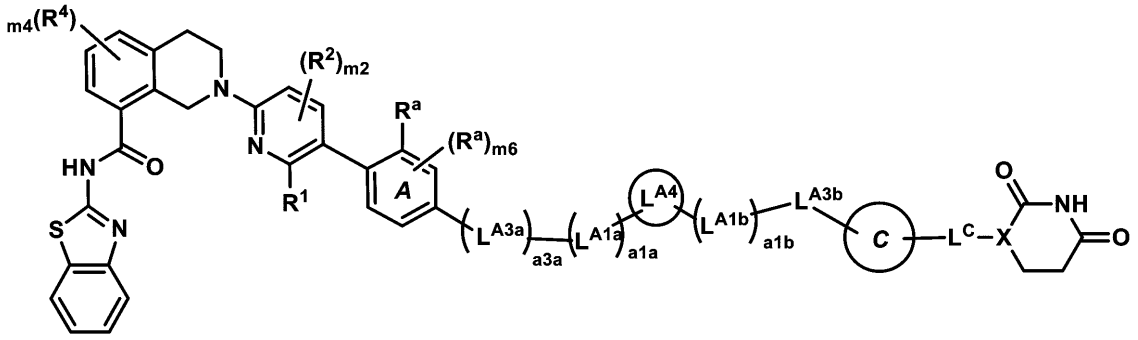


式（Ｉ－Ｃ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３ａは、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。

【２９０８】

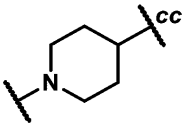
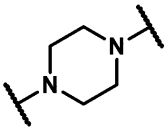
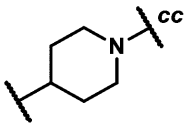
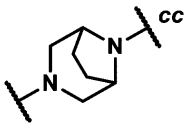
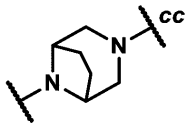
実施形態１５２．実施形態８３に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｄ）：

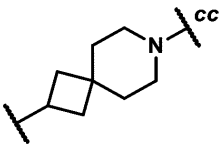


式（Ｉ－Ｄ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６が、０または１であり、
ａ３ａが、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}が、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂが、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}が、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}が、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【２９０９】
実施形態１５３．L^{A3b}が、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である、実施形態１５１または１５２に記載の化合物。
【２９１０】
実施形態１５４．ａ３ａが１である、実施形態１５１～１５３のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１１】
実施形態１５５．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態１５１～１５４のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１２】
実施形態１５６．ａ３ａが０である、実施形態１５１～１５３のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１３】
実施形態１５７．ａ１ａ＋ａ１ｂが、３である、実施形態１４６～１５６のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１４】
実施形態１５８．ａ１ａ＋ａ１ｂが、４である、実施形態１４６～１５６のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１５】
実施形態１５９．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態１４６～１５６のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１６】
実施形態１６０．L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、実施形態１４６～１５９のいずれか１つに記載の化合物。
【２９１７】
実施形態１６１．実施形態１４６～１５９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１個の出現が、－CHR^{L}－または－$C(R^{L})_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【２９１８】
実施形態１６２．実施形態１４６～１５９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１個の出現が、－CHR^{L}－または－$C(R^{L})_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【２９１９】
実施形態１６３．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態１４６～１６２のいずれか１つに記載の化合物。
【２９２０】
実施形態１６４．L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい

 、  、  、  、  、および



からなる群から選択され、式中、ｃｃが、L^{A1b}への結合点を表す、実施形態１４６～１６３のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２１】

実施形態１６５．L^{A4}上に存在する各R^{a}が、独立して、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１６３または１６４に記載の化合物。

【２９２２】

実施形態１６６．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい$C_{3\sim10}$シクロアルキレンである、実施形態１４６～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２３】

実施形態１６７．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシルである、実施形態１４６～１６２または１６６のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２４】

実施形態１６８．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態１４６～１６２のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２５】

実施形態１６９．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、実施形態１４６～１６２または１６８のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２６】

実施形態１７０．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンである、実施形態１４６～１６２または１６８のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２７】

実施形態１７１．ｍ６が０である、実施形態１４６～１７０のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２８】

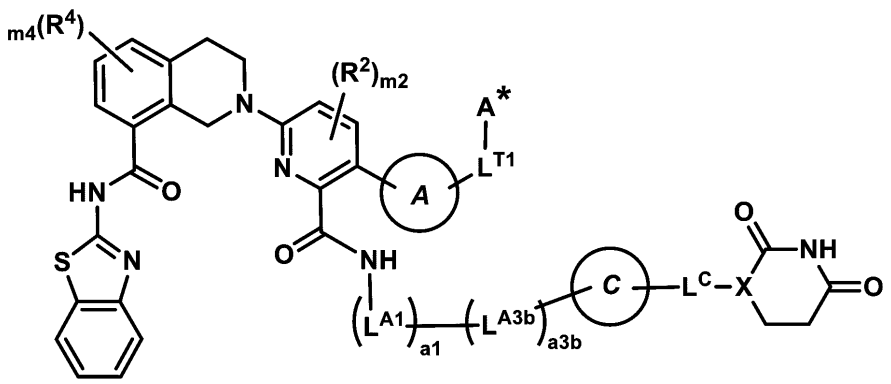
実施形態１７２．環Ａ上に存在するR^{a}が、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１４６～１７１のいずれか１つに記載の化合物。

【２９２９】

実施形態１７３．R^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１４６～１７２のいずれか１つに記載の化合物。

【２９３０】

実施形態１７４．実施形態１４１に記載の化合物であって、ａ３ａが０であり、当該化合物が、式（ＩＩ－Ａ）：



式（ＩＩ－Ａ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

環Ａは、１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、

Ｌ^{Ｔ１}は、結合またはＣＨ$_{2}$であり、

Ａ$^{＊}$は、Ｈ、または１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{３～１５}$シクロアルキルであり、

Ｌ^{Ａ３ｂ}は、Ｃ（＝Ｏ）、－Ｏ－、Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ｂは、１または２であり、

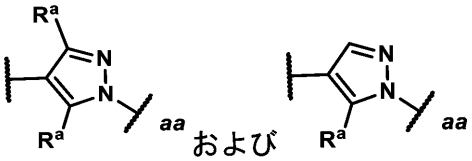
ａ１は、１～１５の整数である、化合物。

【２９３１】

実施形態１７５．環Ａが、１～２個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５員ヘテロアリーレンである、実施形態１７４に記載の化合物。

【２９３２】

実施形態１７６．環Ａが、



からなる群から選択され、式中、ａａが、Ｌ^{Ｔ１}への結合点を表す、実施形態１７４または１７５に記載の化合物。

【２９３３】

実施形態１７７．Ｌ^{Ｔ１}がＣＨ$_{2}$である、実施形態１７４～１７６のいずれか１つに記載の化合物。

【２９３４】

実施形態１７８．Ａ$^{＊}$がＨである、実施形態１７４～１７７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９３５】

実施形態１７９．Ａ$^{＊}$が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{３～１５}$シクロアルキルである、実施形態１７４～１７７のいずれか１つに記載の化合物。

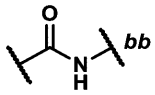
【２９３６】

実施形態１８０．Ａ$^{＊}$が、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいアダマンチルである、実施形態１７４～１７７または１７９のいずれか１つに記載の化合物。

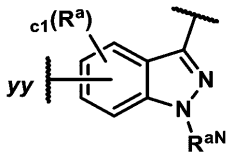
【２９３７】

実施形態１８１．ａ１が、１～３の整数である、実施形態１７４～１８０のいずれか１

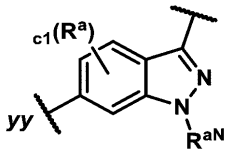
つに記載の化合物。
【２９３８】
実施形態１８２．ａ１が、４～６の整数である、実施形態１７４～１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【２９３９】
実施形態１８３．ａ１が、７～９の整数である、実施形態１７４～１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４０】
実施形態１８４．ａ１が、１０～１５の整数である、実施形態１７４～１８０のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４１】
実施形態１８５．－（L^{A3b}）$_{a3b}$－が、



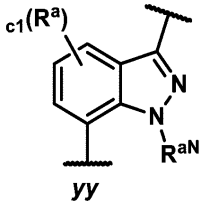
であり、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、実施形態１７４～１８４のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４２】
実施形態１８６．ｍ２が０である、実施形態１４６～１８５のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４３】
実施形態１８７．ｍ４が０である、実施形態１４６～１８６のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４４】
実施形態１８８．環Ｃが



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４５】
実施形態１８９．環Ｃが



である、実施形態１４６～１８８のいずれか１つに記載の化合物。
【２９４６】
実施形態１９０．環Ｃが



である、実施形態１４６～１８８のいずれか１つに記載の化合物。

【２９４７】

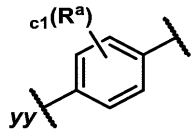
実施形態１９１．R^{aN}が$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１４６～１９０のいずれか１つに記載の化合物。

【２９４８】

実施形態１９２．R^{aN}がメチルである、実施形態１４６～１９１のいずれか１つに記載の化合物。

【２９４９】

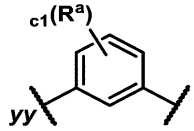
実施形態１９３．環Ｃが



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５０】

実施形態１９４．環Ｃが



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５１】

実施形態１９５．ｃ１が０である、実施形態１４６～１９４のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５２】

実施形態１９６．L^{C}が結合である、実施形態１４６～１９５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５３】

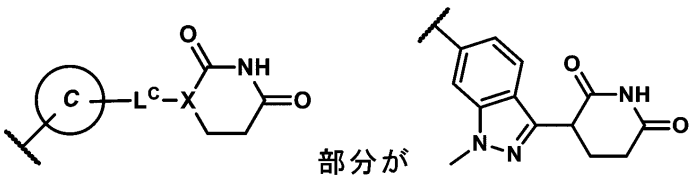
実施形態１９７．L^{C}が－ＮＨ－である、実施形態１４６～１９５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５４】

実施形態１９８．ＸがＣＨである、実施形態１４６～１９７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５５】

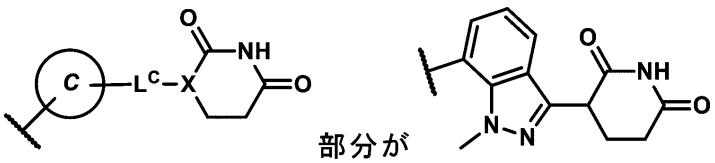
実施形態１９９．当該



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５６】

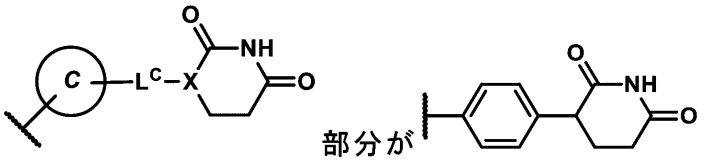
実施形態２００．当該



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５７】

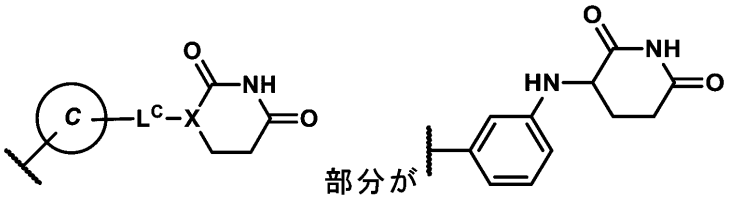
実施形態２０１．当該



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５８】

実施形態２０２．当該



である、実施形態１４６～１８７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９５９】

実施形態２０３．実施形態１～２０２のいずれか１つに記載の化合物であって、表Ｃ１に示される化合物番号１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１６ａ、１１７、１１７ａ、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２４ａ、１２５、１２５ａ、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３１ａ、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３８ａ、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４６ａ、１４７、１４７ａ、１４８、１４８ａ、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５４ａ、１５５および１５６からなる群から選択されるか、またはその薬学的に許容される塩である、化合物。

【２９６０】

実施形態２０４．実施形態１～２０３のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【２９６１】

実施形態２０５．実施形態１～２０３のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と非共有結合した、Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質。

【２９６２】

実施形態２０６．Ｂｃｌ－ｘＬタンパク質と、実施形態１～２０３のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と、ＣＲＢＮタンパク質と、を含む、三元複合体。

【２９６３】

実施形態２０７．その必要がある対象においてがんを治療するための方法であって、当該対象に、治療的に有効な量の、実施形態１～２０３のいずれか１つに記載の化合物、も

しくはそれらの薬学的に許容される塩、または実施形態２０４に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。

【２９６４】

実施形態２０８．哺乳動物細胞内のＢｃｌ－ｘＬタンパク質の分解を誘導するための方法であって、当該哺乳動物細胞を、有効量の実施形態１～２０３のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法。

【２９６５】

実施形態２０９．当該接触させることが、インビボで起こる、実施形態２０８に記載の方法。

【２９６６】

実施形態２１０．当該接触させることが、インビトロで起こる、実施形態２０８に記載の方法。

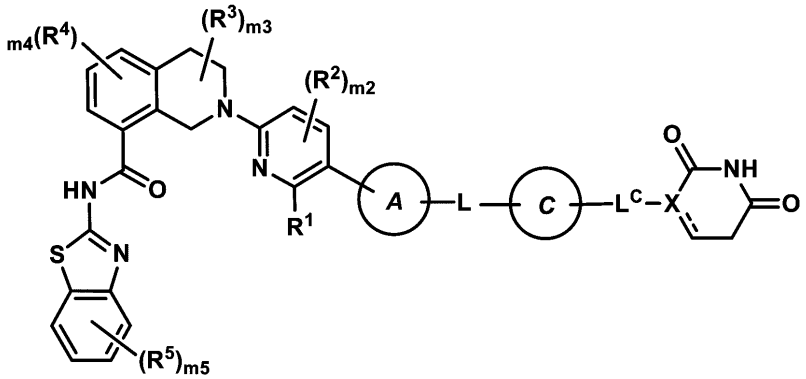
【２９６７】

実施形態２１１．当該哺乳動物細胞が、哺乳動物がん細胞である、実施形態２０８～２１０のいずれか１つに記載の方法。

【２９６８】

Ｐ０６実施形態

実施形態１．式（Ｉ）：



式(I)

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、

環Ａは、

（ｃ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、

（ｄ）R^aおよびR^bからなる群から独立して選択される１～３個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

R^1は、

（ｄ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、

（ｅ）Ｃ（Ｏ）NR^dR^eと、

（ｆ）Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルであって、当該$C_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルと

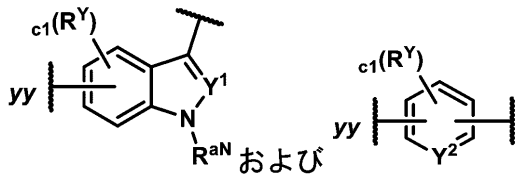
からなる群から選択され、

R^2、R^3、R^4、およびR^5の各々は、独立して、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびNR^dR^eからなる群から選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、

ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、
Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定められ、
（ＡＡ）
ｎ１は、３～１５の整数であり、
Ｌ^{A}の各々は、独立して、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることとし、
（ＢＢ）
ｎ１は、０～２０の整数であり、
各Ｌ^{A}は、独立して、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から選択され、
各Ｌ^{A1}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
各Ｌ^{A3}は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から選択され、
各Ｌ^{A4}は、独立して、
（ｃ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、
（ｄ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ結合、Ｏ－Ｏ結合、Ｎ－Ｎ結合、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_{0}$結合またはＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$結合を含まないこととし、
式中、各Ｒ^{L}は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、～Ｒ^{b}、および１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
各Ｒ^{Y}は、独立して、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から選択され、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、
ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は、単結合または二重結合であり、
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、

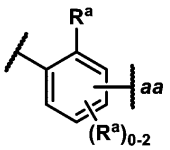
各R^aは、独立して、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－$C_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－NR^dR^e、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^f)_2$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ$(R^f)_2$、および
（ｑ）１～６個のR^cで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1～6}$アルキル、$C_{2～6}$アルケニル、または$C_{2～6}$アルキニル
からなる群から選択され、
R^bの各々は、独立して、－$(L^b)_b$－R^{b1}および－R^{b1}からなる群から選択され、式中、
ｂの各々は、独立して、１、２、または３であり、
－L^bの各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
R^{b1}の各々は、独立して、$C_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、$C_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、それらの各々は、１～３個のR^gで任意選択的に置換されていてもよく、
各R^cは、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NR^dR^e、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^f)_2$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ$(R^f)_2$からなる群から選択され、
R^dおよびR^eの各々は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｏ$C_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ$(R^f)_2$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（$C_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（$C_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ$(R^f)_2$、および１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
R^fの各々は、独立して、Ｈと、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～6}$アルキルとからなる群から選択され、
R^gの各々は、独立して、R^h、$C_{1～3}$アルキル、および$C_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
R^hの各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－$C_{1～6}$アルコキシ、－$C_{1～6}$ハロアルコキシ、－NH_2、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ$(C_{1～3}$アルキル$)_2$からなる群から選択される、化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【２９６９】

実施形態２．環Ａが、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである、実施形態１に記載の化合物。

【２９７０】

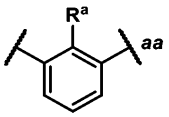
実施形態３．環Ａが、



であり、式中、ａａが、Ｌへの結合点を表す、実施形態１または２に記載の化合物。

【２９７１】

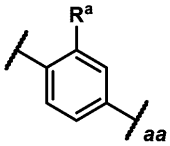
実施形態４．環Ａが、



であり、式中、ａａが、Ｌへの結合点を表す、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７２】

実施形態５．環Ａが、



であり、式中、ａａが、Ｌへの結合点を表す、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７３】

実施形態６．環Ａが、１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態１に記載の化合物。

【２９７４】

実施形態７．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７５】

実施形態８．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、メチルまたはＣＦ$_{3}$である、実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７６】

実施形態９．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７７】

実施形態１０．ｍ２が０である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７８】

実施形態１１．ｍ３が０である、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【２９７９】

実施形態１２．ｍ４が０である、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８０】

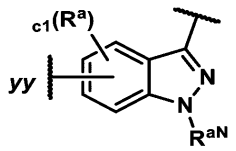
実施形態１３．ｍ５が０である、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８１】

実施形態１４．実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物であって、ｍ２が０であり、ｍ３が０であり、ｍ４が０であり、ｍ５が０である、化合物。

【２９８２】

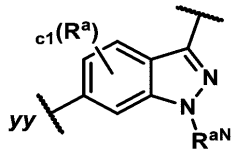
実施形態１５．環Ｃが



である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８３】

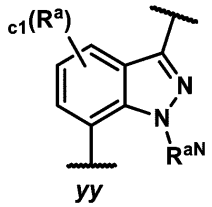
実施形態１６．環Ｃが



である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８４】

実施形態１７．環Ｃが



である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８５】

実施形態１８．ｃ１が０である、実施形態１５～１７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８６】

実施形態１９．R^{aN}が$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１５～１８のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８７】

実施形態２０．R^{aN}がメチルである、実施形態１５～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８８】

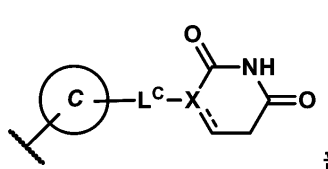
実施形態２１．L^{C}が結合である、実施形態１５～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【２９８９】

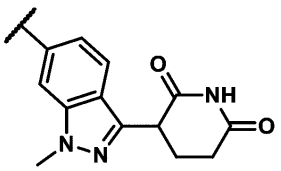
実施形態２２．ＸがＣＨである、実施形態１５～２１のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９０】

実施形態２３．当該



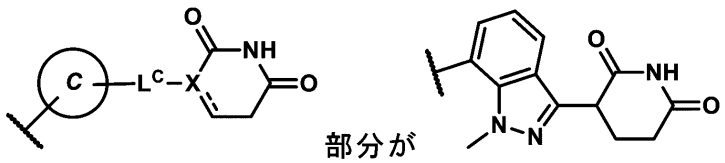
部分が



である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９１】

実施形態２４．当該



である、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９２】

実施形態２５．実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが－（L^A）$_{n1}$－であり、L^Aおよびｎ１が、（ＡＡ）に従って定められる、化合物。

【２９９３】

実施形態２６．ｎ１が、３～５の整数である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９４】

実施形態２７．ｎ１が、５～９の整数である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９５】

実施形態２８．ｎ１が、６、７、または８である、実施形態１～２５または２７のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９６】

実施形態２９．ｎ１が、９～１２の整数である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９７】

実施形態３０．L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９８】

実施形態３１．L^Aの１個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【２９９９】

実施形態３２．L^Aの２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３０００】

実施形態３３．実施形態１～３２のいずれか１つに記載の化合物であって、各L^{A4}が、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から独立して選択される、化合物。

【３００１】

実施形態３４．L^Aの１～４個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の化合物。

【３００２】

実施形態３５．L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物。

【３００３】

実施形態３６．実施形態１～３５のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現がＣ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される、化合物。

【３００４】

実施形態３７．L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～３６のいずれか１つに記載の化合物。

【３００５】

実施形態３８．L^Aの２～５個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～３７のいずれか１つに記載の化合物。

【３００６】

実施形態３９．実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－CH_2－である、化合物。

【３００７】

実施形態４０．L^{A1}の各出現が、－CH_2－である、実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物。

【３００８】

実施形態４１．実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の１個の出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－CH_2－である、化合物。

【３００９】

実施形態４２．各R^Lが、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1\sim3}$アルキルとからなる群から独立して選択される、実施形態１～４１のいずれか１つに記載の化合物。

【３０１０】

実施形態４３．実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、－$(L^A)_{n1}$－であり、L^Aおよび$n1$が、（ＡＡ）に従って定められ、式中、

$n1$が、５～９の整数であり、

L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}であり、

L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}であり、

L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、化合物。

【３０１１】

実施形態４４．実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、

（ｉ）－$(L^{A3})_{0\sim2}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－$(L^{A3})_{1\sim2}$－ｂｂと、

（ｉｉ）－$(L^{A3})_{0\sim2}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－ｂｂと、

（ｉｉｉ）－$(L^{A3})_{0\sim2}$－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－L^{A3}－L^{A4}－ｂｂと、

（ｉｖ）－$(L^{A3})_{0\sim1}$－$(L^{A1})_{2\sim3}$－L^{A3}－L^{A4}－$(L^{A1})_{0\sim5}$－$(L^{A3})_{1\sim2}$－ｂｂと

からなる群から選択され、

ただし、Ｌは１～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０１２】

実施形態４５．実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、

－$(L^{A3})_{0\sim2}$－$(L^{A1})_{2\sim9}$－$(L^{A3})_{0\sim1}$－L^{A4}－ｂｂであり、

式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

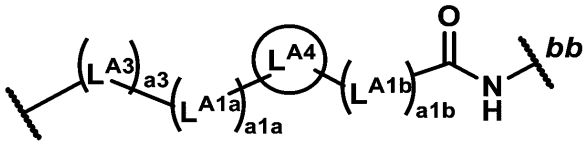
【３０１３】

実施形態４６．実施形態４３～４５に記載の化合物であって、L^{A4}の各々が、独立して、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５

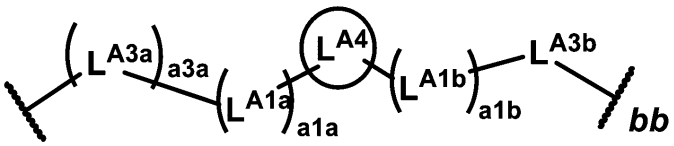
～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【３０１４】
実施形態４７．実施形態４３～４６のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～１個の出現が、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣH_2－である、化合物。
【３０１５】
実施形態４８．実施形態４３～４７のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現が、Ｃ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される、化合物。
【３０１６】
実施形態４９．実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～2}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_{1～2}$－ｂｂであり、
ただし、Ｌは１～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０１７】
実施形態５０．実施形態１～２５または４９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－（L^{A3}）$_2$－ｂｂであり、
ただし、Ｌは１～５個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０１８】
実施形態５１．実施形態１～２５または４９～５０のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{0～5}$－L^{A4}－（L^{A1}）$_{0～5}$－Ｃ（＝Ｏ）－Ｎ（R^{d}）－ｂｂであり、
ただし、Ｌは１～５個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０１９】
実施形態５２．実施形態４９～５１のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－１）：



式（Ｌ－１）

の二価基であり、式中、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であり、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣH_2－、－ＣＨR^{L}－、および－Ｃ（R^{L}）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロア

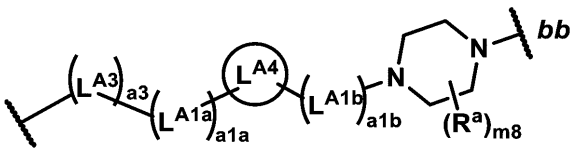
ルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０２０】
実施形態５３．ａ３が１である、実施形態５２に記載の化合物。
【３０２１】
実施形態５４．Ｌ^{A3}が－Ｏ－である、実施形態５２または５３に記載の化合物。
【３０２２】
実施形態５５．ａ３が０である、実施形態５２に記載の化合物。
【３０２３】
実施形態５６．ａ１ａ＋ａ１ｂが、３または４である、実施形態５２～５５のいずれか１つに記載の化合物。
【３０２４】
実施形態５７．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態５２～５５のいずれか１つに記載の化合物。
【３０２５】
実施形態５８．実施形態１～２５または４９のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
－（Ｌ^{A3}）$_{0～1}$－（Ｌ^{A1}）$_{0～5}$－Ｌ^{A4}－（Ｌ^{A1}）$_{0～5}$－Ｌ^{A3}－ｂｂであり、
ただし、Ｌは２～７個のＬ^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０２６】
実施形態５９．実施形態４９または５８に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－２）：



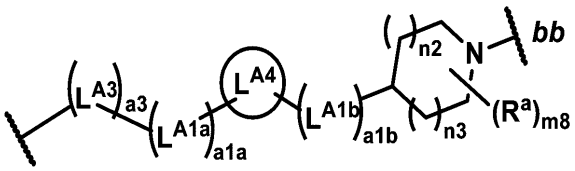
式（Ｌ－２）

の二価基であり、式中、
ａ３ａは、０または１であり、
Ｌ^{A3a}およびＬ^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂが、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、
Ｌ^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０２７】
実施形態６０．ａ３ａが１である、実施形態５９に記載の化合物。

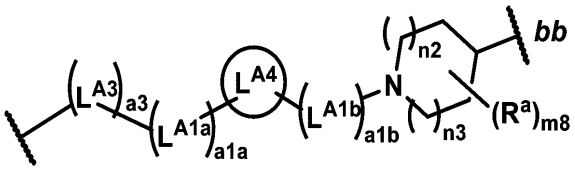
【３０２８】
実施形態６１．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態５９または６０に記載の化合物。
【３０２９】
実施形態６２．L^{A3b}が、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である、実施形態５９～６１のいずれか１つに記載の化合物。
【３０３０】
実施形態６３．L^{A3b}が－Ｏ－である、実施形態５９～６１のいずれか１つに記載の化合物。
【３０３１】
実施形態６４．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２、３または４である、実施形態５９～６３のいずれか１つに記載の化合物。
【３０３２】
実施形態６５．ａ１ａ＋ａ１ｂが、５または６である、実施形態５９～６３のいずれか１つに記載の化合物。
【３０３３】
実施形態６６．実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-bb$であるか、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A3}-L^{A4}-bb$であり、
ただし、Ｌは２～７個のL^{A1}を含有することとし、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０３４】
実施形態６７．実施形態６６に記載の化合物であって、Ｌが、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$（ピペラジニレン）$-bb$であるか、
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-$（ピペラジニレン）$-bb$であるか、または
$-(L^{A3})_{0\sim1}-(L^{A1})_{0\sim5}-L^{A4}-(L^{A1})_{0\sim5}-C(=O)-$（ピペラジニレン）$-bb$であり、
ただし、Ｌは２～５個のL^{A1}を含有することとし、
当該ピペラジニレンおよびピペリジニレンの各々は、それぞれ１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよく
式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３０３５】
実施形態６８．実施形態６６の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－３）、（Ｌ－３ａ）、（Ｌ－３ｂ）、または（Ｌ－４）：



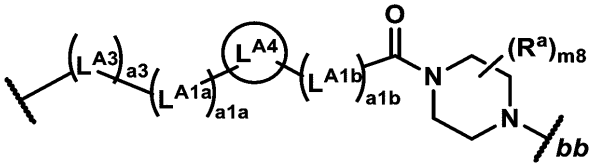
式（Ｌ－３）



式（Ｌ－３ａ）



式（Ｌ－３ｂ）



式（Ｌ－４）

の二価基であり、式中、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ４}は、
ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２であり、
Ｌ^{Ａ４ｂ}は、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい７～１０員二環式窒素含有ヘテロシクリレンであり、ならびに
ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

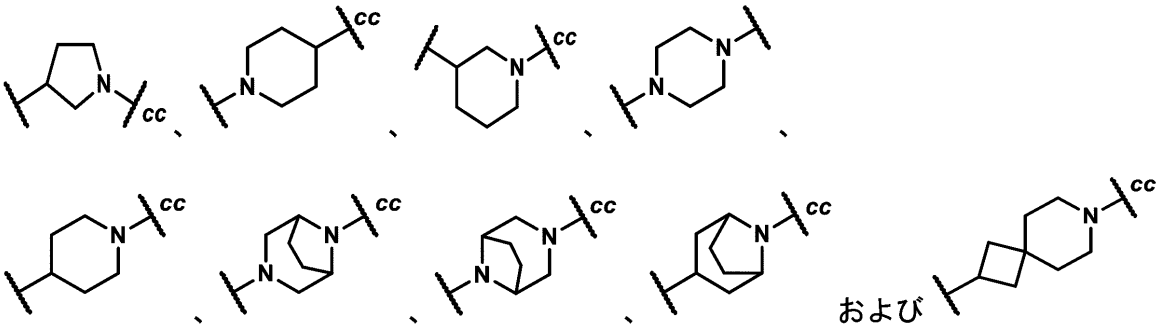
【３０３６】

実施形態６９．ａ３が１である、実施形態６８に記載の化合物。

【３０３７】

実施形態７０．Ｌ^{Ａ３}が－Ｏ－である、実施形態６８または６９に記載の化合物。

【３０３８】
実施形態７１．ａ１ａ＋ａ１ｂが、３または４である、実施形態６８～７０のいずれか１つに記載の化合物。
【３０３９】
実施形態７２．ａ１ａ＋ａ１ｂが２である、実施形態６８～７０のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４０】
実施形態７３．L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、実施形態５２～５７、５９～６５、または６８～７２のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４１】
実施形態７４．実施形態５２～５７、５９～６５、または６８～７２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１つの出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【３０４２】
実施形態７５．実施形態５２～５７、５９～６５、または６８～７２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１つの出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【３０４３】
実施形態７６．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態４９～７５のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４４】
実施形態７７．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員窒素含有ヘテロシクリレンである、実施形態４９～７５のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４５】
実施形態７８．L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい



および

からなる群から選択され、式中、ｃｃが、L^{A1b}への結合点を表す、実施形態４９～７７のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４６】
実施形態７９．L^{A4}上に存在するR^aの各々が、独立して、Ｆであるか、または１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルである、実施形態７７または７８に記載の化合物。
【３０４７】
実施形態８０．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～10}$シクロアルキレンである、実施形態４９～７６のいずれか１つに記載の化合物。
【３０４８】

実施形態８１．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシレンである、実施形態４９～７６または８０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０４９】

実施形態８２．L^{A4}が、１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態４９～７５のいずれか１つに記載の化合物。

【３０５０】

実施形態８３．実施形態４９～７５または８２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}が、

（ａ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンであるか、

（ｂ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，２－フェニレンであるか、または

（ｃ）１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、化合物。

【３０５１】

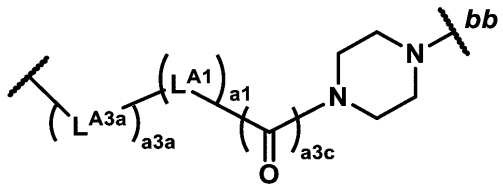
実施形態８４．実施形態１～２５または４５のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、

－（L^{A3}）$_{0～1}$－（L^{A1}）$_{2～9}$－（L^{A3}）$_{0～1}$－（ピペラジニレン）－ｂｂであり、

式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０５２】

実施形態８５．実施形態８４に記載の化合物であって、Ｌが、式（Ｌ－６）：



式（Ｌ－６）

の二価基であり、式中、

L^{A3a}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ３ａは、０または１であり、

ａ１は、２～１１の整数であり、

ａ３ｃは、０または１であり、

ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０５３】

実施形態８６．ａ３ａが１である、実施形態８５に記載の化合物。

【３０５４】

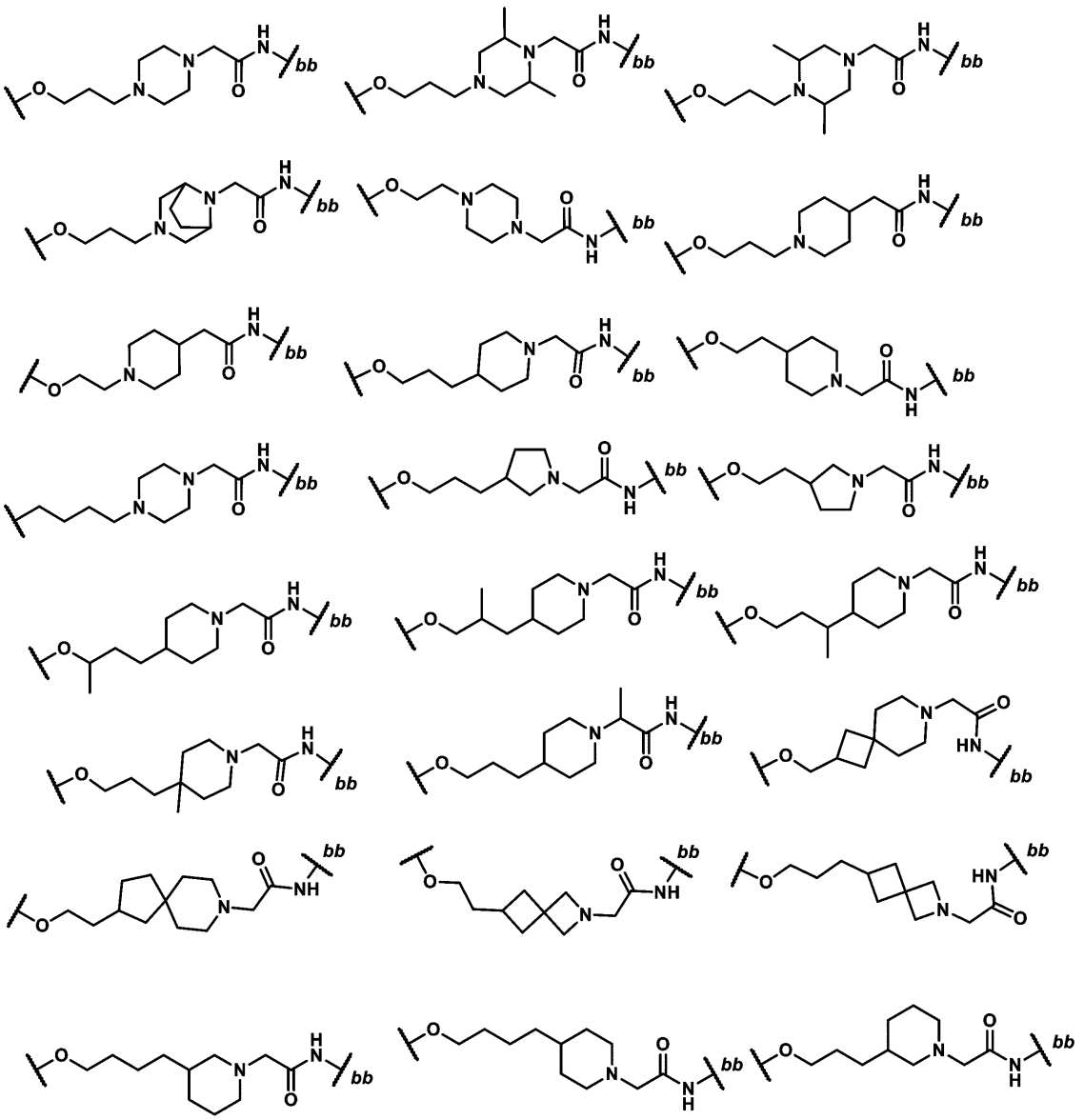
実施形態８７．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態８５または８６に記載の化合物。

【３０５５】

実施形態８８．実施形態８５～８７のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～１個の出現が、－ＣＨR^L－または－Ｃ（R^L）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣＨ$_2$－である、化合物。

【３０５６】

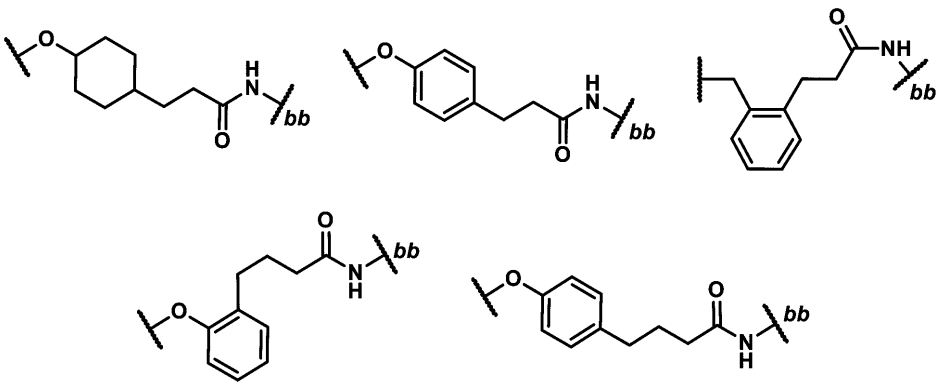
実施形態８９．実施形態１～２５または４９～５２のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０５７】

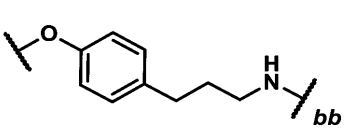
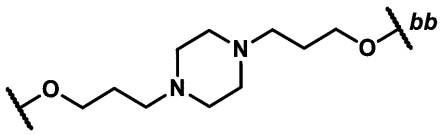
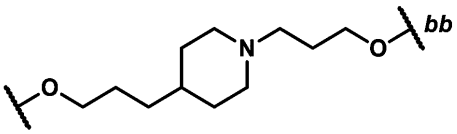
実施形態９０．実施形態１～２５または４９～５２のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０５８】

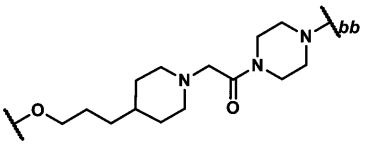
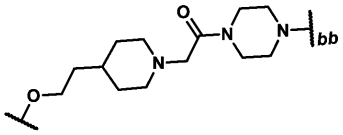
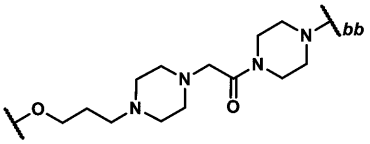
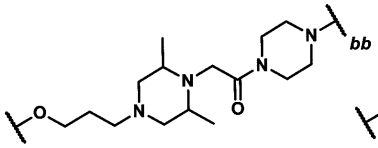
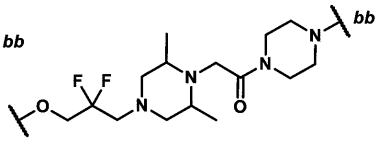
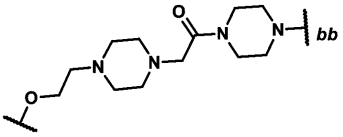
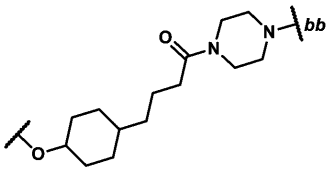
実施形態９１．Ｌが、


、

、または


であり、式中、ｂｂは環Ｃへの結合点を表す、実施形態１～２５、４９、または５８～５９のいずれか１つに記載の化合物。

【３０５９】

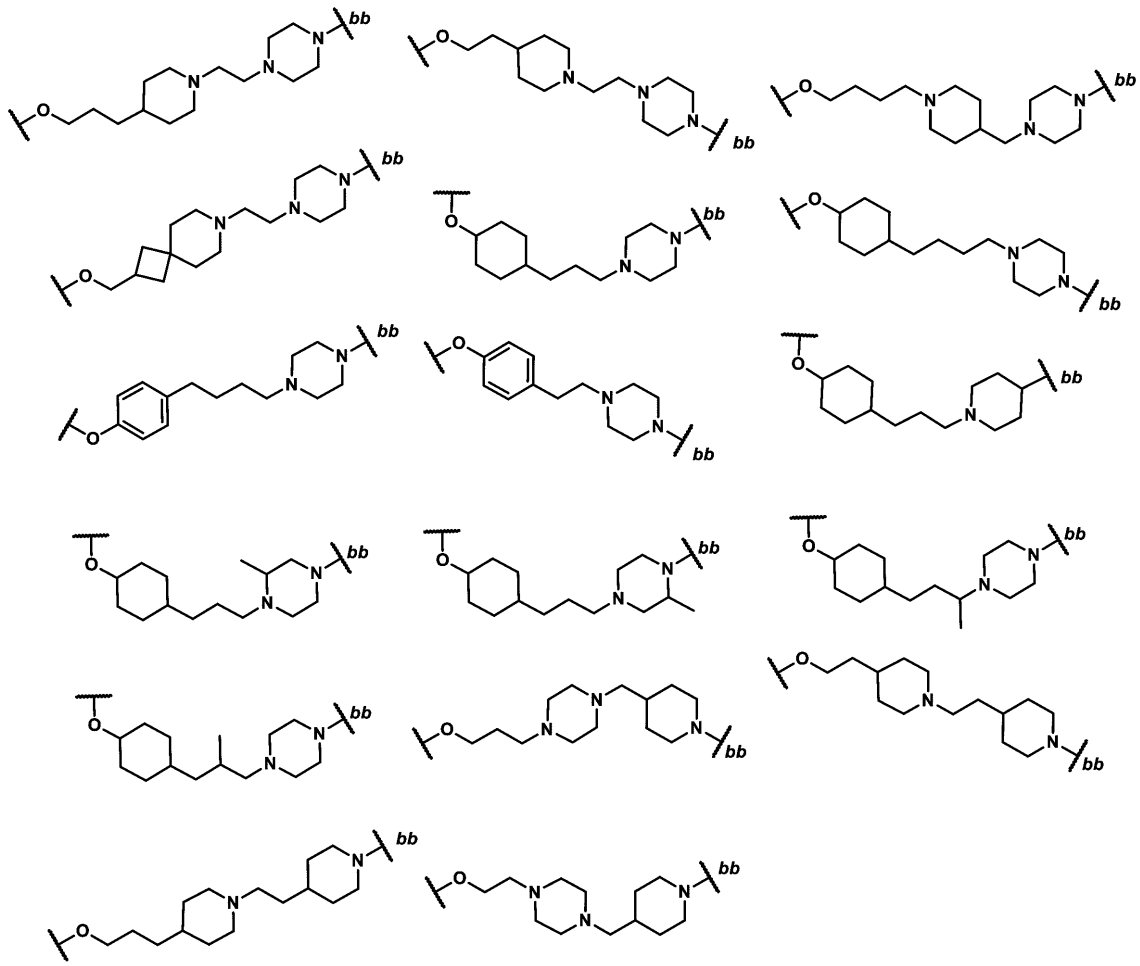
実施形態９２．実施形態１～２５または６６～６８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、

式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０６０】

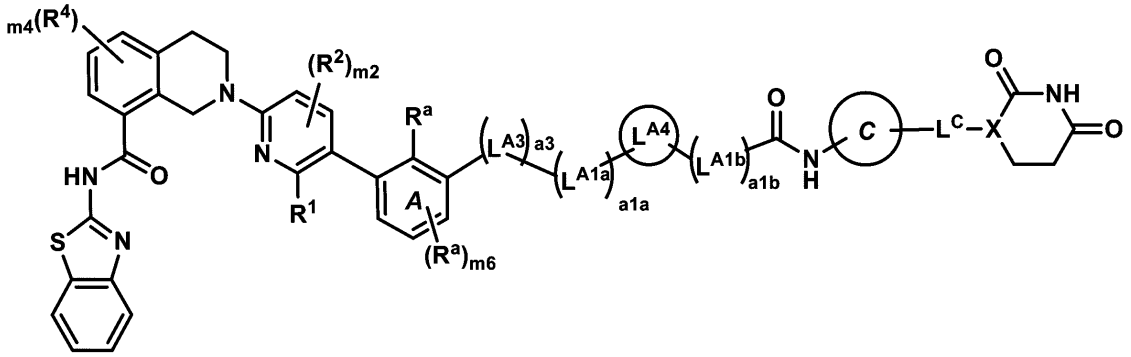
実施形態９３．実施形態１～２５または６６～６８のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂが、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３０６１】

実施形態９４．実施形態１または５２に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ａ）：



式（Ｉ－Ａ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

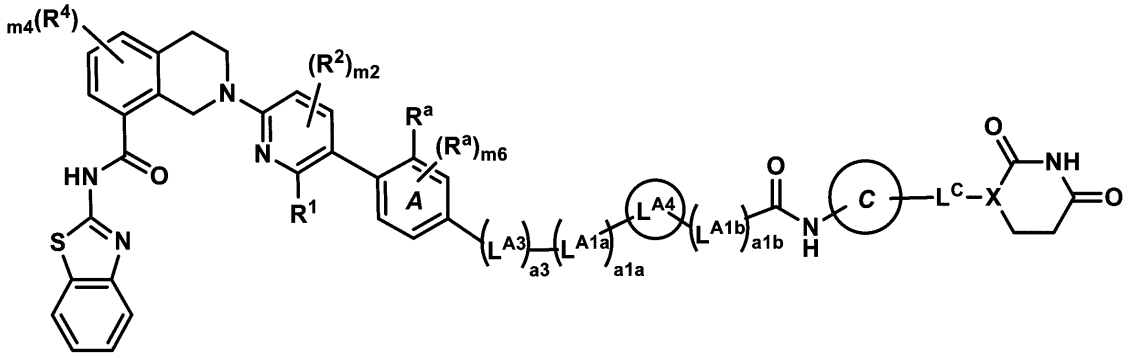
ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

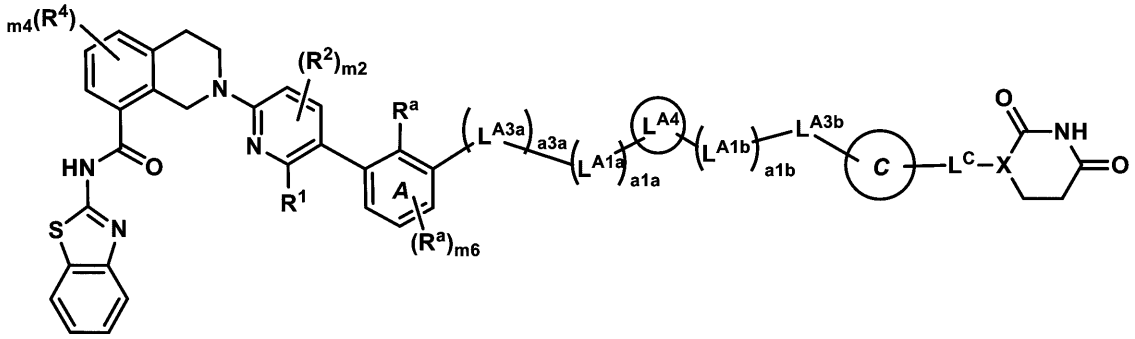
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１

～５であることとし、
　L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
　L^{A4}は、
　ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
　ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
　からなる群から選択される、化合物。
【３０６２】
　実施形態９５．実施形態１または５２に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｂ）：

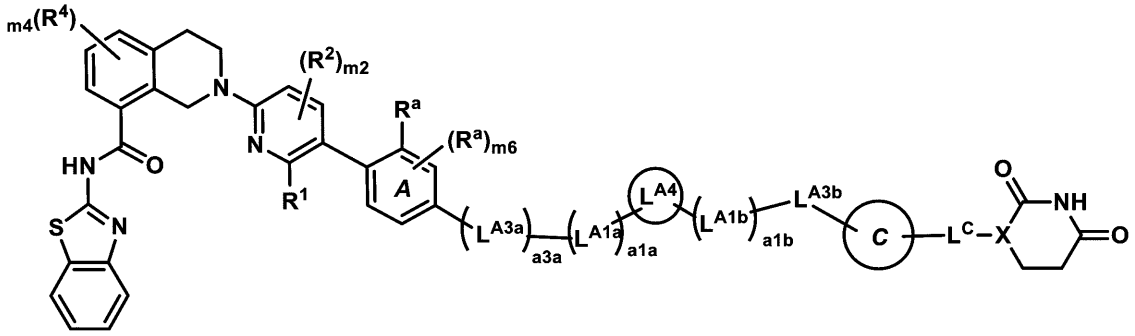


式（Ｉ－Ｂ）

　の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
　ｍ６は、０または１であり、
　ａ３は、０または１であり、
　L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
　ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、
　L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
　L^{A4}は、
　ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
　ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
　からなる群から選択される、化合物。
【３０６３】
　実施形態９６．ａ３が１である、実施形態９４または９５に記載の化合物。
【３０６４】
　実施形態９７．L^{A3}が－Ｏ－である、実施形態９４～９６のいずれか１つに記載の化合物。
【３０６５】
　実施形態９８．ａ３が０である、実施形態９４または９５に記載の化合物。
【３０６６】
　実施形態９９．実施形態１または５９に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｃ）または（Ｉ－Ｄ）：



式（Ｉ－Ｃ）



式（Ｉ－Ｄ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３ａは、０または１であり、
L^{A3a}およびL^{A3b}は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－、からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～７であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。

【３０６７】
実施形態１００．式（Ｉ－Ｃ）の化合物である、実施形態９９に記載の化合物。

【３０６８】
実施形態１０１．L^{A3b}が、－Ｎ（Ｈ）－または－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－である、実施形態９９または１００に記載の化合物。

【３０６９】
実施形態１０２．ａ３ａが１である、実施形態９９～１０１のいずれか１つに記載の化合物。

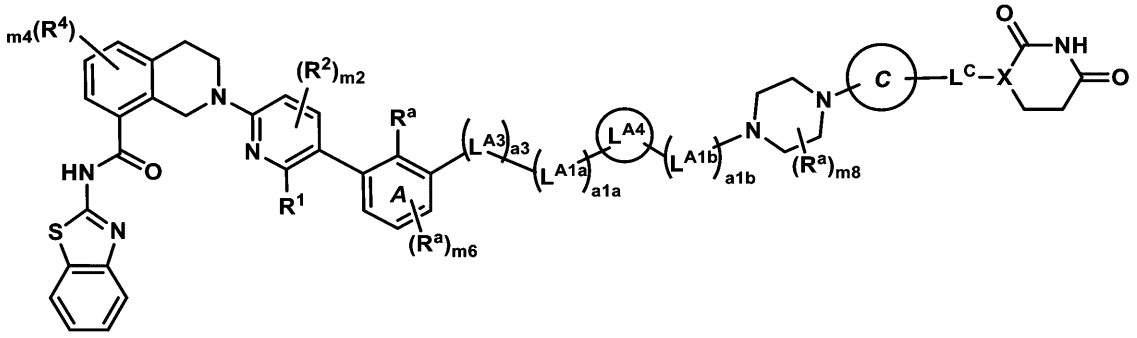
【３０７０】
実施形態１０３．L^{A3a}が－Ｏ－である、実施形態９９～１０２のいずれか１つに記載の化合物。

【３０７１】
実施形態１０４．ａ３ａが０である、実施形態９９～１０１のいずれか１つに記載の化

合物。

【３０７２】

実施形態１０５．実施形態１または６８の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が、式（Ｉ－Ｅ）：



式（Ｉ－Ｅ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

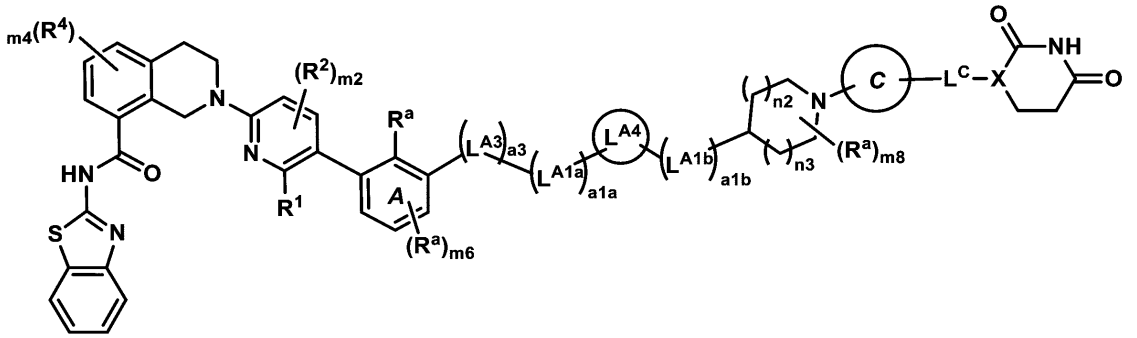
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７３】

実施形態１０６．実施形態１または６８に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｅａ）：



式（Ｉ－Ｅａ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

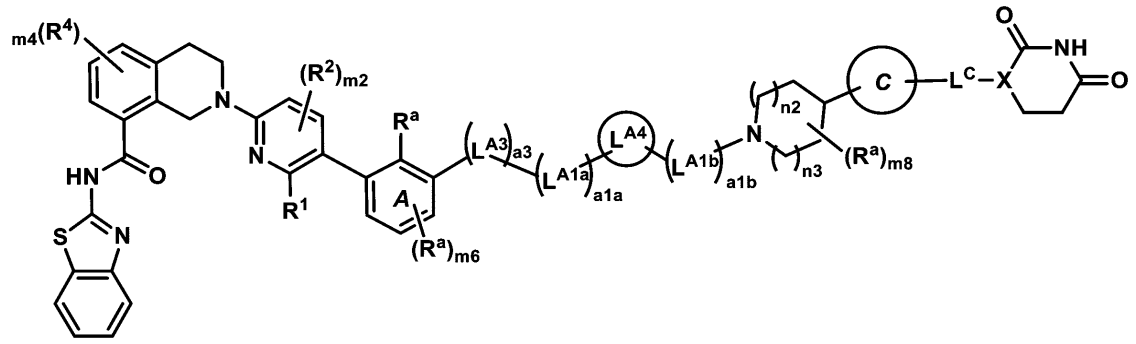
ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７４】

実施形態１０７．実施形態１または６８に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｅｂ）：

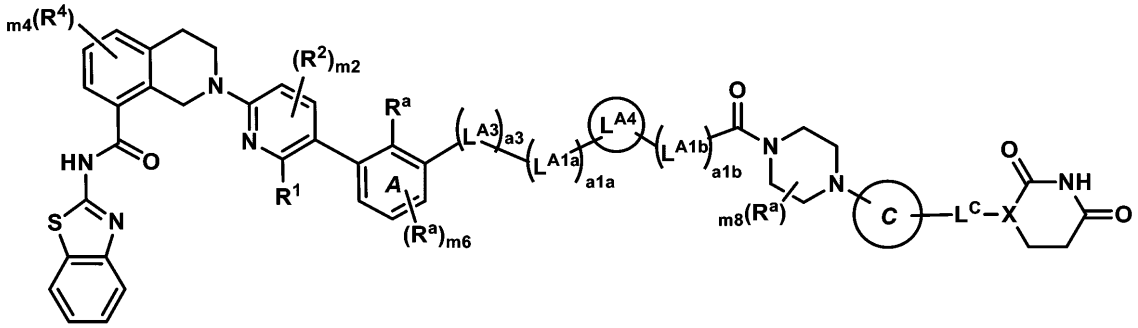


式（Ｉ－Ｅｂ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、
ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７５】

実施形態１０８．実施形態１または６８に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｆ）：

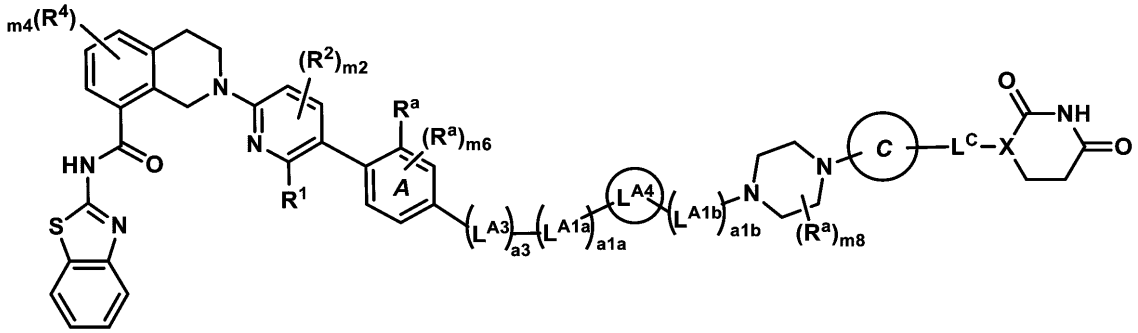


式（Ｉ－Ｆ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７６】

実施形態１０９．実施形態１または６８に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｇ）：



式（Ｉ－Ｇ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

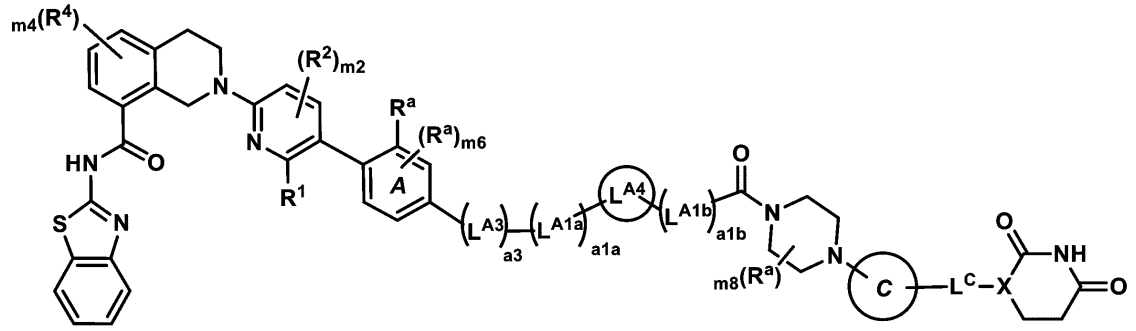
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７７】

実施形態１１０．実施形態１または６８に記載の化合物であって、式（Ｉ）の化合物が式（Ｉ－Ｈ）：



式(I－H)

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

【３０７８】

実施形態１１１．ａ１ａ＋ａ１ｂが３である、実施形態９４～１１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０７９】

実施形態１１２．ａ１ａ＋ａ１ｂが４である、実施形態９４～１１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８０】

実施形態１１３．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態９４～１１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８１】

実施形態１１４．L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、実施形態９４～１１３のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８２】

実施形態１１５．実施形態９４～１１３のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１個の出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、化合物。

【３０８３】

実施形態１１６．実施形態９４～１１３のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１個の出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－CH_2－である、化合物。

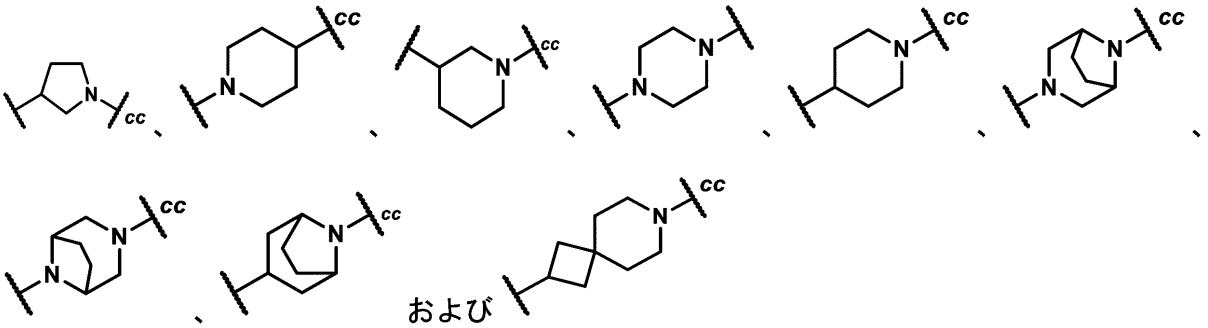
【３０８４】

実施形態１１７．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態９４～１１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８５】

実施形態１１８．L^{A4}が、

各々が１個以上の環炭素原子において１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい



からなる群から選択され、式中、ｃｃが、L^{A1b}への結合点を表す、実施形態９４～１１７のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８６】

実施形態１１９．L^{A4}上に存在するR^aの各々が、独立して、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルである、実施形態９４～１１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８７】

実施形態１２０．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～10}$シクロアルキレンである、実施形態９４～１１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８８】

実施形態１２１．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシレンである、実施形態９４～１１６または１２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０８９】

実施形態１２２．L^{A4}がフェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、これらの各々が１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、実施形態９４～１１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９０】

実施形態１２３．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、実施形態９４～１１６または１２２のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９１】

実施形態１２４．L^{A4}が、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンであり、こ

れらの各々が１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよい、実施形態９４～１１６または１２２のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９２】

実施形態１２５．ｍ６が０である、実施形態９４～１２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９３】

実施形態１２６．環Ａ上に存在するＲ^{a}が、１～３～Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態９４～１２５のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９４】

実施形態１２７．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態９４～１２６のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９５】

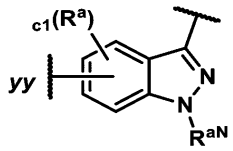
実施形態１２８．ｍ２が０である、実施形態９４～１２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９６】

実施形態１２９．ｍ４が０である、実施形態９４～１２８のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９７】

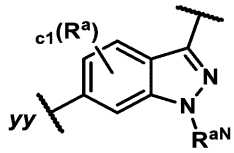
実施形態１３０．環Ｃが



である、実施形態９４～１２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９８】

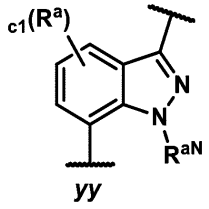
実施形態１３１．環Ｃが



である、実施形態９４～１３０のいずれか１つに記載の化合物。

【３０９９】

実施形態１３２．環Ｃが



である、実施形態９４～１３０のいずれか１つに記載の化合物。

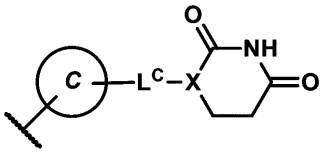
【３１００】

実施形態１３３．Ｒ^{aN}が、Ｃ$_{1～3}$アルキルである、実施形態９４～１３２のいずれか１つに記載の化合物。

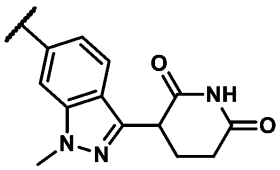
【３１０１】

実施形態１３４．Ｒ^{aN}がメチルである、実施形態９４～１３３のいずれか１つに記載の化合物。

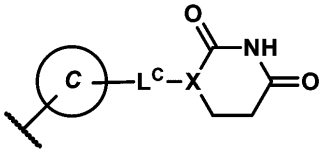
【３１０２】
実施形態１３５．ｃ１が０である、実施形態９４～１３４のいずれか１つに記載の化合物。
【３１０３】
実施形態１３６．L^Cが結合である、実施形態９４～１３５のいずれか１つに記載の化合物。
【３１０４】
実施形態１３７．ＸがＣＨである、実施形態９４～１３６のいずれか１つに記載の化合物。
【３１０５】
実施形態１３８．当該



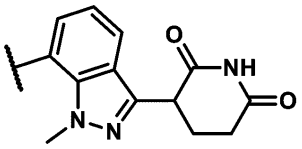
部分が



である、実施形態９４～１２９のいずれか１つに記載の化合物。
【３１０６】
実施形態１３９．当該



部分が



である、実施形態９４～１２９のいずれか１つに記載の化合物。
【３１０７】
実施形態１４０．表Ｃ１に示された１０１、１０２、１０３、１０４、１０５、１０６、１０７、１０８、１０９、１１０、１１１、１１２、１１３、１１４、１１５、１１６、１１６ａ、１１７、１１７ａ、１１８、１１９、１２０、１２１、１２２、１２３、１２４、１２４ａ、１２５、１２５ａ、１２６、１２７、１２８、１２９、１３０、１３１、１３１ａ、１３２、１３３、１３４、１３５、１３６、１３７、１３８、１３８ａ、１３８ｂ、１３９、１４０、１４１、１４２、１４３、１４４、１４５、１４６、１４６ａ、１４６ｂ、１４７、１４７ａ、１４７ｂ、１４８、１４８ａ、１４８ｂ、１４９、１５０、１５１、１５２、１５３、１５４、１５４ａ、１５５、１５６、１５７、１５８、１５９、１５９ａ、１６０、１６０ａ、１６０ｂ、１６１、１６１ａ、１６２、１６２ａ、

１６２ｂ、１６３、１６４、１６４ａ、１６４ｂ、１６５、１６６、１６７、１６７ａ、１６７ｂ、１６８、１６８ａ、１６９、１６９ａ、１６９ｂ、１７０、１７１、１７１ａ、１７２、１７３、１７３ａ、１７３ｂ、１７４、１７４ａ、１７４ｂ、１７５、１７６、１７６ａ、１７７、１７７ａ、１７８、１７９、１７９ａ、１８０、１８０ａ、１８０ｂ、１８１、１８２、１８２ａ、１８３、１８３ａ、１８４、１８５、１８５ａ、１８６、１８６ａ、１８７、１８７ａ、１８７ｂ、１８８、１８９、１９０、１９１、１９２、１９３、１９３ａ、１９３ｂ、１９４、１９５、１９６、１９７、１９７ａ、１９７ｂ、１９８、１９９、２００、２０１、２０２、２０２ａ、２０２ｂ、２０３、２０４、２０４ａ、２０５、２０６、２０７、２０７ａ、２０７ｂ、２０８、２０９、２０９ａ、２１０、２１０ａ、２１１、２１１ａ、２１２、２１２ａ、２１３、２１４、２１４ａ、２１５、２１５ａ、２１６、２１６ａ、２１６ｂ、２１７、２１８、２１８ａ、２１９、２１９ａ、２１９ｂ、２２０、２２１、２２２、２２３、２２４、２２４ａ、２２４ｂ、２２５、２２６、２２７、２２７ａ、２２８、２２９、２３０、２３１、２３１ａ、２３１ｂ、２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７１ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１，２９２，２９３，２９３ａ，２９４，２９５，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０２，３０３，３０４，３０５，３０６，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３０９，３１０，３１０ａ，３１０ｂ，３１１，３１１ａ，３１２，３１３，３１４，３１６，３１６ａ，３１７，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２６，３２６ａ，３２７，３２７ａ，３２８，３２８ａ，３２９，３２９ａ，３３０，３３０ａ，３３１，３３１ａ，３３１ｂ，３３２，３３２ａ，３３２ｂ，３３３，３３３ａ，３３４，３３４ａ，３３５，３３５ａ，３３６，３３６ａ，３３７，３３７ａ，３３８，３３８ａ，３３９，３３９ａ，３４０，３４０ａ，３４１，３４１ａ，３４２，３４２ａ，３４３，３４３ａ，３４３ｂ，３４３ｃ，３４３ｄ，３４４，３４４ａ，３４４ｂ，３４４ｃ，３４４ｄ，３４５，３４５ａ，３４６，３４６ａ，３４６ｂ，３４７，３４７ａ，３４７ｂ，３４９，３４９ａ，３４９ｂ，３５０，３５０ａ，３５１，３５１ａ，３５１ｂ，３５２，３５２ａ，および３５２ｂからなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩、ただし、該化合物は実施例Ｂ１に記載の条件下でY_{min}（６時間）≧７０％および／またはY_{min}（２４時間）≧７０％を示さないこととする。

【３１０８】

実施形態１４１．実施形態１～１４０のいずれか１つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む医薬組成物。

【３１０９】

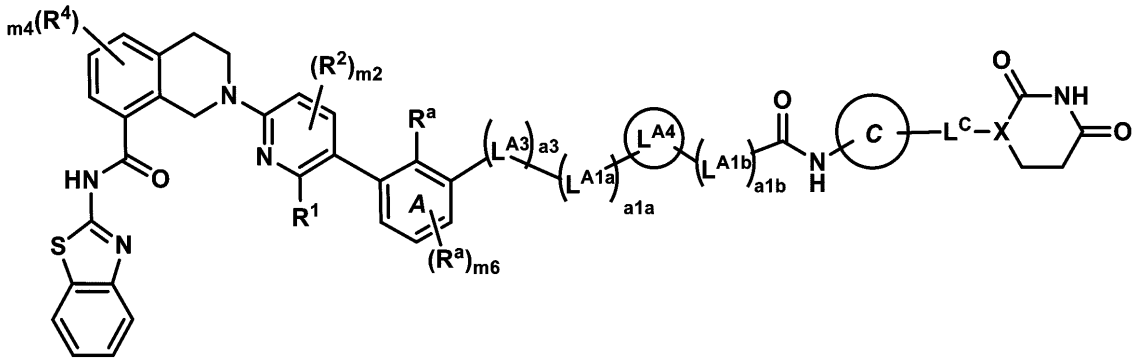
実施形態１４２．実施形態１～１４０のいずれか１つの化合物またはその薬学的に許容される塩と非共有結合したＢＣＬ－X_Lタンパク質。

【３１１０】

実施形態１４３．ＢＣＬ－X_Lタンパク質、実施形態１～１４０のいずれか１つの化合

物、またはその薬学的に許容される塩、およびＣＲＢＮタンパク質を含む三元複合体。
【３１１１】
実施形態１４４．その必要がある対象においてがんを治療するための方法であって、対象に、治療的に有効な量の、実施形態１～１４０のいずれか１つに記載の化合物、もしくはそれらの薬学的に許容される塩、または実施形態１４１に記載の医薬組成物を投与することを含む、方法。
【３１１２】
実施形態１４５．更なる治療または治療薬を投与することを更に含む、実施形態１４４に記載の方法。
【３１１３】
実施形態１４６．更なる治療または治療薬が、ＡＬＫ阻害剤、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＣＲ－Ａｂｌ阻害剤、ＢＲａｆ阻害剤、ＣＤＫ２阻害剤、ＣＤＫ４／６阻害剤、ＣＤＫ７阻害剤、ＣＤＫ９阻害剤、ＥＧＦＲ阻害剤、抗ＥＧＦＲ抗体、ＥＲＫ阻害剤、ＦＧＦＲ１阻害剤、ＦＧＦＲ２阻害剤、ＦＧＦＲ３阻害剤、ＦＧＦＲ４阻害剤、ＨＥＲ２阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤、ＫＲａｓ阻害剤、ＭＥＫ阻害剤、ＭＥＴ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、ＴＯＲＣ１／２阻害剤、化学療法、放射線療法、またはそれらの組合せである、実施形態１４５に記載の方法。
【３１１４】
実施形態１４７．更なる治療または治療薬がＪＡＫ２阻害剤である、実施形態１４６に記載の方法。
【３１１５】
実施形態１４８．ＪＡＫ２阻害剤が、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）またはそれらの組合せである、実施形態１４７に記載の方法。
【３１１６】
実施形態１４９．がんが、乳がん、結腸直腸がん、胆管がん、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍、膵臓がん、膀胱がん、腎臓がん、子宮頸がん、卵巣がん、子宮がん、頭頸部がん、血液がん、肺がん、皮膚がん、またはそれらの組合せである、実施形態１４４～１４８のいずれか１つの方法。
【３１１７】
実施形態１５０．血液がんが、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、またはそれらの組合せである、実施形態１４９に記載の方法。
【３１１８】
実施形態１５１．血液がんが、本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、またはそれらの組合せである、実施形態１５０に記載の方法。
【３１１９】
実施形態１５２．骨髄線維症が原発性骨髄線維症である、実施形態１５１に記載の方法。
【３１２０】
実施形態１５３．骨髄線維症が本態性血小板血症後骨髄線維症である、実施形態１５１に記載の方法。
【３１２１】
実施形態１５４．骨髄線維症が真性赤血球増加症後骨髄線維症である、実施形態１５１に記載の方法。
【３１２２】
実施形態１５５．血液がんがＪＡＫ２変異（例えば、ＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ）を有する、実施形態１５１～１５４のいずれか１つの方法。

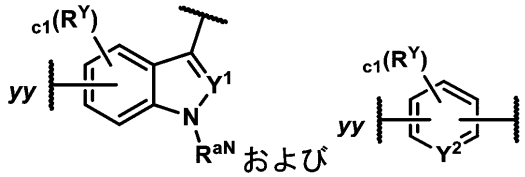
【３１２３】
実施形態１５６．ＡＬＬがＴ－ＡＬＬである、実施形態１５０に記載の方法。
【３１２４】
実施形態１５７．ＡＭＬがＭ６－ＡＭＬである、実施形態１５０の方法。
【３１２５】
実施形態１５８．ＡＭＬがＭ７－ＡＭＬである、実施形態１５０の方法。
【３１２６】
実施形態１５９．哺乳動物細胞においてＢＣＬ－X_Lタンパク質の分解を誘導するための方法であって、当該哺乳動物細胞を有効量の実施形態１～１４０のいずれか１つの化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む方法。
【３１２７】
実施形態１６０．接触させることが、インビボで起こる、実施形態１５９に記載の方法。
【３１２８】
実施形態１６１．接触させることが、インビトロで起こる、実施形態１５９に記載の方法。
【３１２９】
実施形態１６２．哺乳動物細胞が、哺乳動物がん細胞である、実施形態１５９～１６１のいずれか１つに記載の方法。
【３１３０】
例示的な式（Ｉ－Ａ）の実施形態
実施形態１．式（Ｉ－Ａ）の化合物：



式（Ｉ－Ａ）

またはそれらの薬学的に許容される塩であって、式中、
R^1は、
（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、
（ｂ）Ｃ（Ｏ）NR^dR^eと、
（ｃ）Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルであって、当該$C_{1\sim6}$アルキルが、１～３個のR^cで任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルと
からなる群から選択され、
R^2およびR^4の各々は、ハロ、ＣＮ、$C_{1\sim3}$アルキル、$C_{1\sim3}$ハロアルキル、$C_{1\sim3}$アルコキシ、$C_{1\sim3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびNR^dR^eからなる群から独立して選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ４は、０、１、２、または３であり、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から

選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－からなる群から選択され、ならびに
Ｌ^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
式中、各Ｒ^{L}は、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_2$と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_2$と、～Ｒ^{b}と、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルと、からなる群から選択され、
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
Ｒ^{Y}の各々は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は、独立して、Ｎ、ＣＨまたはＣＲ^{Y}であり、
ｙｙは、Ｌとの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、ＣまたはＮであり、

は単結合または二重結合であり、
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_2$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、
Ｒ^{a}の各々は、
（ａ）ハロ、
（ｂ）シアノ、
（ｃ）－ＯＨ、
（ｄ）オキソ、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニルまたはＣ$_{2～6}$アルキニル
からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{b}の各々は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
ｂの各々は、独立して、１、２または３であり、
－Ｌ^{b}の各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
Ｒ^{b1}の各々は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
Ｒ^{c}の各々は、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
各Ｒ^{d}およびＲ^{e}は、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルと、からなる群から選択され、
Ｒ^{f}の各々は、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
Ｒ^{g}の各々は、Ｒ^{h}と、Ｃ$_{1～3}$アルキルと、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキルとからなる群から独立して選択され、
Ｒ^{h}の各々は、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）と、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$と、からなる群から選択される、化合物またはそれらの薬学的に許容される塩。

【３１３１】
実施形態２．ａ１ａ＋ａ１ｂが２～５である、実施形態１に記載の化合物。
【３１３２】
実施形態３．ａ１ａ＋ａ１ｂが３である、実施形態１または２に記載の化合物。
【３１３３】
実施形態４．ａ１ａ＋ａ１ｂが４である、実施形態１または２に記載の化合物。
【３１３４】
実施形態５．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態１または２に記載の化合物。
【３１３５】
実施形態６．ａ３が１である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物。
【３１３６】
実施形態７．Ｌ^{A3}が－Ｏ－である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物。
【３１３７】
実施形態８．ａ３が０である、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物。
【３１３８】
実施形態９．Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}の各出現が、－ＣＨ$_{2}$－である、実施形態１～８

のいずれか１つに記載の化合物。

【３１３９】

実施形態１０．実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１個の出現が、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－ＣH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－ＣH_2－である、化合物。

【３１４０】

実施形態１１．実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１個の出現が、－ＣＨＲ^{L}－または－Ｃ（Ｒ^{L}）$_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－ＣH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－ＣH_2－である、化合物。

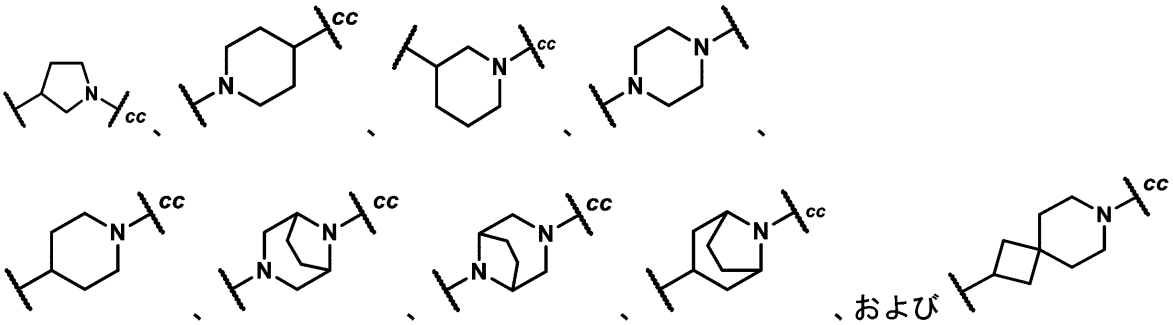
【３１４１】

実施形態１２．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４２】

実施形態１３．実施形態１～１２のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}が、

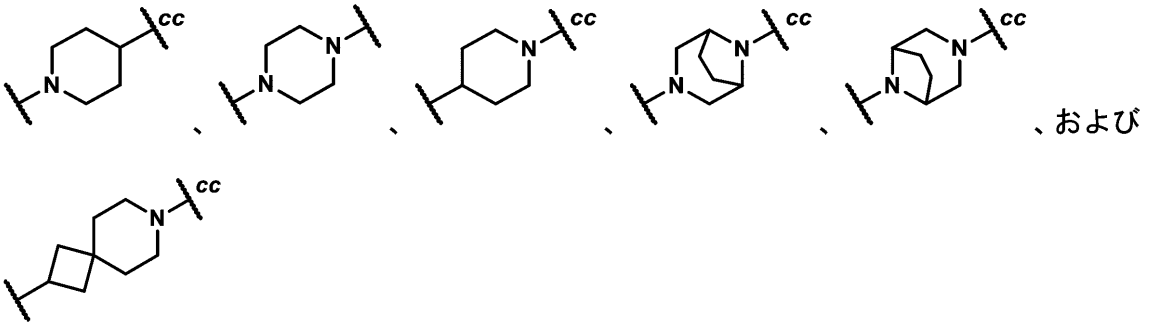
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい


、および

からなる群から選択され、式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表し、または

L^{A4}が、

１個以上の環炭素原子において１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい


、および

からなる群から選択され、式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す、化合物。

【３１４３】

実施形態１４．L^{A4}上に存在するR^{a}の各々が、独立して、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１２または１３に記載の化合物。

【３１４４】

実施形態１５．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～10}$シクロアルキレンである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４５】

実施形態１６．L^{A4}が、１～３個のR^{a}で任意選択的に置換されていてもよい１，４

－シクロヘキシレンである、実施形態１～１１または１５のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４６】

実施形態１７．L^{A4}が、１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンである、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４７】

実施形態１８．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、実施形態１～１１または１７のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４８】

実施形態１９．L^{A4}が、１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンである、実施形態１～１１または１７のいずれか１つに記載の化合物。

【３１４９】

実施形態２０．ｍ６が０である、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５０】

実施形態２１．環Ａ上に存在するR^aが、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５１】

実施形態２２．R^1がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５２】

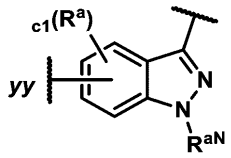
実施形態２３．ｍ２が０である、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５３】

実施形態２４．ｍ４が０である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５４】

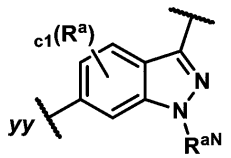
実施形態２５．環Ｃが



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５５】

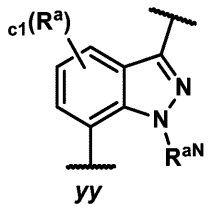
実施形態２６．環Ｃが



である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５６】

実施形態２７．環Ｃが



yy

である、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５７】

実施形態２８．R^{aN}が$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５８】

実施形態２９．R^{aN}がメチルである、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。

【３１５９】

実施形態３０．ｃ１が０である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６０】

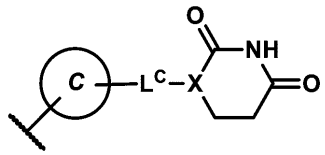
実施形態３１．L^{C}が結合である、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６１】

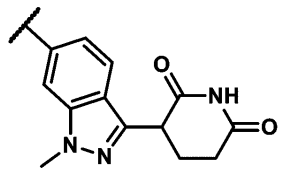
実施形態３２．ＸがＣＨである、実施形態１～３１のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６２】

実施形態３３．



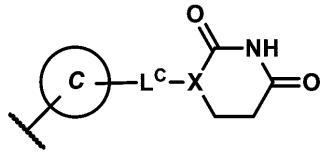
部分が



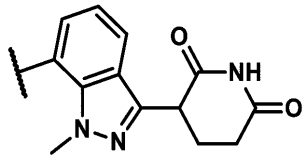
である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６３】

実施形態３４．



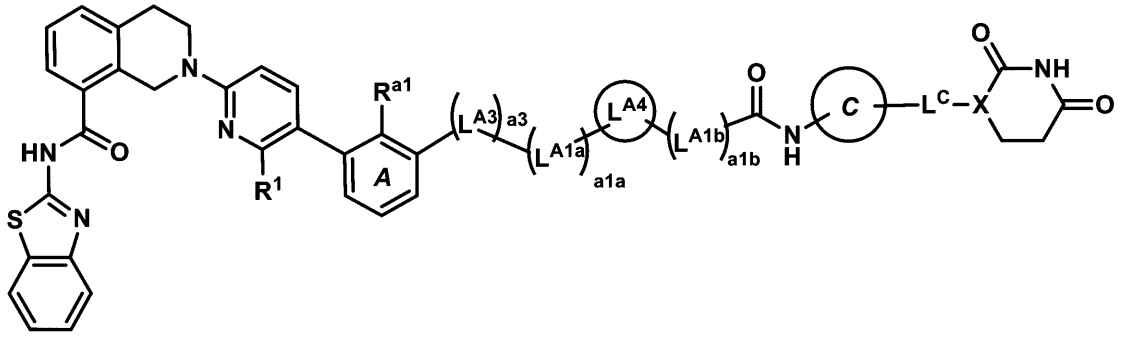
部分が



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６４】

実施形態３５．実施形態１に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ａ）の化合物が、式（Ｉ－Ａ－１）：



式（Ｉ－Ａ－１）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、

R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは独立して０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

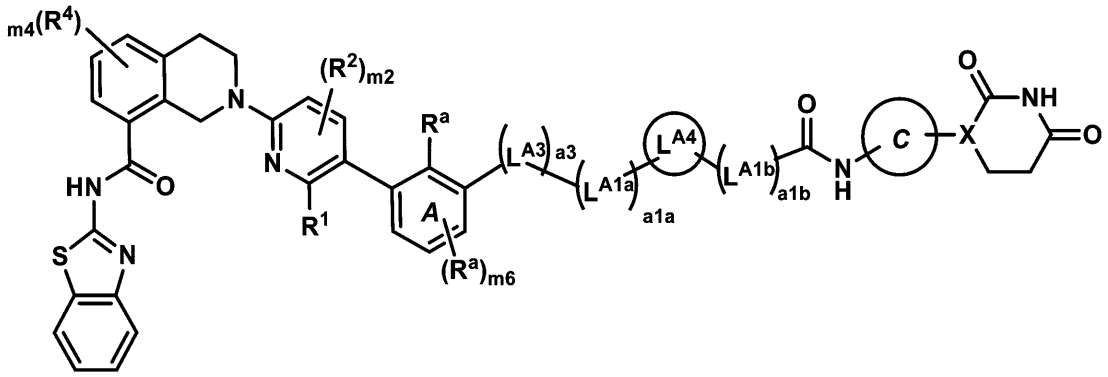
ｃ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｄ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択される、化合物。

【３１６５】

実施形態３６．実施形態１の化合物であって、式（Ｉ－Ａ）の化合物が、式（Ｉ－Ａ－２）：

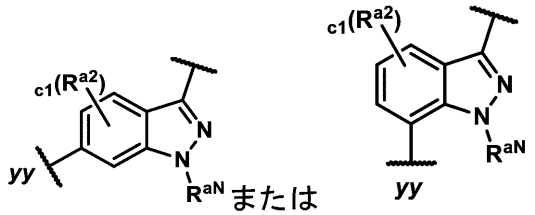


式（Ｉ－Ａ－２）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

ｍ６は、０または１であり、

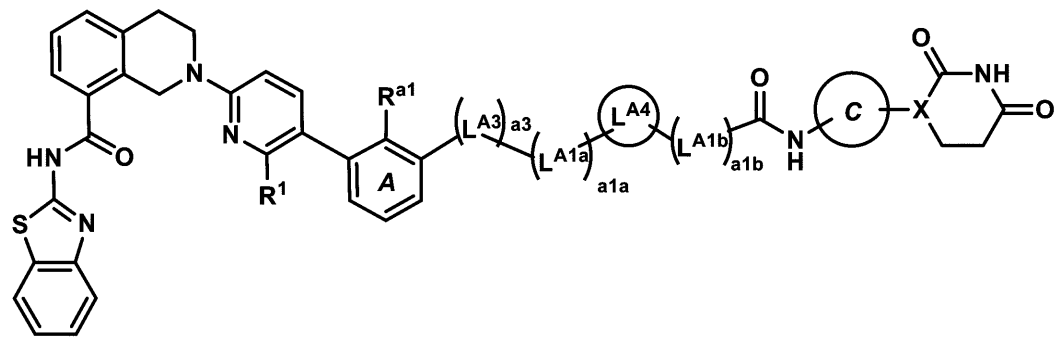
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－ＣＨR^L－、および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
環Ｃは、



であり、式中ｃ１は、０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、～Ｆ）と、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルと、からなる群から選択され、R^{aN}は、$C_{1\sim3}$アルキルである、化合物。

【３１６６】

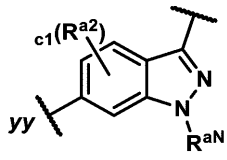
実施形態３７．実施形態１、３５または３６のいずれか１つに記載の化合物であって、式（Ｉ－Ａ）、式（Ｉ－Ａ－１）、または式（Ｉ－Ａ－２）の化合物が、式（Ｉ－Ａ－３）：

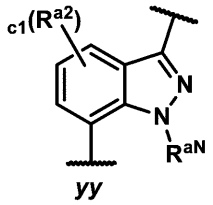


式(Ｉ－Ａ－３)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）Ｏ$C_{1\sim6}$アルキルであり、
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは１～５（例えば、２～５）であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、－CH_2－、－ＣＨR^L－および－Ｃ（R^L）$_2$－からなる群から独立して選択され、

L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
環Ｃは



または


であり、式中：ｃ１は、０または１であり、R^{a2}は、ハロ（例えば、～Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、R^{aN}は、$C_{1～3}$アルキルである、化合物。

【３１６７】

実施形態３８．R^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態３６または３７のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６８】

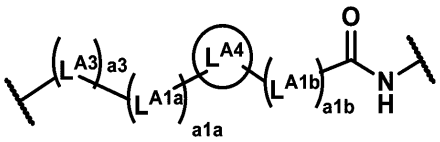
実施形態３９．ｃ１が０である、実施形態３５～３８のいずれか１つに記載の化合物。

【３１６９】

実施形態４０．ａ１ａ＋ａ１ｂが２～５である、実施形態３５～３９のいずれか１つに記載の化合物。

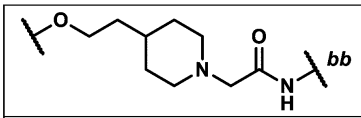
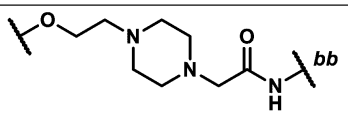
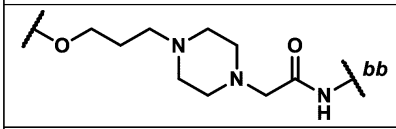
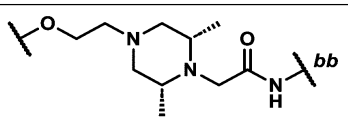
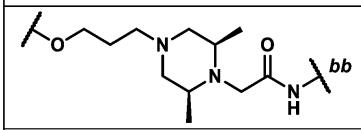
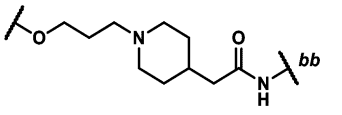
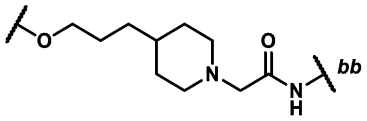
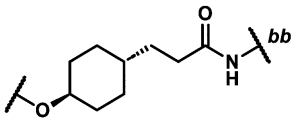
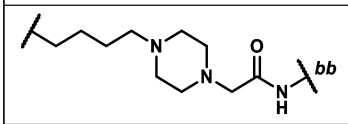
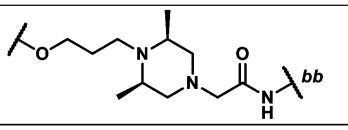
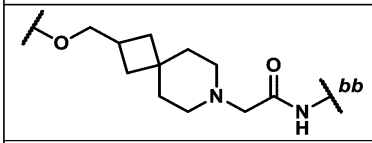
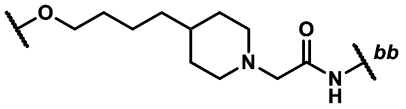
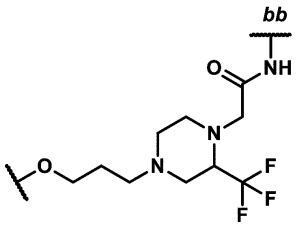
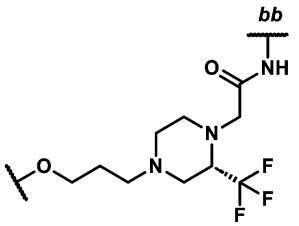
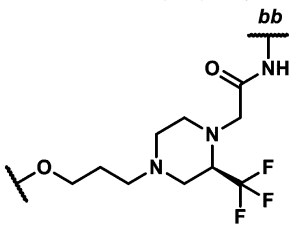
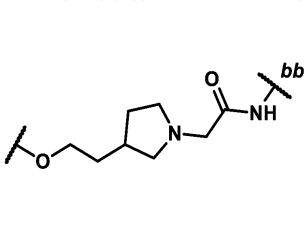
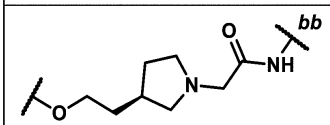
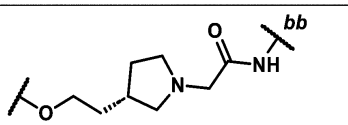
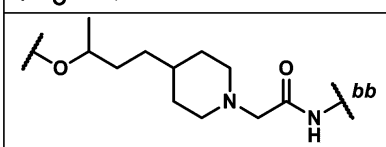
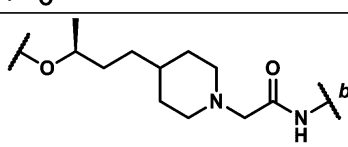
【３１７０】

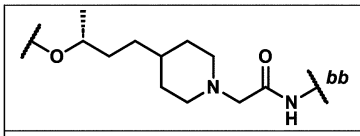
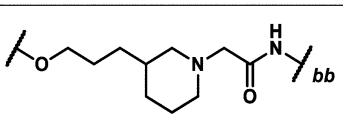
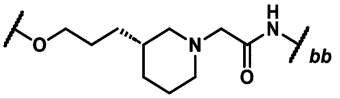
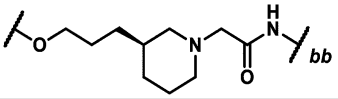
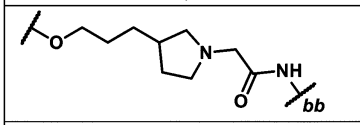
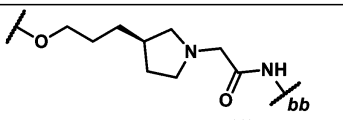
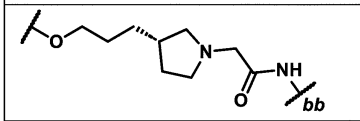
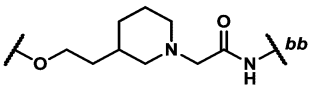
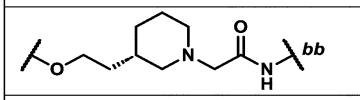
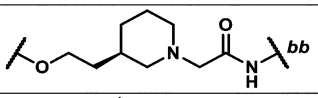
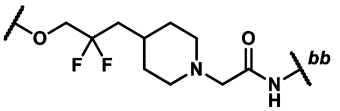
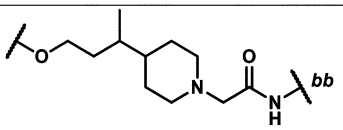
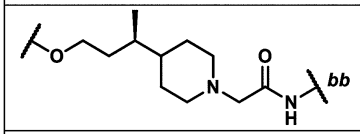
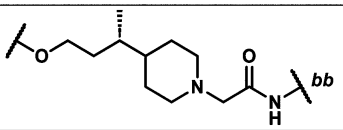
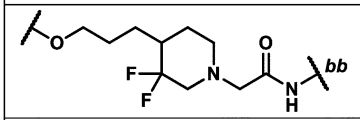
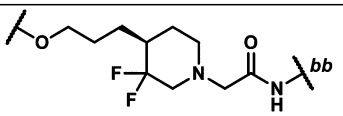
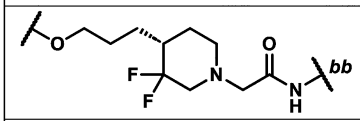
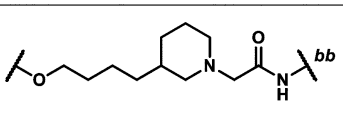
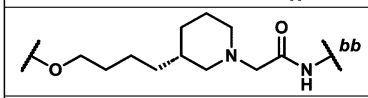
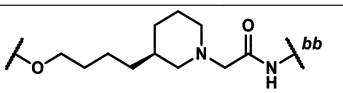
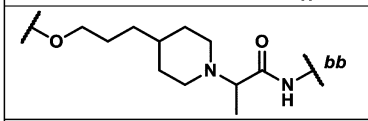
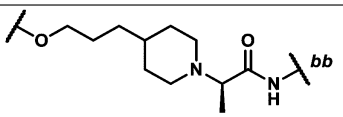
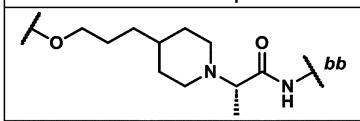
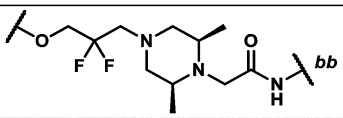
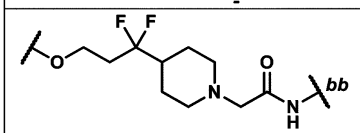
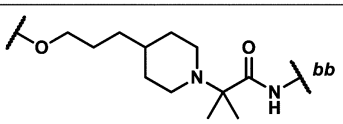
実施形態４１．実施形態１または３５～４０のいずれか１つに記載の化合物であって、

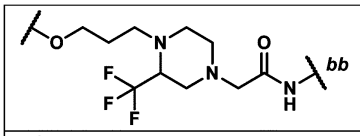
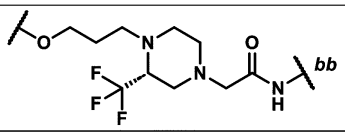
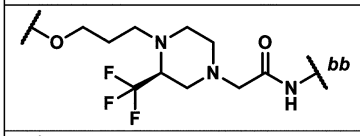
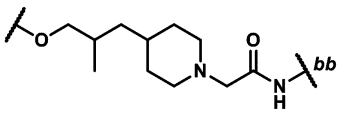
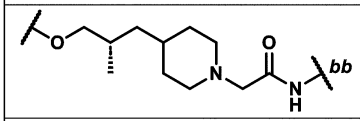
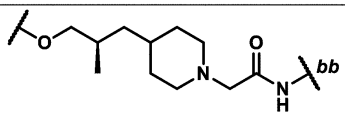
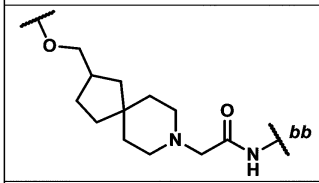
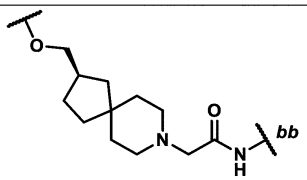
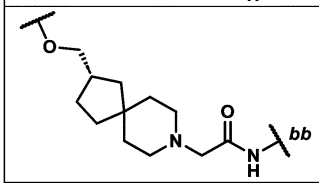
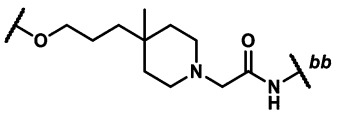
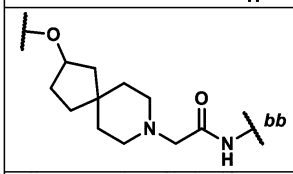
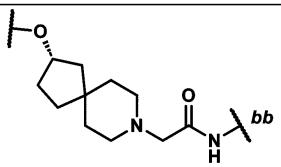
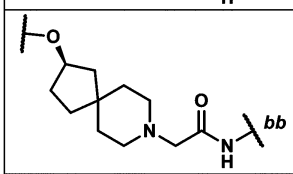
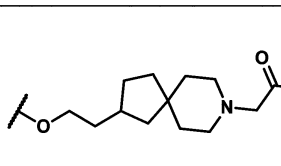
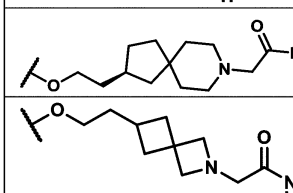
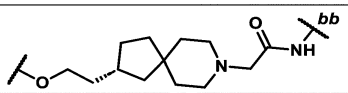
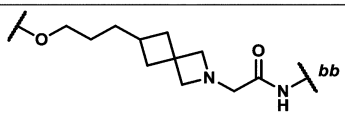
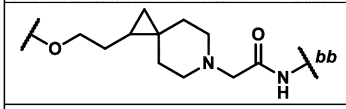
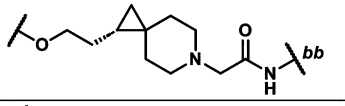
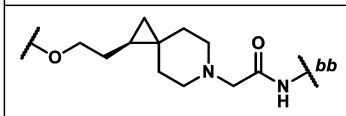
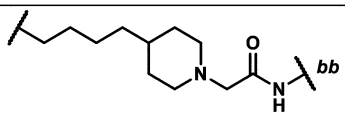


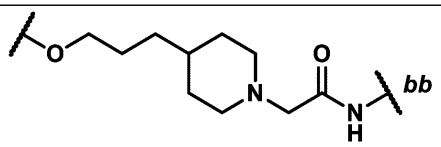
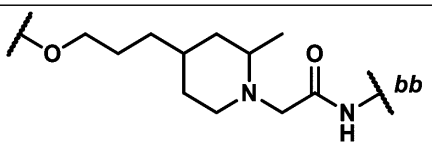
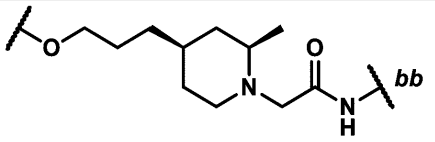
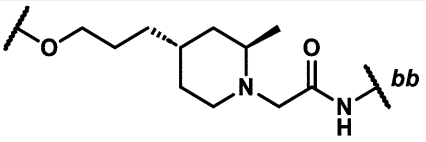
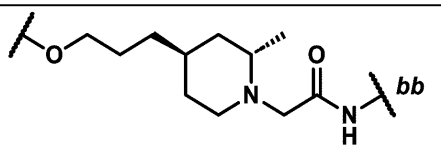
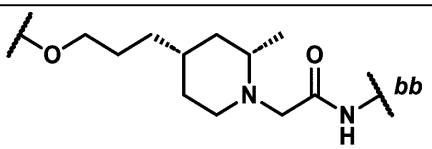
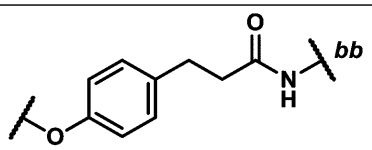
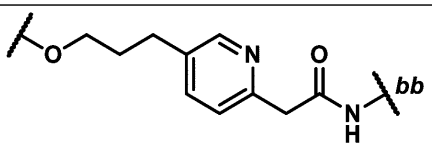
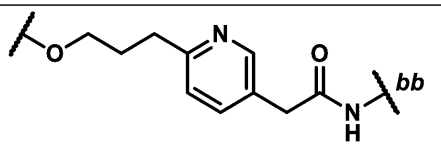
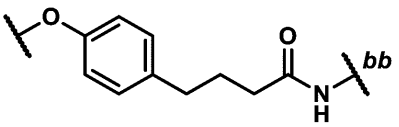
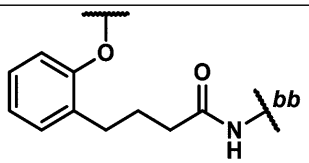
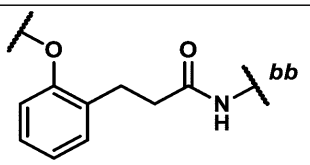
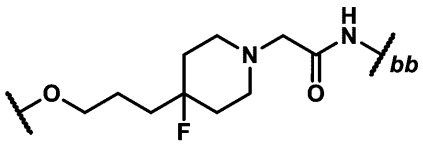
部分が、表（Ｌ－Ｉ－Ａ）：

【表Ｌ－Ｉ－Ａ】

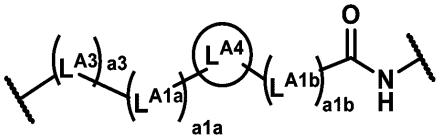
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

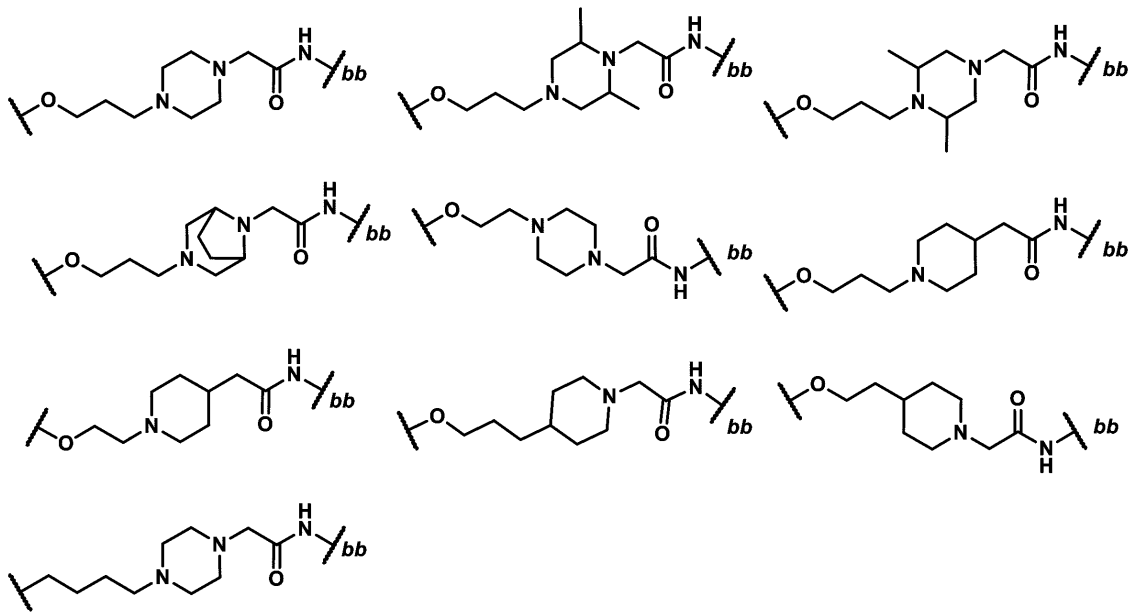
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	
	

に示される基から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表すか、または



部分が、以下からなる群から選択され、



式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３１７１】

実施形態４２．実施形態１～４１のいずれか１つに記載の化合物であって、表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４，１５６，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７７，１７７ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８６，１８６ａ，１８６ｂ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１０ｂ，２１３，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１８，２１８ａ，２１８ｂ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２６，２２９，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４３，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７７，２８０，２８６，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９２，２９５，３０２，３０９，３１３，３１７，３４３，３４３ａ，３４３ｂ，３４３ｃ，３４３ｄおよび３５７からなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４，１５６，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７７，１７７ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１３，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２６，２２９，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４３，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２６２，２６２

ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７７，２８０，２８６，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９２，２９５，３０２，３０９，３１３，３１７，３４３，３４３ａ，３４３ｂ，３４３ｃおよび３４３ｄからなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４，１５６，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７７，１７７ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１３，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２６，２２９，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４３，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７７，２８０，２８６，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９２，２９５，３０２，３０９，３１３および３１７からなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４，１５６，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７７，１７７ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１３，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２６，２２９，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４３，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７７，２８０，２８６，２８９，２８９ａ，および２８９ｂからなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４，１５６，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７７，１７７ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１３，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２６，２２９，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２４０，２４０ａ，および２４０ｂからなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１１

６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１２０，１２１，１２２，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３４および１５６からなる群から選択される化合物もしくはその薬学的に許容される塩である、化合物。

【３１７２】

実施形態４３．実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【３１７３】

実施形態４４．治療に使用するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または実施形態４３に記載の医薬組成物。

【３１７４】

実施形態４５．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態１から４２のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４３に記載の医薬組成物。

【３１７５】

実施形態４６．治療に使用するための、実施形態４５に記載の化合物または医薬組成物、ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３１７６】

実施形態４７．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態４６に記載の化合物または医薬組成物ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３１７７】

実施形態４８．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～４２の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４３の医薬組成物を対象に投与することを含む方法に使用するための、実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４３の医薬組成物。

【３１７８】

実施形態４９．当該方法が、治療有効量の、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）およびこれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療を対象に投与することを含む、実施形態４８に記載の化合物または医薬組成物。

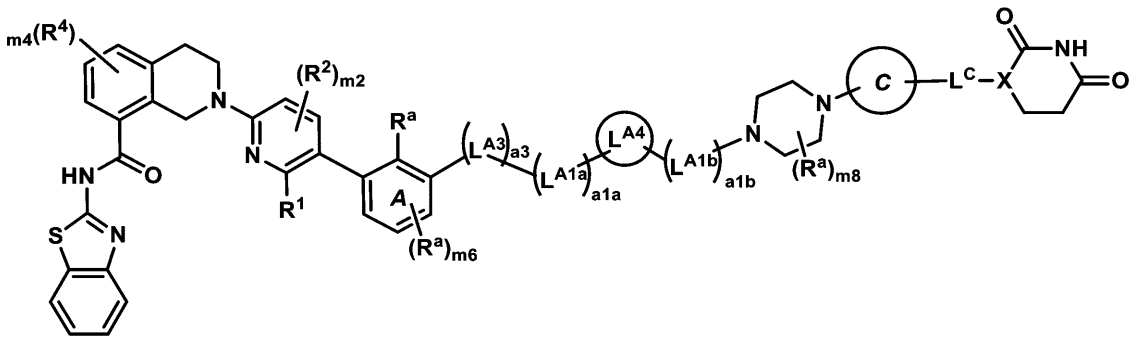
【３１７９】

実施形態５０．実施形態１～４２のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４３に記載の医薬組成物、および更なる治療薬もしくは治療法を、同時に、別々に、または逐次的に投与する、実施形態４９に記載の化合物または医薬組成物。

【３１８０】

例示的な式（Ｉ－Ｅ）の実施形態

実施形態１．式（Ｉ－Ｅ）：



式（Ｉ－Ｅ）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｄ}Ｒ^{ｅ}と、

（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{ｃ}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと

からなる群から選択され、

Ｒ^{2}およびＲ^{4}の各々は、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{ｄ}Ｒ^{ｅ}からなる群から独立して選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ４は、０、１、２、または３であり、

ｍ６は、０または１であり、

ａ３は、０または１であり、

Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに

Ｌ^{Ａ４}は、

ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

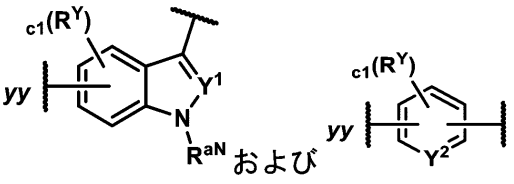
ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

式中、Ｒ^{Ｌ}の各々は、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、－ＮＲ^{ｄ}Ｒ^{ｅ}と、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{ｆ}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{ｆ}）$_{2}$と、～Ｒ^{ｂ}と、１～６個のＲ^{ｃ}で任意選択的に置換されていてもよいＣＣ$_{1～6}$アルキルと、からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２であり、

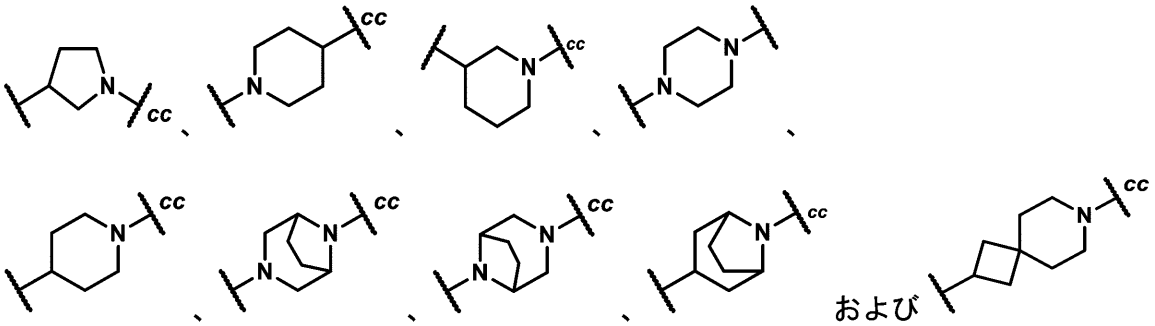
環Ｃは、


および

からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
Ｒ^{Y}の各々は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、
ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、ＣまたはＮであり、

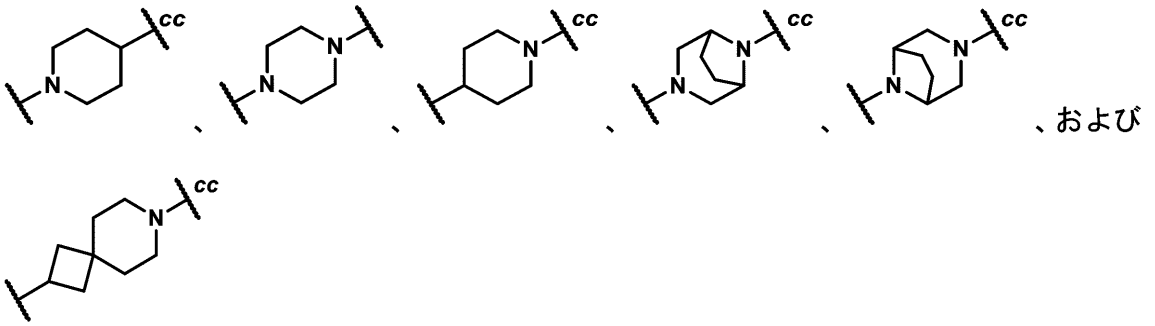
は単結合または二重結合であり、
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、
Ｒ^{a}の各々は、独立して、
（ａ）ハロと、
（ｂ）シアノと、
（ｃ）－ＯＨと、
（ｄ）オキソと、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨと、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、
（ｑ）１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルと
からなる群から選択され、
Ｒ^{b}の各々は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
ｂの各々は、独立して、１、２、または３であり、
－Ｌ^{b}の各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
Ｒ^{b1}の各々は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々が、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
Ｒ^{c}の各々は、ハロ；シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{d}およびＲ^{e}の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1}$

～6ハロアルキル）、S（O）1～2N（Rf）2、および1～3個のRhで任意選択的に置換されていてもよいC1～6アルキルからなる群から選択され、
Rfの各々は、Hと、1～3個のRhで任意選択的に置換されていてもよい、C1～6アルキルとからなる群から独立して選択され、
Rgの各々は、独立して、Rh、C1～3アルキル、およびC1～3ハロアルキルからなる群から選択され、
Rhの各々は、独立して、ハロ、シアノ、－OH、－C1～6アルコキシ、－C1～6ハロアルコキシ、－NH2、－N（H）（C1～3アルキル）、および－N（C1～3アルキル）2からなる群から選択される、化合物またはその薬学的に許容される塩。
【3181】
実施形態2．m8が0である、実施形態1に記載の化合物。
【3182】
実施形態3．a3が1である、実施形態1または2に記載の化合物。
【3183】
実施形態4．LA3が－O－である、実施形態1～3のいずれか1つに記載の化合物。
【3184】
実施形態5．a1a＋a1bが3である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物。
【3185】
実施形態6．a1a＋a1bが4である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物。
【3186】
実施形態7．a1a＋a1bが、2または5である、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物。
【3187】
実施形態8．LA1aおよびLA1bの各出現が、－CH2－である、実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物。
【3188】
実施形態9．実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物であって、LA1aの1個の出現が－CHRL－または－C（RL）2－であり、LA1aの残りの各出現が、－CH2－であり、LA1bの各出現が、－CH2－である、化合物。
【3189】
実施形態10．実施形態1～7のいずれか1つに記載の化合物であって、LA1bの1個の出現が、－CHRL－または－C（RL）2－であり、LA1bの残りの各出現が、－CH2－であり、LA1aの各出現が、－CH2－である、化合物。
【3190】
実施形態11．LA4が、1～3個のRaで任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクリレンである、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物。
【3191】
実施形態12．実施形態1～11のいずれか1つに記載の化合物であって、LA4が、
1個以上の環炭素原子において1～3個のRaで各々が任意選択的に置換されていてもよい



からなる群から選択され、式中、ｃｃは、Ｌ^{Ａ１ｂ}への結合点を表すか、またはＬ^{Ａ４}が、

１個以上の環炭素原子において１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい



からなる群から選択され、式中、ｃｃは、Ｌ^{Ａ１ｂ}への結合点を表す、化合物。

【３１９２】

実施形態１３．Ｌ^{Ａ４}上に存在するＲ^{ａ}の各々が、独立して、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルである、実施形態１１または１２に記載の化合物。

【３１９３】

実施形態１４．Ｌ^{Ａ４}が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{３～１０}$シクロアルキレンである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９４】

実施形態１５．Ｌ^{Ａ４}が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシレンである、実施形態１～１０または１４のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９５】

実施形態１６．Ｌ^{Ａ４}が、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９６】

実施形態１７．Ｌ^{Ａ４}が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、実施形態１～１０または１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９７】

実施形態１８．Ｌ^{Ａ４}が、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンであり、それらの各々が、１～３個のＲ^{ａ}で任意選択的に置換されていてもよい、実施形態１～１０または１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９８】

実施形態１９．ｍ６が０である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３１９９】

実施形態２０．環Ａ上に存在するＲ^{a}が、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２００】

実施形態２１．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０１】

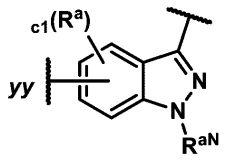
実施形態２２．ｍ２が０である、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０２】

実施形態２３．ｍ４が０である、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０３】

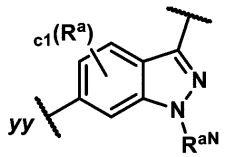
実施形態２４．環Ｃが



である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０４】

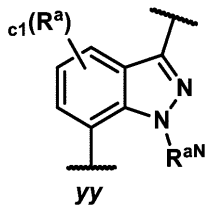
実施形態２５．環Ｃが



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０５】

実施形態２６．環Ｃが



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０６】

実施形態２７．Ｒ^{aN}が、Ｃ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０７】

実施形態２８．Ｒ^{aN}がメチルである、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０８】

実施形態２９．ｃ１が０である、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２０９】

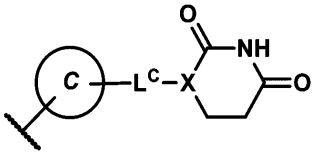
実施形態３０．Ｌ^{C}が結合である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２１０】

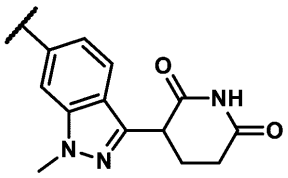
実施形態３１．ＸがＣＨである、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２１１】

実施形態３２．当該



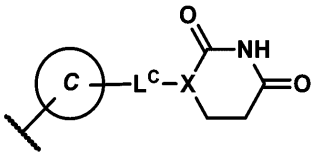
部分が



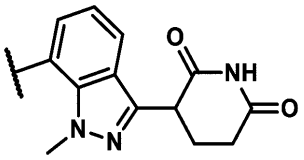
である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２１２】

実施形態３３．当該



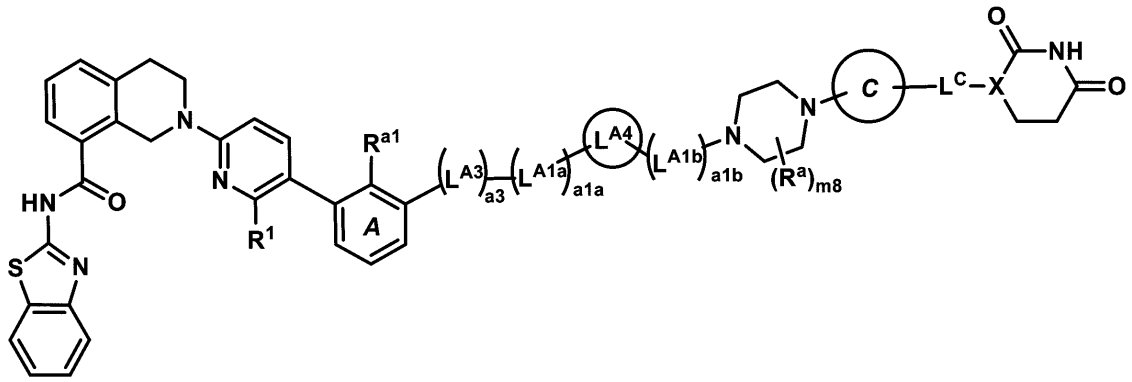
部分が



である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２１３】

実施形態３４．実施形態１に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅ－１）：



式(Ｉ－Ｅ－１)

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、

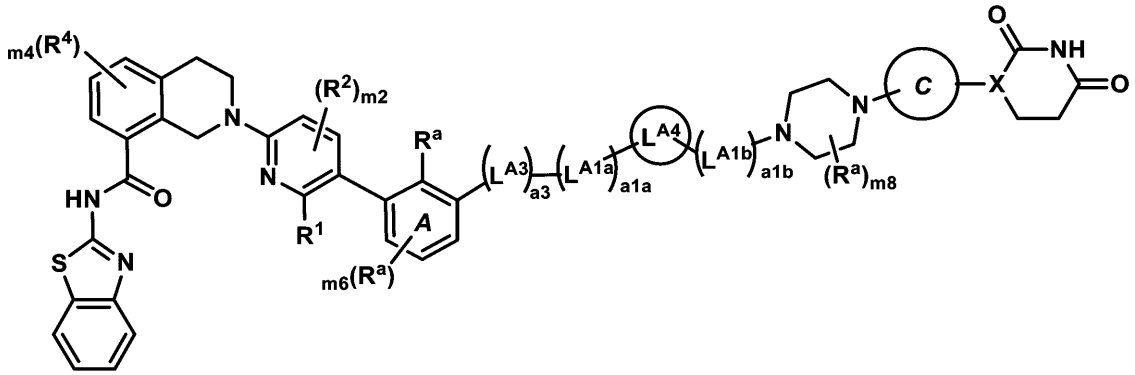
R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、ならびに
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

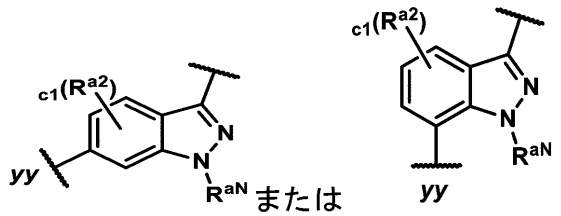
【３２１４】

実施形態３５．実施形態１に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅ－２）：



式（Ｉ－Ｅ－２）

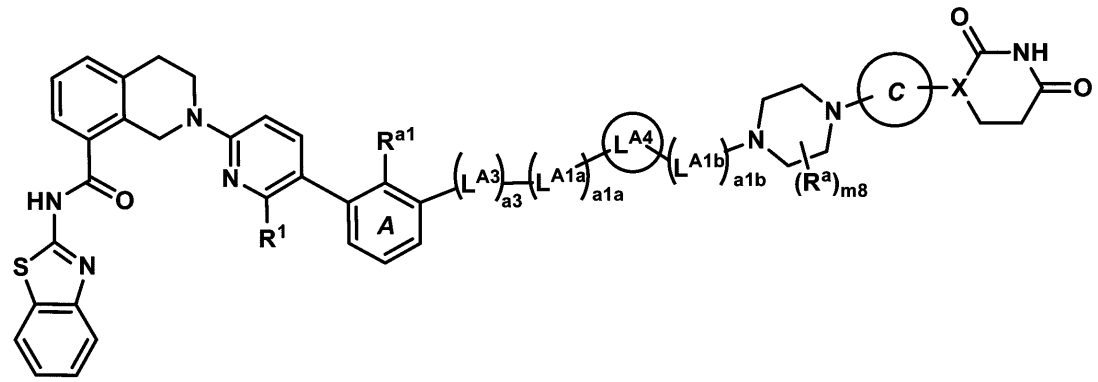
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1\sim3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－CH_2－、－CHR^L－、および－$C(R^L)_2$－からなる群から選択され、
L^{A4}は、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3\sim10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、および
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒａ２は、ハロ（例えば、～Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルからなる群から選択され、ＲａＮは、Ｃ１～３アルキルである、化合物。

【３２１５】

実施形態３６．実施形態１または３４～３５に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅ－３）：



式（Ｉ－Ｅ－３）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

Ｒ１は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ１～６アルキルであり；

Ｒａ１は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ１～３アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

ＬＡ３は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ１～３アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

ＬＡ１ａおよびＬＡ１ｂは、独立して、－ＣＨ２－、－ＣＨＲＬ－、および－Ｃ（ＲＬ）２－からなる群から選択され、

ＬＡ４は、

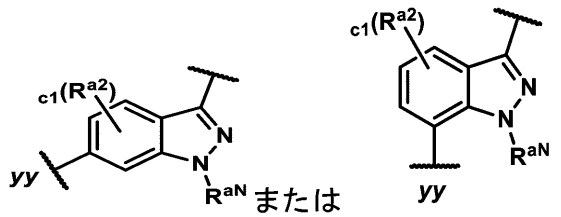
ａ）１～３個のＲａで各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ３～１０シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のＲａで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ｍ８は、０、１、または２であり、および

環Ｃは、



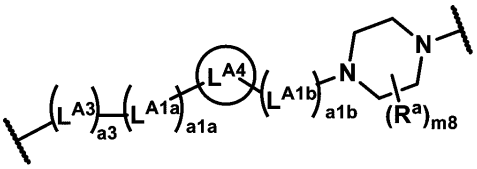
であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、～Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、Ｒ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである、化合物。

【３２１６】

実施形態３７．ｍ８が０である、実施形態３４～３６のいずれか１つに記載の化合物。

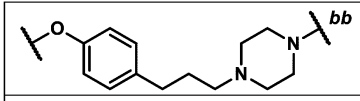
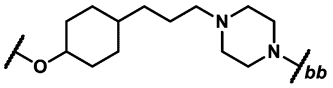
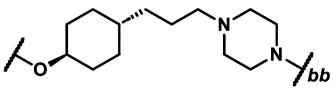
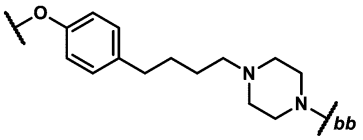
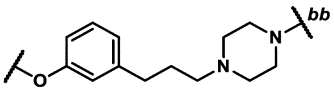
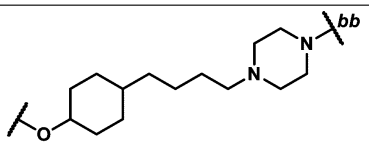
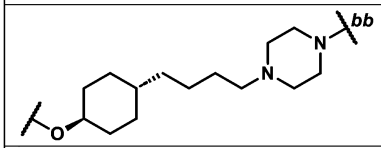
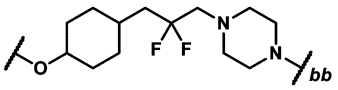
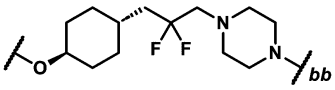
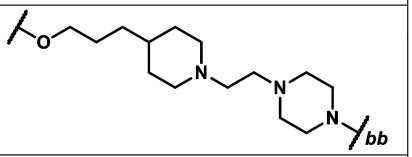
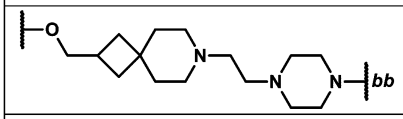
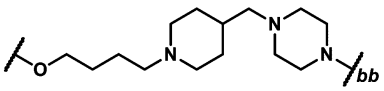
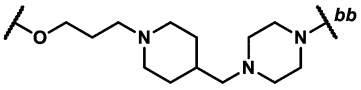
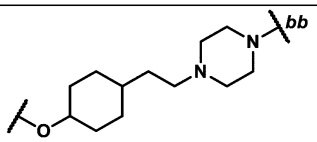
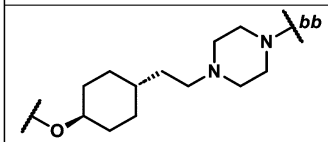
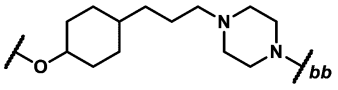
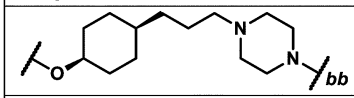
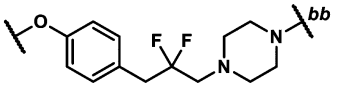
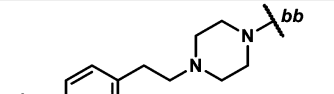
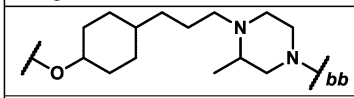
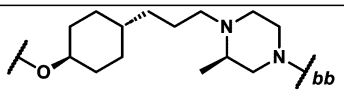
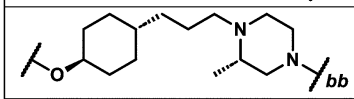
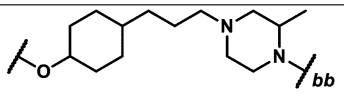
【３２１７】

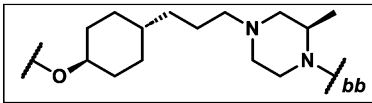
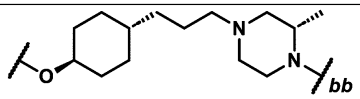
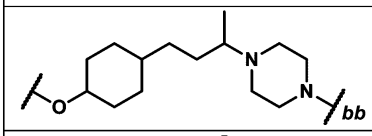
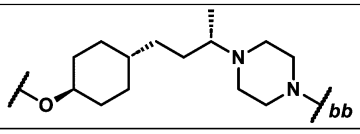
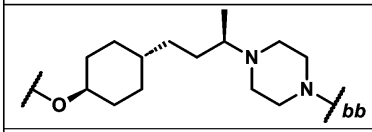
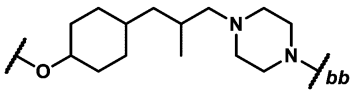
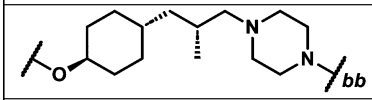
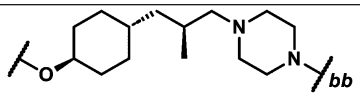
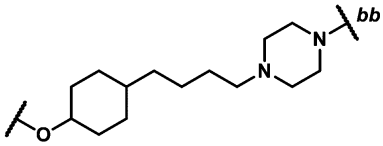
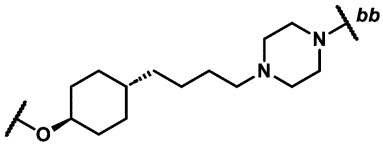
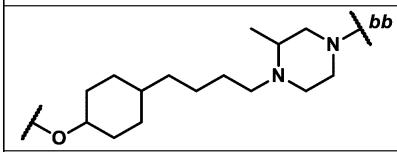
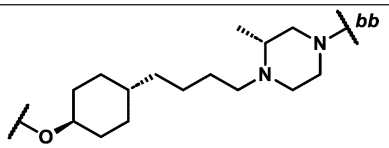
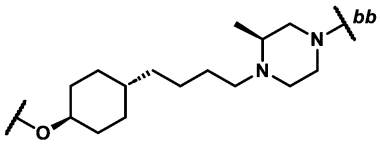
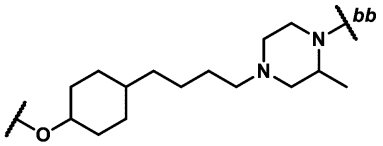
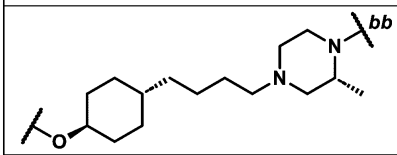
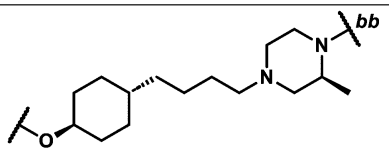
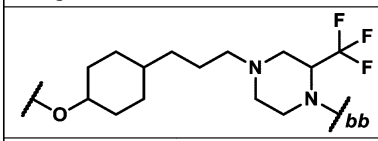
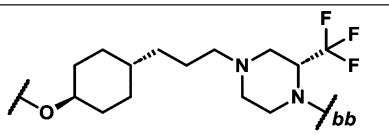
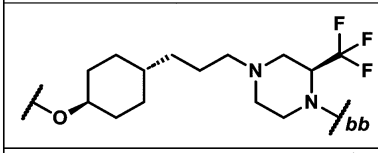
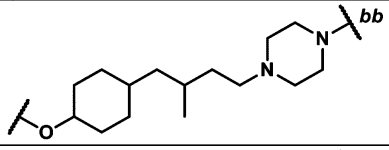
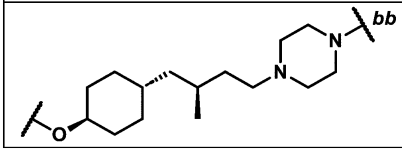
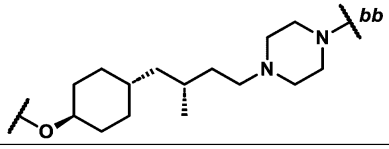
実施形態３８．実施形態１または３４～３７のいずれか１つに記載の化合物であって、



部分が、表（Ｌ－Ｉ－Ｅ）：

【表Ｌ－Ｉ－Ｅ】

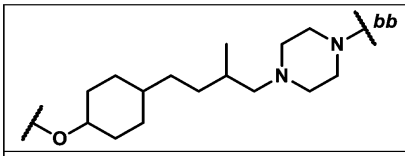
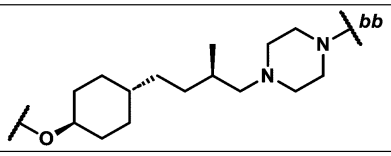
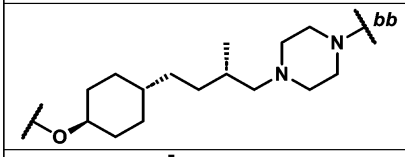
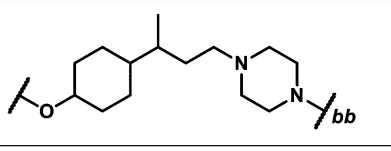
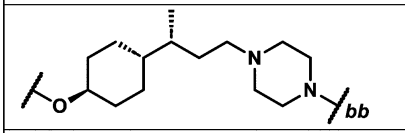
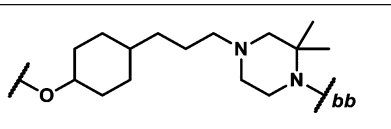
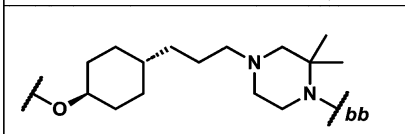
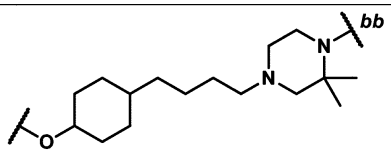
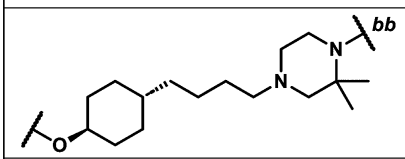
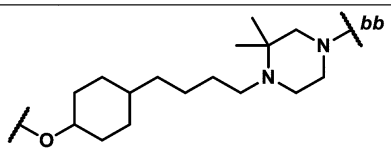
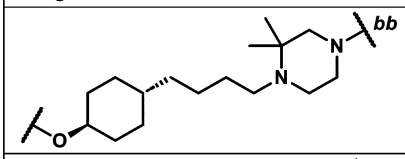
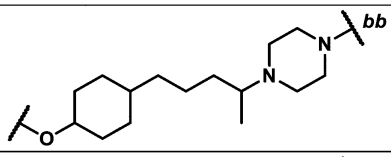
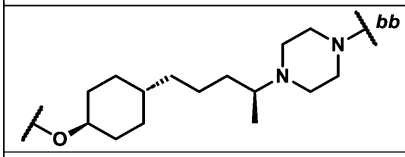
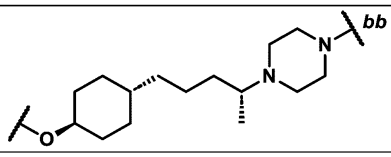
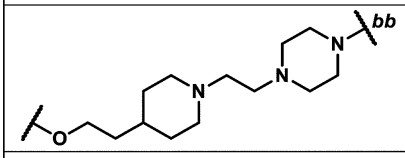
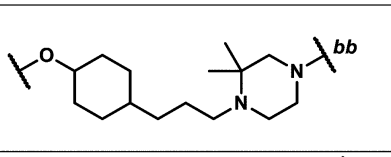
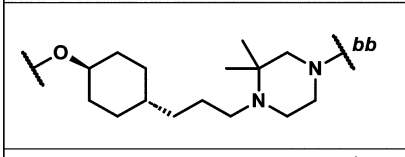
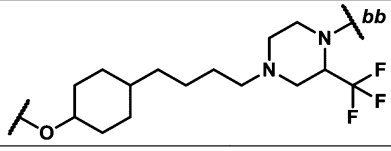
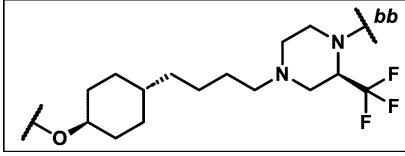
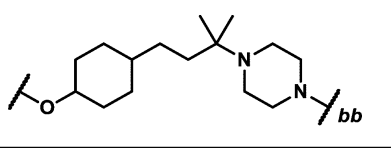
10

20

30

40

50

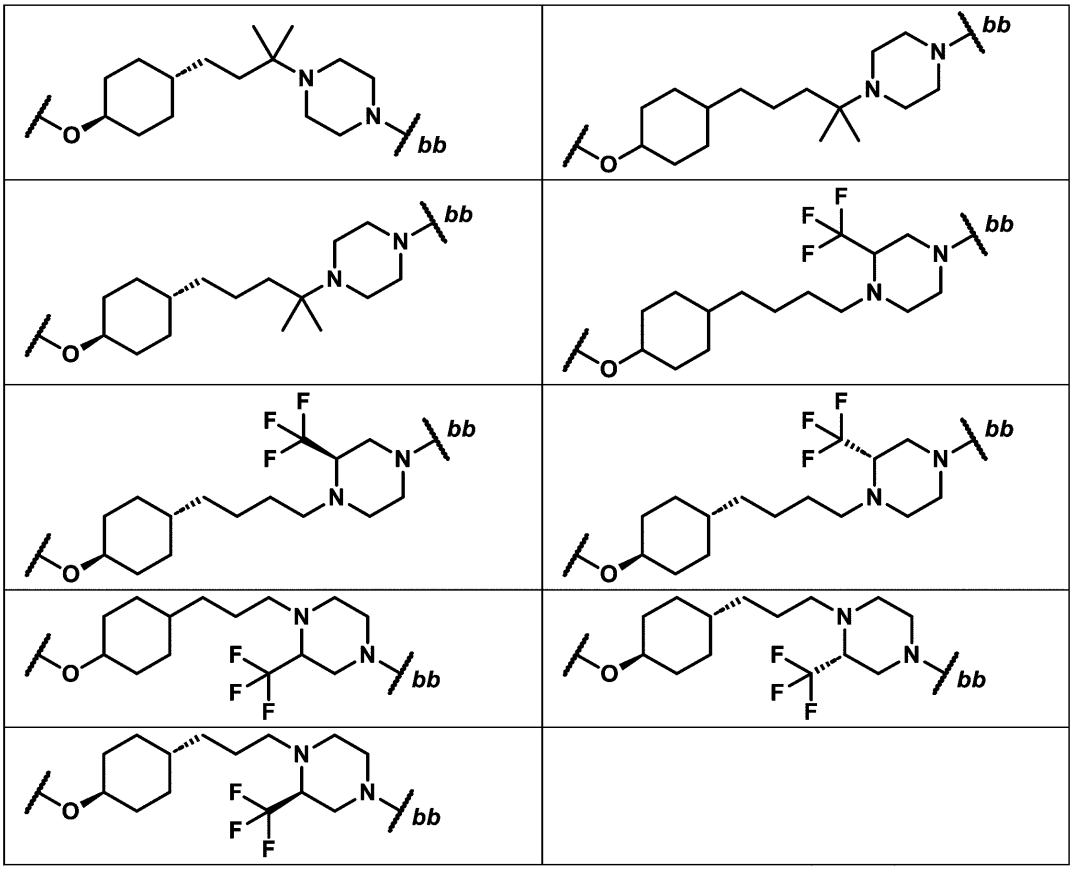
10

20

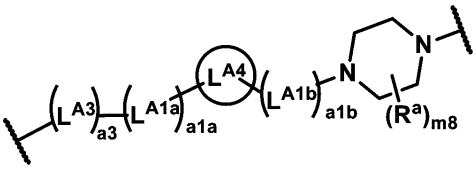
30

40

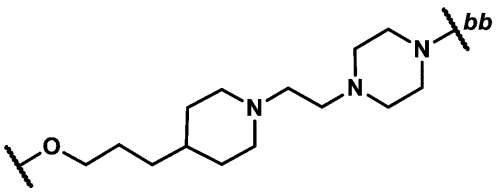
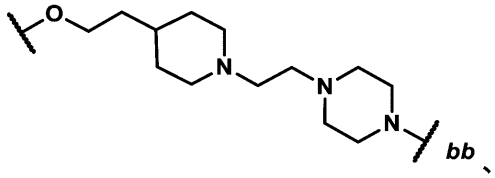
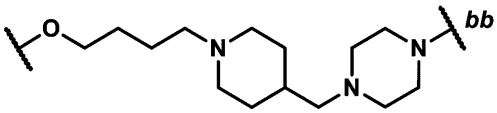
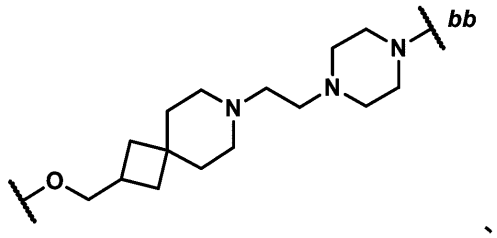
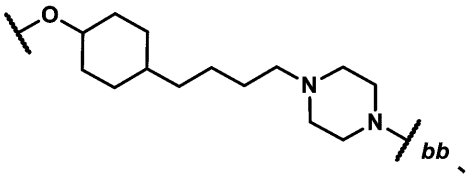
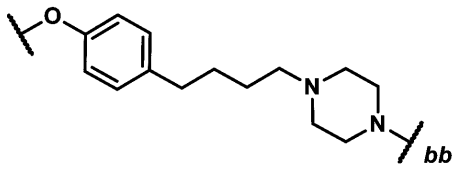
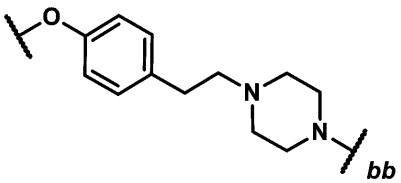
50



に示される基から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表すか、または当該



部分が、


、

、

、

、

、

および


からなる群から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。

【３２１８】

実施形態３９．実施形態３４～３６のいずれか１つに記載の化合物であって、表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１６１，１６１ａ，１６３，１６８，１６８ａ，１７５，１８８，１９５，２００，２０１，２０４，２０４ａ，２０８，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１５，２１５ａ，２２０，２２５，２３０，２３２，２３３，２３４，２３５，２４１，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７５ｂ，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２９３，２９３ａ，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３１０，３１０ａ，３１６，３１６ａ，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２８，３２８ａ，３３３，３３３ａ，３３４，３３４ａ，３３５，３３５ａ，３３６，３３６ａ，３３９，３３９ａ，３３９ｂ，３４０，３４０ａ，３４１，３４１ａ，３４２，３４２ａ，３４５，３４５ａ，３４６，３４６ａ，３４６ｂ，３４７，３４７ａ，３４７ｂ，３４９，３４９ａ，３４９ｂ，３５０，３５０ａ，３５４，３５４ａおよび３５４ｂからなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１６１，１６１ａ，１６３，１６８，１６８ａ，１７５，１８８，１９５，２００，２０１，２０４，２０４ａ，２０８，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１５，２１５ａ，２２０，２２５，２３０，２３２，２３３，２３４，２３５，２４１，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２９３，２９３ａ，２９６，

２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３１０，３１０ａ，３１６，３１６ａ，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２８，３２８ａ，３３３，３３３ａ，３３４，３３４ａ，３３５，３３５ａ，３３６，３３６ａ，３３９，３３９ａ，３４０，３４０ａ，３４１，３４１ａ，３４２，３４２ａ，３４５，３４５ａ，３４６，３４６ａ，３４６ｂ，３４７，３４７ａ，３４７ｂ，３４９，３４９ａ，３４９ｂ，３５０，および３５０ａからなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１６１，１６１ａ，１６３，１６８，１６８ａ，１７５，１８８，１９５，２００，２０１，２０４，２０４ａ，２０８，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１５，２１５ａ，２２０，２２５，２３０，２３２，２３３，２３４，２３５，２４１，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２９３，２９３ａ，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３１０，３１０ａ，３１６，３１６ａ，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，および３２５ａからなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１６１，１６１ａ，１６３，１６８，１６８ａ，１７５，１８８，１９５，２００，２０１，２０４，２０４ａ，２０８，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１５，２１５ａ，２２０，２２５，２３０，２３２，２３３，２３４，２３５，２４１，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，および２８４ｂからなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

Ｔ表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４８，１４８ａ，１４９，１５０，１６１，１６１ａ，１６３，１６８，１６８ａ，１７５，１８８，１９５，２００，２０１，２０４，２０４ａ，２０８，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１５，２１５ａ，２２０，２２５，２３０，２３２，２３３，２３４，２３５，および２４１，からなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１４７，１４７ａ，１４８，１４８ａ，１４９，および１５０からなる群から選択された化合物もしくはその薬学的に許容される塩である、化合物。

【３２１９】

実施形態４０．実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。

【３２２０】

実施形態４１．治療に使用するための、実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または実施形態４０に記載の医薬組成物。

【３２２１】

実施形態４２．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４０に記載の医薬組成物。

【３２２２】

実施形態４３．治療に使用するための、実施形態４２に記載の化合物または医薬組成物、ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ

（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３２２３】

実施形態４４．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態４３に記載の化合物または医薬組成物ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３２２４】

実施形態４５．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～３９の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４０の医薬組成物を対象に投与することを含む方法に使用するための、実施形態１～３９のいずれか１つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４０の医薬組成物。

【３２２５】

実施形態４６．当該方法が、治療有効量の、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）およびこれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療を対象に投与することを含む、実施形態４５に記載の化合物または医薬組成物。

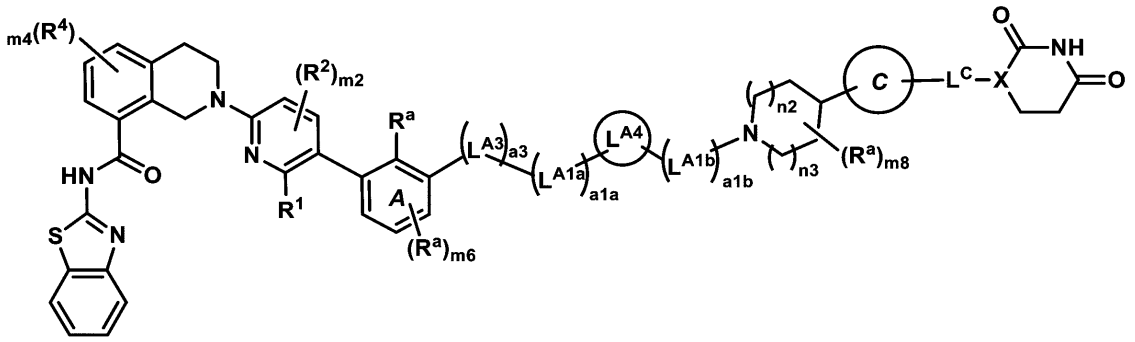
【３２２６】

実施形態４７．実施形態１～３９のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４０に記載の医薬組成物、および更なる治療薬もしくは治療法を、同時に、別々に、または逐次的に投与する、実施形態４６に記載の化合物または医薬組成物。

【３２２７】

例示的な式（Ｉ－Ｅｂ）の実施形態

実施形態１．式（Ｉ－Ｅｂ）：



式Ｉ－Ｅｂ

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、

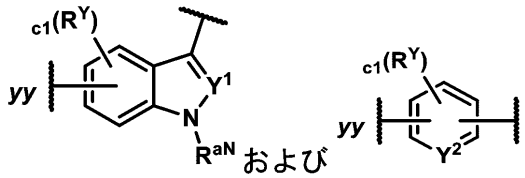
（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、

（ｃ）Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと

からなる群から選択され、

R^2およびR^4の各々は、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$

～３アルコキシ、Ｃ１～３ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から独立して選択され、
ｍ２は、０、１、または２であり、
ｍ４は、０、１、２、または３であり、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ１～３アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、ならびに
Ｌ^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ３～１０シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
式中、Ｒ^{L}の各々は、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ１～６アルコキシと、－Ｃ１～６ハロアルコキシと、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）０～２（Ｃ１～６アルキル）と、Ｓ（Ｏ）０～２（Ｃ１～６ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）１～２Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、～Ｒ^{b}と、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ１～６アルキルと、からなる群から選択され、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、および
ｍ８は、０、１、または２である。
環Ｃは、



からなる群から選択され、
ｃ１は、０、１、２、または３であり、
Ｒ^{Y}の各々は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ１～６アルキルであり、
Ｙ^{1}およびＹ^{2}は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、
ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、
Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は単結合または二重結合であり、
Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、
Ｒ^{a}の各々は、独立して、
（ａ）ハロと、
（ｂ）シアノと、
（ｃ）－ＯＨと、

（ｄ）オキソと、
（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、
（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、
（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、
（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキルと、
（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキルと、
（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨと、
（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと、
（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキルと、
（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、
（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、
（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、
（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、
（ｑ）Ｃ１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ$_{2～6}$アルケニル、またはＣ$_{2～6}$アルキニルと
からなる群から選択され、
Ｒ^{b}の各々は、－（Ｌ^{b}）$_{b}$－Ｒ^{b1}および－Ｒ^{b1}からなる群から独立して選択され、式中、
ｂの各々は、独立して、１、２、または３であり、
－Ｌ^{b}の各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、Ｃ（＝Ｏ）、およびＣ$_{1～3}$アルキレンからなる群から選択され、
Ｒ^{b1}の各々は、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6～10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々は、１～３個のＲ^{g}で任意選択的に置換されていてもよく、
Ｒ^{c}の各々は、ハロ；シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、およびＳ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$からなる群から独立して選択され、
Ｒ^{d}およびＲ^{e}の各々は、独立して、Ｈ、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、および１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{f}の各々は、Ｈと、１～３個のＲ^{h}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
Ｒ^{g}の各々は、独立して、Ｒ^{h}、Ｃ$_{1～3}$アルキル、およびＣ$_{1～3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
Ｒ^{h}の各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｈ）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）$_{2}$からなる群から選択される、化合物。

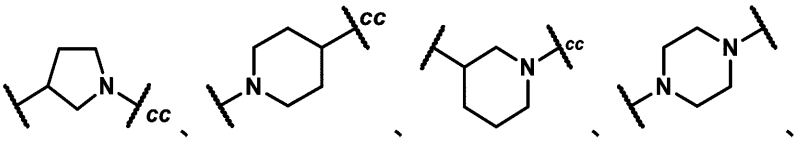
【３２２８】
実施形態２．ｍ８が０である、実施形態１に記載の化合物。

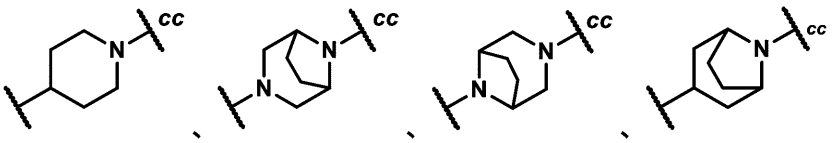
【３２２９】
実施形態３．ａ３が１である、実施形態１または２に記載の化合物。

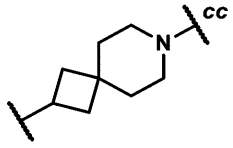
【３２３０】
実施形態４．Ｌ^{A3}が－Ｏ－である、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２３１】
実施形態５．ａ１ａ＋ａ１ｂが３である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。

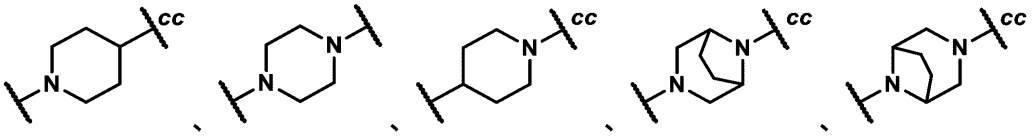
【３２３２】
実施形態６．ａ１ａ＋ａ１ｂが４である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。
【３２３３】
実施形態７．ａ１ａ＋ａ１ｂが、２または５である、実施形態１～４のいずれか１つに記載の化合物。
【３２３４】
実施形態８．L^{A1a}およびL^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物。
【３２３５】
実施形態９．実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1a}の１個の出現が－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1a}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1b}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【３２３６】
実施形態１０．実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1b}の１個の出現が、－CHR^L－または－$C(R^L)_2$－であり、L^{A1b}の残りの各出現が、－CH_2－であり、L^{A1a}の各出現が、－CH_2－である、化合物。
【３２３７】
実施形態１１．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリレンである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。
【３２３８】
実施形態１２．実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい

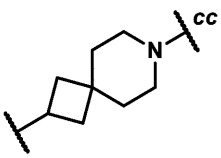

、


および



からなる群から選択され、式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表すか、または
L^{A4}が、
１個以上の環炭素原子において１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい


、および



からなる群から選択され、式中、ｃｃは、L^{A1b}への結合点を表す、化合物。
【３２３９】

実施形態１３．L^{A4}上に存在するR^aの各々が、独立して、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１１または１２に記載の化合物。

【３２４０】

実施形態１４．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい$C_{3～10}$シクロアルキレンである、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４１】

実施形態１５．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－シクロヘキシレンである、実施形態１～１０または１４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４２】

実施形態１６．L^{A4}が、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンであり、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４３】

実施形態１７．L^{A4}が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい１，４－フェニレンである、実施形態１～１０または１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４４】

実施形態１８．L^{A4}が、１，２－フェニレンまたは１，３－フェニレンであり、それらの各々が、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよい、実施形態１～１０または１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４５】

実施形態１９．ｍ６が０である、実施形態１～１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４６】

実施形態２０．環Ａ上に存在するR^aが、１～３個の－Ｆで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４７】

実施形態２１．R^1がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４８】

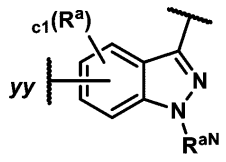
実施形態２２．ｍ２が０である、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の化合物。

【３２４９】

実施形態２３．ｍ４が０である、実施形態１～２２のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５０】

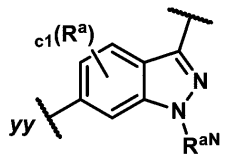
実施形態２４．環Ｃが



である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５１】

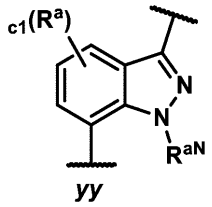
実施形態２５．環Ｃが



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５２】

実施形態２６．環Ｃが



である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５３】

実施形態２７．R^{aN}が、$C_{1\sim3}$アルキルである、実施形態１～２６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５４】

実施形態２８．R^{aN}がメチルである、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５５】

実施形態２９．ｃ１が０である、実施形態１～２７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５６】

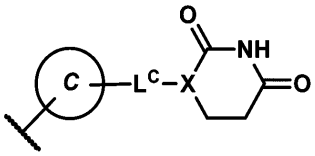
実施形態３０．L^{C}が結合である、実施形態１～２９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５７】

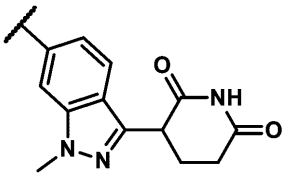
実施形態３１．ＸがＣＨである、実施形態１～３０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５８】

実施形態３２．当該



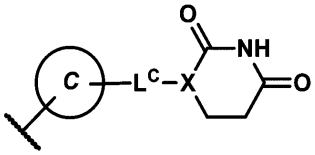
部分が



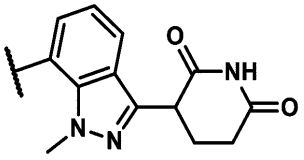
である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２５９】

実施形態３３．当該



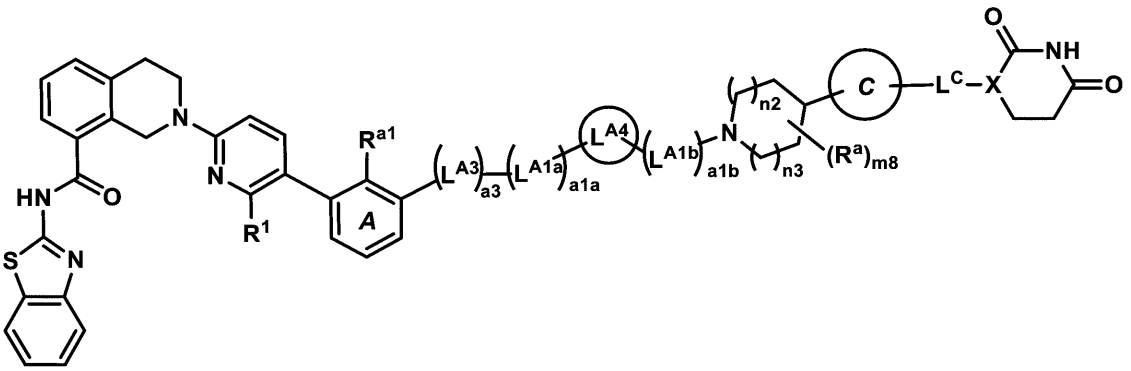
部分が



である、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２６０】

実施形態３４．実施形態１に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅｂ－１）：



式（Ｉ－Ｅｂ－１）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、

R^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、

ａ３は、０または１であり、

L^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、

ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、

L^{A1a}およびL^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨＲ^L－、および－Ｃ（Ｒ^L）$_2$－からなる群から選択され、ならびに

L^{A4}は、

ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、

ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

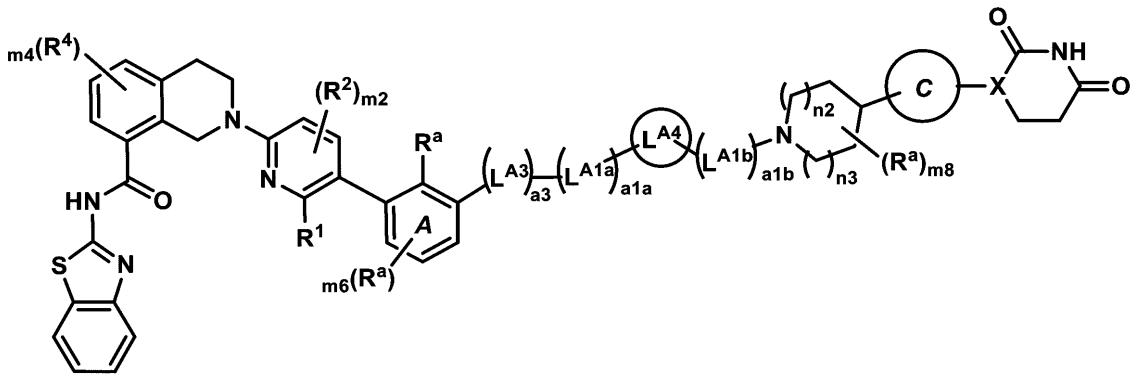
からなる群から選択され、

ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、および

ｍ８は、０、１、または２である、化合物。

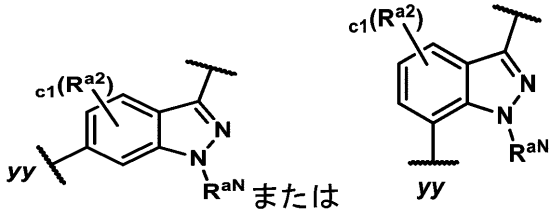
【３２６１】

実施形態３５．実施形態１に記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅｂ－２）：



式（Ｉ－Ｅｂ－２）

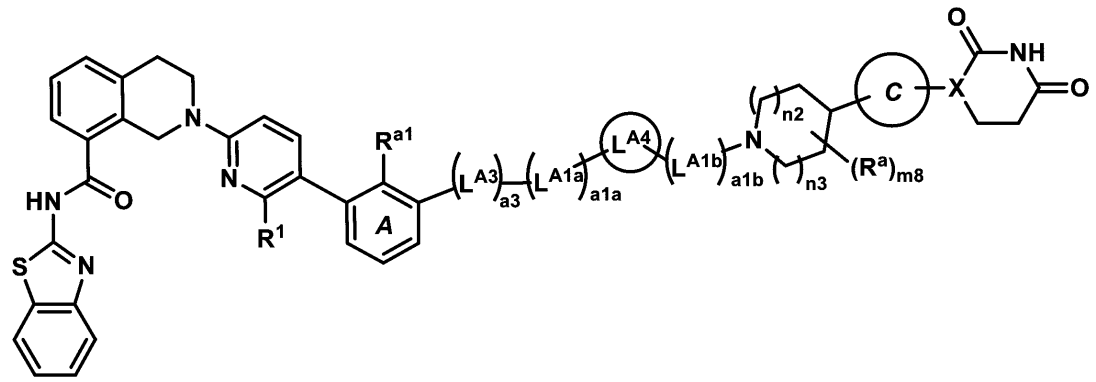
の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
ｍ６は、０または１であり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{Ａ３}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{１～３}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{Ａ１ａ}およびＬ^{Ａ１ｂ}は、独立して、－ＣＨ$_{２}$－、－ＣＨＲ^{Ｌ}－、および－Ｃ（Ｒ^{Ｌ}）$_{２}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{Ａ４}は、
ａ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{３～１０}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{ａ}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
環Ｃは、



であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{ａ２}は、ハロ（例えば、～Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{１～３}$アルキルからなる群から選択され、Ｒ^{ａＮ}は、Ｃ$_{１～３}$アルキルである、化合物。

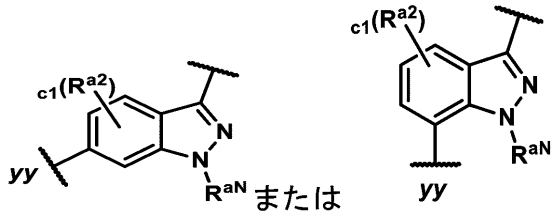
【３２６２】

実施形態３６．実施形態１、３１、または３２のいずれか１つに記載の化合物であって、式（Ｉ－Ｅｂ－３）：



式（Ｉ－Ｅｂ－３）

の化合物またはその薬学的に許容される塩であり、式中、
Ｒ^{1}は、Ｃ（Ｏ）ＯＨまたはＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであり、
Ｒ^{a1}は、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルであり、
ａ３は、０または１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択され、
ａ１ａおよびａ１ｂは、独立して、０～５の整数であり、ただし、ａ１ａ＋ａ１ｂは２～５であることとし、
Ｌ^{A1a}およびＬ^{A1b}は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、
Ｌ^{A4}は、
ａ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のＲ^{a}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択され、
ｍ８は、０、１、または２であり、
ｎ２およびｎ３は、独立して、０、１、または２であり、ならびに
環Ｃは、

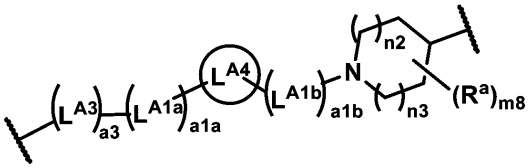


であり、式中、ｃ１は０または１であり、Ｒ^{a2}は、ハロ（例えば、～Ｆ）、および１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルからなる群から選択され、ならびにＲ^{aN}は、Ｃ$_{1～3}$アルキルである、化合物。

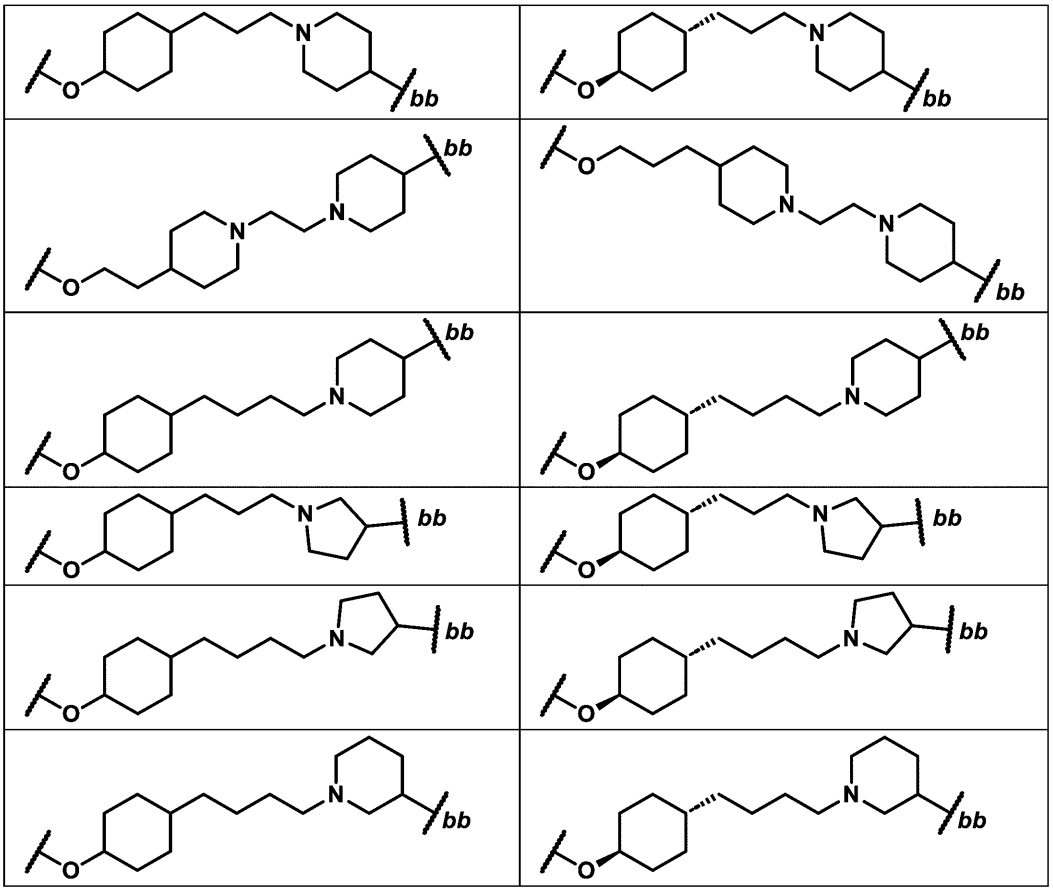
【３２６３】

式（Ｉ－Ｅｂ－１）、（Ｉ－Ｅｂ－２）または（Ｉ－Ｅｂ－３）のいくつかの実施形態では、
ａ３は、１であり、
Ｌ^{A3}は、－Ｏ－であり、
ａ１ａは０であり、ならびに
Ｌ^{A4}は、
１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{3～10}$シクロアルキレンと、

１～３個のＲ^{a}で任意選択的に置換されていてもよいフェニレンと
からなる群から選択される。
【３２６４】
実施形態３７．実施形態１～３６のいずれか１つに記載の化合物であって、



部分が、表（Ｌ－Ｉ－Ｅｂ）：
【表Ｌ－Ｉ－Ｅｂ】



に示される基から選択され、式中、ｂｂは、環Ｃへの結合点を表す、化合物。
【３２６５】
実施形態３８．実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物であって、表Ｃ１に示された、２４８，２４９，２５５，２５６，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３３１，３３１ａ，３３１ｂ，３３２，３３２ａ，３３２ｂ，３５１，３５１ａ，３５１ｂ，３５２，３５２ａおよび３５２ｂからなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩であるか、または
表Ｃ１に示された、２４８，２４９，２５５，２５６，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，および３２１ｂからなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩であるか、または
表Ｃ１に示された、２４８，２４９，２５５，２５６，２６９，２６９ａ，２７０，お

よび２７０ａからなる群から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩である、化合物。

【３２６６】

実施形態３９．実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【３２６７】

実施形態４０．治療に使用するための、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または実施形態３９に記載の医薬組成物。

【３２６８】

実施形態４１．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態３９に記載の医薬組成物。

【３２６９】

実施形態４２．治療に使用するための、実施形態４１に記載の化合物または医薬組成物、ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３２７０】

実施形態４３．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態４２に記載の化合物または医薬組成物ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療法。

【３２７１】

実施形態４４．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～３８の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態３９の医薬組成物を対象に投与することを含む方法に使用するための、実施形態１～３８のいずれか１つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態３９の医薬組成物。

【３２７２】

実施形態４５．実施形態４４の化合物または医薬組成物であって、該方法が、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水化物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される治療有効量の追加の治療薬または治療を対象に投与することを含む、化合物または医薬組成物。

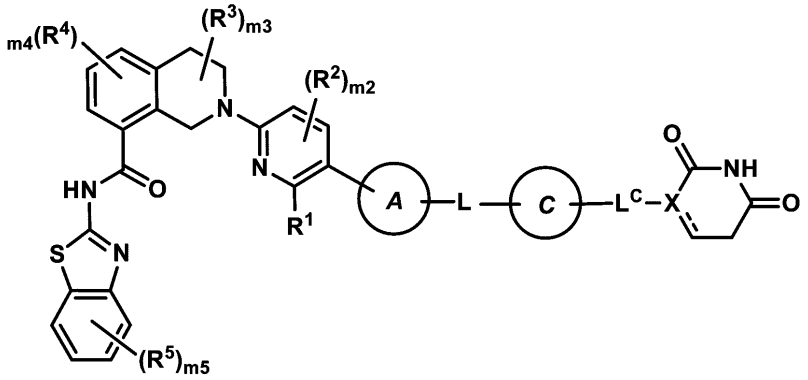
【３２７３】

実施形態４６．実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態３９の医薬組成物、および追加の治療薬または治療が、同時に、別々に、または連続して投与される、実施形態４５に記載の化合物または医薬組成物。

【３２７４】

例示的な式（Ｉ）の実施形態

実施形態１．式（Ｉ）：



式（Ｉ）

の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩であり、式中、

環Ａは、

（ａ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、

（ｂ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～３個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

Ｒ^{1}は、

（ａ）Ｃ（Ｏ）ＯＨと、

（ｂ）Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、

（ｃ）Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルであって、当該Ｃ$_{1～6}$アルキルが、１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキルと

からなる群から選択され、

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、およびＲ^{5}の各々は、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1～3}$アルキル、Ｃ$_{1～3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1～3}$アルコキシ、Ｃ$_{1～3}$ハロアルコキシ、ＯＨ、およびＮＲ^{d}Ｒ^{e}からなる群から独立して選択され、

ｍ２は、０、１、または２であり、

ｍ３およびｍ４は、独立して、０、１、２、または３であり、

ｍ５は、０、１、２、３、または４であり、

Ｌは、－（Ｌ^{A}）$_{n1}$－であり、式中、Ｌ^{A}およびｎ１は、（ＡＡ）または（ＢＢ）に従って定められ、

（ＡＡ）

ｎ１は、３～１５の整数であり、

Ｌ^{A}の各々は、独立して、Ｌ^{A1}、Ｌ^{A3}、およびＬ^{A4}からなる群から選択され、ただし、Ｌ^{A}の１～３個の出現はＬ^{A4}であることとし、

（ＢＢ）

ｎ１は、０～２０の整数であり、

Ｌ^{A}の各々は、独立して、Ｌ^{A1}およびＬ^{A3}からなる群から選択され、

Ｌ^{A1}の各々は、独立して、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{L}－、および－Ｃ（Ｒ^{L}）$_{2}$－からなる群から選択され、

Ｌ^{A3}の各々は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{d}）－、－Ｎ（Ｒ^{b}）－、－Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$－、およびＣ（＝Ｏ）からなる群から選択され、

Ｌ^{A4}の各々は、独立して、

（ａ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{3～15}$シクロアルキレンまたは３～１５員ヘテロシクリレンと、

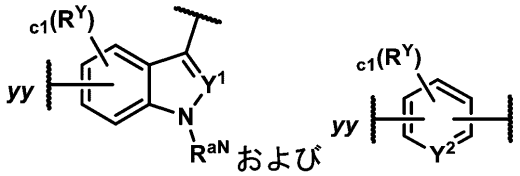
（ｂ）Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択される１～６個の置換基で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{6～15}$アリーレンまたは５～１５員ヘテロアリーレンと

からなる群から選択され、

ただし、Ｌは、Ｎ－Ｏ、Ｎ－Ｎ、Ｎ－Ｓ（Ｏ）$_{0}$、またはＯ－Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$のいずれの結合も含有しないこととし、

式中、各Ｒ^{L}が、独立して、ハロと、シアノと、－ＯＨと、－Ｃ$_{1～6}$アルコキシと、－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシと、－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}と、Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）と、Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$と、～Ｒ^{b}と、１～６個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルと、からなる群から選択され、

環Ｃは、



からなる群から選択され、

ｃ１は、０、１、２、または３であり、

Ｒ^{Y}の各々は、Ｒ^{a}およびＲ^{b}からなる群から独立して選択され、

Ｒ^{aN}は、Ｈであるか、または１～３個のＲ^{c}で任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～6}$アルキルであり、

Ｙ^{1}およびＹ^{2}は独立して、Ｎ、ＣＨ、またはＣＲ^{Y}であり、

ｙｙは、Ｌへの結合点を表し、

Ｘは、ＣＨ、Ｃ、またはＮであり、

は単結合または二重結合であり、

Ｌ^{C}は、結合、－ＣＨ$_{2}$－、－ＣＨＲ^{a}－、－Ｃ（Ｒ^{a}）$_{2}$－、－Ｎ（Ｒ^{d}）－およびＯからなる群から選択され、ただし、ＸがＮである場合、Ｌ^{C}はＯ以外であることとし、

Ｒ^{a}の各々は、独立して、

（ａ）ハロ、

（ｂ）シアノ、

（ｃ）－ＯＨ、

（ｄ）オキソ、

（ｅ）－Ｃ$_{1～6}$アルコキシ、

（ｆ）－Ｃ$_{1～6}$ハロアルコキシ、

（ｇ）－ＮＲ^{d}Ｒ^{e}、

（ｈ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$アルキル、

（ｉ）Ｃ（＝Ｏ）Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｊ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、

（ｋ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$アルキル、

（ｌ）Ｃ（＝Ｏ）ＯＣ$_{1～6}$ハロアルキル、

（ｍ）Ｃ（＝Ｏ）Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、

（ｎ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$アルキル）、

（ｏ）Ｓ（Ｏ）$_{0～2}$（Ｃ$_{1～6}$ハロアルキル）、

（ｐ）Ｓ（Ｏ）$_{1～2}$Ｎ（Ｒ^{f}）$_{2}$、ならびに

（ｑ）Ｃ１～６個のＲ^{c}で各々が任意選択的に置換されていてもよい、Ｃ$_{1～6}$アルキ

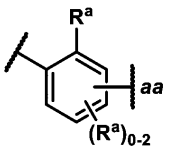
ル、$C_{2\sim6}$アルケニル、または$C_{2\sim6}$アルキニルと
からなる群から選択され、
R^bの各々は、$-(L^b)_b-R^{b1}$および$-R^{b1}$からなる群から独立して選択され、式中、
bの各々は、独立して、１、２、または３であり、
$-L^b$の各々は、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、$-N(C_{1\sim3}$アルキル）－、$-S(O)_{0\sim2}-$、Ｃ（＝Ｏ）、および$C_{1\sim3}$アルキレンからなる群から選択され、
R^{b1}の各々は、$C_{3\sim10}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、$C_{6\sim10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から独立して選択され、それらの各々が、１～３個のR^gで任意選択的に置換されていてもよく、
R^cの各々は、ハロ；シアノ、－ＯＨ、$-C_{1\sim6}$アルコキシ、$-C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$-NR^dR^e$、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキル、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1\sim6}$ハロアルキル、Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$、$S(O)_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）、$S(O)_{0\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）、および$S(O)_{1\sim2}N(R^f)_2$からなる群から独立して選択され、
R^dおよびR^eの各々は、独立して、Ｈと、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）$C_{1\sim6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1\sim6}$アルキルと、Ｃ（＝Ｏ）$OC_{1\sim6}$ハロアルキルと、Ｃ（＝Ｏ）$N(R^f)_2$と、$S(O)_{1\sim2}$（$C_{1\sim6}$アルキル）と、$S(O)_{1\sim2}$（$C_{1\sim6}$ハロアルキル）と、$S(O)_{1\sim2}N(R^f)_2$と、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい$C_{1\sim6}$アルキルと、からなる群から選択され、
R^fの各々は、Ｈと、１～３個のR^hで任意選択的に置換されていてもよい、$C_{1\sim6}$アルキルとからなる群から独立して選択され、
R^gの各々は、独立して、R^h、$C_{1\sim3}$アルキル、および$C_{1\sim3}$ハロアルキルからなる群から選択され、
R^hの各々は、独立して、ハロ、シアノ、－ＯＨ、$-C_{1\sim6}$アルコキシ、$-C_{1\sim6}$ハロアルコキシ、$-NH_2$、－Ｎ（Ｈ）（$C_{1\sim3}$アルキル）、および$-N(C_{1\sim3}$アルキル）$_2$からなる群から選択される、化合物。

【３２７５】

実施形態２．環Ａが、１～３個のR^aで任意選択的に置換されていてもよいフェニレンである、実施形態１に記載の化合物。

【３２７６】

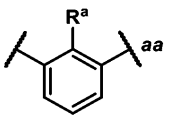
実施形態３．環Ａが



であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表す、実施形態１または２に記載の化合物。

【３２７７】

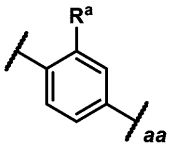
実施形態４．環Ａが



であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表す、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２７８】

実施形態５．環Ａが



であり、式中、ａａは、Ｌへの結合点を表す、実施形態１～３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２７９】

実施形態６．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}が、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよいＣ$_{1～3}$アルキルである、実施形態１～５のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８０】

実施形態７．環Ａ上に存在する１個のＲ^{a}がメチルまたはＣＦ$_{3}$である、実施形態１～６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８１】

実施形態８．Ｒ^{1}がＣ（Ｏ）ＯＨである、実施形態１～７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８２】

実施形態９．ｍ２が０である、実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８３】

実施形態１０．ｍ３が０である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８４】

実施形態１１．ｍ４が０である、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８５】

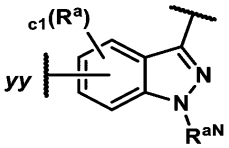
実施形態１２．ｍ５が０である、実施形態１～１１のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８６】

実施形態１３．実施形態１～８のいずれか１つに記載の化合物であって、ｍ２が０であり、ｍ３が０であり、ｍ４が０であり、ｍ５が０である、化合物。

【３２８７】

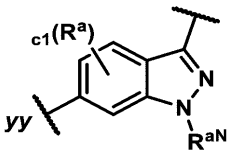
実施形態１４．環Ｃが



である、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８８】

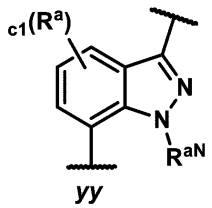
実施形態１５．環Ｃが



である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２８９】

実施形態１６．環Ｃが



である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９０】

実施形態１７．ｃ１が０である、実施形態１４～１６のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９１】

実施形態１８．R^{aN}が、$C_{1～3}$アルキルである、実施形態１４～１７のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９２】

実施形態１９．R^{aN}がメチルである、実施形態１４～１８のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９３】

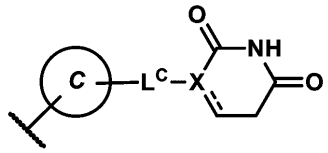
実施形態２０．L^{C}が結合である、実施形態１４～１９のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９４】

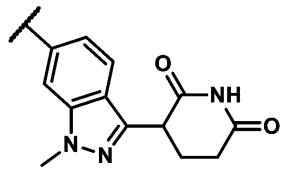
実施形態２１．ＸがＣＨである、実施形態１４～２０のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９５】

実施形態２２．当該



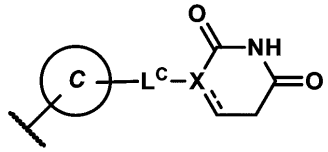
部分が



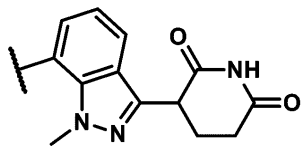
である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。

【３２９６】

実施形態２３．当該



部分が



である、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の化合物。
【３２９７】
実施形態２４．実施形態１～２３のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが－（L^A）$_{n1}$－であり、L^Aおよびｎ１が、（ＡＡ）に従って定められる、化合物。
【３２９８】
実施形態２５．ｎ１が、３～５の整数である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。
【３２９９】
実施形態２６．ｎ１が、５～９の整数である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。
【３３００】
実施形態２７．ｎ１が、６、７、または８である、実施形態１～２４または２６のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０１】
実施形態２８．ｎ１が、９～１２の整数である、実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０２】
実施形態２９．L^Aの１～２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０３】
実施形態３０．L^Aの１個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０４】
実施形態３１．L^Aの２個の出現が、L^{A4}である、実施形態１～２８のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０５】
実施形態３２．実施形態１～３１のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A4}の各々が、独立して、
ａ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、$C_{3～10}$シクロアルキレンまたは４～１０員ヘテロシクリレンと、
ｂ）１～３個のR^aで各々が任意選択的に置換されていてもよい、フェニレンまたは５～６員ヘテロアリーレンと
からなる群から選択される、化合物。
【３３０６】
実施形態３３．L^Aの１～４個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～３２のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０７】
実施形態３４．L^Aの１～３個の出現が、L^{A3}である、実施形態１～３３のいずれか１つに記載の化合物。
【３３０８】
実施形態３５．実施形態１～３４のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A3}の０～１個の出現がＣ（＝Ｏ）であり、L^{A3}の残りの各出現が、独立して、－Ｏ－、－Ｎ（Ｈ）－、および－Ｎ（$C_{1～3}$アルキル）－からなる群から選択される、化合物。
【３３０９】
実施形態３６．L^Aの２～７個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～３５のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１０】
実施形態３７．L^Aの２～５個の出現が、L^{A1}である、実施形態１～３６のいずれか１つに記載の化合物。
【３３１１】

実施形態３８．実施形態１～３７のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の０～２個の出現が、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣH_2－である、化合物。

【３３１２】

実施形態３９．L^{A1}の各出現が、－ＣH_2－である、実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物。

【３３１３】

実施形態４０．実施形態１～３８のいずれか１つに記載の化合物であって、L^{A1}の１個の出現が、－ＣＨR^{L}－または－Ｃ（R^{L}）$_2$－であり、L^{A1}の残りの各出現が、－ＣH_2－である、化合物。

【３３１４】

実施形態４１．R^{L}の各々が、独立して、－Ｆと、１～３個のＦで任意選択的に置換されていてもよい－$C_{1\sim3}$アルキルとからなる群から選択される、実施形態１～４０のいずれか１つに記載の化合物。

【３３１５】

実施形態４２．実施形態１～２４のいずれか１つに記載の化合物であって、Ｌが、－（L^{A}）$_{n1}$－であり、L^{A}および$n1$が、（ＡＡ）に従って定められ、式中、

$n1$は、５～９の整数であり、

L^{A}の１～２個の出現は、L^{A4}であり、

L^{A}の２～７個の出現は、L^{A1}であり、

L^{A}の１～４個の出現は、L^{A3}である、化合物。

【３３１６】

実施形態４３．表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３８ｂ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４６ｂ，１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８６ｂ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１０ｂ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１８ｂ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６

，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７１ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７５ｂ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１，２９２，２９３，２９３ａ，２９４，２９５，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０２，３０３，３０４，３０５，３０６，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３０９，３１０，３１０ａ，３１０ｂ，３１１，３１１ａ，３１１ｂ，３１２，３１３，３１４，３１６，３１６ａ，３１７，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２６，３２６ａ，３２７，３２７ａ，３２８，３２８ａ，３２９，３２９ａ，３３０，３３０ａ，３３１，３３１ａ，３３１ｂ，３３２，３３２ａ，３３２ｂ，３３３，３３３ａ，３３３ｂ，３３４，３３４ａ，３３５，３３５ａ，３３６，３３６ａ，３３７，３３７ａ，３３８，３３８ａ，３３９，３３９ａ，３３９ｂ，３４０，３４０ａ，３４１，３４１ａ，３４２，３４２ａ，３４３，３４３ａ，３４３ｂ，３４３ｃ，３４３ｄ，３４４，３４４ａ，３４４ｂ，３４４ｃ，３４４ｄ，３４５，３４５ａ，３４６，３４６ａ，３４６ｂ，３４７，３４７ａ，３４７ｂ，３４９，３４９ａ，３４９ｂ，３５０，３５０ａ，３５１，３５１ａ，３５１ｂ，３５２，３５２ａ，３５２ｂ，３５３，３５３ａ，３５３ｂ，３５４，３５４ａ，３５４ｂ，３５５，３５６，３５７からなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３８ｂ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４６ｂ，１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３

ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７１ｂ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１，２９２，２９３，２９３ａ，２９４，２９５，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０２，３０３，３０４，３０５，３０６，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３０９，３１０，３１０ａ，３１０ｂ，３１１，３１１ａ，３１２，３１３，３１４，３１６，３１６ａ，３１７，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２６，３２６ａ，３２７，３２７ａ，３２８，３２８ａ，３２９，３２９ａ，３３０，３３０ａ，３３１，３３１ａ，３３１ｂ，３３２，３３２ａ，３３２ｂ，３３３，３３３ａ，３３４，３３４ａ，３３５，３３５ａ，３３６，３３６ａ，３３７，３３７ａ，３３８，３３８ａ，３３９，３３９ａ，３４０，３４０ａ，３４１，３４１ａ，３４２，３４２ａ，３４３，３４３ａ，３４３ｂ，３４３ｃ，３４３ｄ，３４４，３４４ａ，３４４ｂ，３４４ｃ，３４４ｄ，３４５，３４５ａ，３４６，３４６ａ，３４６ｂ，３４７，３４７ａ，３４７ｂ，３４９，３４９ａ，３４９ｂ，３５０，３５０ａ，３５１，３５１ａ，３５１ｂ，３５２，３５２ａ，および３５２ｂからなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３８ｂ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４６ｂ，１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８

ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１，２９２，２９３，２９３ａ，２９４，２９５，２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０２，３０３，３０４，３０５，３０６，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３０９，３１０，３１０ａ，３１０ｂ，３１１，３１１ａ，３１２，３１３，３１４，３１５，３１５ａ，３１６，３１６ａ，３１７，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２６，３２６ａ，３２７，３２７ａ，３２８，３２８ａ，３２９，３２９ａ，３３０，３３０ａ，３３１，３３１ａ，３３１ｂ，３３２，３３２ａ，３３２ｂ，３３３，３３３ａからなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３８ｂ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４６ｂ，１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１，２９２，２９３，２９３ａ，２９４，２９５，

２９６，２９６ａ，２９７，２９７ａ，２９７ｂ，２９８，２９８ａ，２９９，２９９ａ，３００，３００ａ，３００ｂ，３０１，３０１ａ，３０１ｂ，３０２，３０３，３０４，３０５，３０６，３０７，３０７ａ，３０７ｂ，３０８，３０８ａ，３０８ｂ，３０９，３１０，３１０ａ，３１１，３１１ａ，３１２，３１３，３１４，３１５，３１５ａ，３１６，３１６ａ，３１７，３１８，３１８ａ，３１９，３１９ａ，３２０，３２０ａ，３２０ｂ，３２１，３２１ａ，３２１ｂ，３２２，３２２ａ，３２３，３２３ａ，３２４，３２４ａ，３２５，３２５ａ，３２６，３２６ａ，３２７，３２７ａからなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３８ｂ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４６ｂ，１４７，１４７ａ，１４７ｂ，１４８，１４８ａ，１４８ｂ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂ，２４１，２４２，２４３，２４４，２４５，２４５ａ，２４５ｂ，２４６，２４６ａ，２４６ｂ，２４７，２４８，２４９，２５０，２５０ａ，２５１，２５１ａ，２５２，２５２ａ，２５３，２５３ａ，２５４，２５４ａ，２５５，２５６，２５７，２５８，２５９，２５９ａ，２６０，２６１，２６２，２６２ａ，２６２ｂ，２６３，２６３ａ，２６３ｂ，２６４，２６５，２６６，２６６ａ，２６６ｂ，２６７，２６８，２６８ａ，２６８ｂ，２６９，２６９ａ，２７０，２７０ａ，２７１，２７１ａ，２７２，２７２ａ，２７２ｂ，２７３，２７３ａ，２７３ｂ，２７４，２７４ａ，２７４ｂ，２７５，２７５ａ，２７６，２７６ａ，２７６ｂ，２７７，２７８，２７８ａ，２７８ｂ，２７９，２８０，２８１，２８１ａ，２８１ｂ，２８２，２８２ａ，２８２ｂ，２８３，２８３ａ，２８３ｂ，２８４，２８４ａ，２８４ｂ，２８５，２８６，２８７，２８８，２８９，２８９ａ，２８９ｂ，２９０，２９１からなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４７，１４７ａ，１４８，１４８ａ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５，

１５６，１５７，１５８，１５９，１５９ａ，１６０，１６０ａ，１６０ｂ，１６１，１６１ａ，１６２，１６２ａ，１６２ｂ，１６３，１６４，１６４ａ，１６４ｂ，１６５，１６６，１６７，１６７ａ，１６７ｂ，１６８，１６８ａ，１６９，１６９ａ，１６９ｂ，１７０，１７１，１７１ａ，１７２，１７３，１７３ａ，１７３ｂ，１７４，１７４ａ，１７４ｂ，１７５，１７６，１７６ａ，１７７，１７７ａ，１７８，１７９，１７９ａ，１８０，１８０ａ，１８０ｂ，１８１，１８２，１８２ａ，１８３，１８３ａ，１８４，１８５，１８５ａ，１８６，１８６ａ，１８７，１８７ａ，１８７ｂ，１８８，１８９，１９０，１９１，１９２，１９３，１９３ａ，１９３ｂ，１９４，１９５，１９６，１９７，１９７ａ，１９７ｂ，１９８，１９９，２００，２０１，２０２，２０２ａ，２０２ｂ，２０３，２０４，２０４ａ，２０５，２０６，２０７，２０７ａ，２０７ｂ，２０８，２０９，２０９ａ，２１０，２１０ａ，２１１，２１１ａ，２１２，２１２ａ，２１３，２１４，２１４ａ，２１５，２１５ａ，２１６，２１６ａ，２１６ｂ，２１７，２１８，２１８ａ，２１９，２１９ａ，２１９ｂ，２２０，２２１，２２２，２２３，２２４，２２４ａ，２２４ｂ，２２５，２２６，２２７，２２７ａ，２２８，２２９，２３０，２３１，２３１ａ，２３１ｂ，２３２，２３３，２３４，２３５，２３６，２３７，２３８，２３９，２３９ａ，２４０，２４０ａ，２４０ｂおよび２４１からなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩であるか、または

表Ｃ１に示された、１０１，１０２，１０３，１０４，１０５，１０６，１０７，１０８，１０９，１１０，１１１，１１２，１１３，１１４，１１５，１１６，１１６ａ，１１７，１１７ａ，１１８，１１９，１２０，１２１，１２２，１２３，１２４，１２４ａ，１２５，１２５ａ，１２６，１２７，１２８，１２９，１３０，１３１，１３１ａ，１３２，１３３，１３４，１３５，１３６，１３７，１３８，１３８ａ，１３９，１４０，１４１，１４２，１４３，１４４，１４５，１４６，１４６ａ，１４７，１４７ａ，１４８，１４８ａ，１４９，１５０，１５１，１５２，１５３，１５４，１５４ａ，１５５および１５６からなる群から選択される化合物もしくその薬学的に許容される塩である、化合物。

【３３１７】

実施形態４４．当該化合物が、実施例Ｂ１に記載される条件下で、Ｙｍｉｎ（６ｈ）≧７０％および／またはＹｍｉｎ（２４ｈ）≧７０％を示さない、実施形態４３記載の化合物。

【３３１８】

実施形態４５．実施形態１～４４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤と、を含む、医薬組成物。

【３３１９】

実施形態４６．治療に使用するための、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩、または実施形態４５に記載の医薬組成物。

【３３２０】

実施形態４７．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態１～４４のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４５に記載の医薬組成物。

【３３２１】

実施形態４８．治療に使用するための、実施形態４７に記載の化合物または医薬組成物、ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療。

【３３２２】

実施形態４９．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんの治療に使用するための、実施形態４８に記載の化合

物または医薬組成物ならびにフェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）、およびそれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療。

【３３２３】

実施形態５０．本態性血小板血症、真性赤血球増加症、骨髄線維症、およびそれらの組合せからなる群から選択されるがんを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～４４の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４５の医薬組成物を対象に投与することを含む方法に使用するための、実施形態１～４４のいずれか１つの化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４５の医薬組成物。

【３３２４】

実施形態５１．当該方法が、治療有効量の、フェドラチニブ（例えば、フェドラチニブ二塩酸塩一水和物）、モメロチニブ（例えば、モメロチニブ二塩酸塩）、パクリチニブ（例えば、クエン酸パクリチニブ）、ルキソリチニブ（例えば、ルキソリチニブリン酸塩）およびこれらの組合せからなる群から選択される更なる治療薬または治療を対象に投与することを含む、実施形態５０に記載の化合物または医薬組成物。

【３３２５】

実施形態５２．実施形態１～４４のいずれか１つに記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または実施形態４５に記載の医薬組成物、および更なる治療薬もしくは治療を、同時に、別々に、または逐次的に投与する、実施形態５４に記載の化合物または医薬組成物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/021010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 C07D451/06 C07D487/08 A61K31/4725 A61P35/00
A61K47/50
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2013/055897 A1 (ABBVIE INC [US]) 18 April 2013 (2013-04-18) claims 1, 15; examples 1-86	1-95
A	WO 2021/146536 A1 (UNIV FLORIDA [US]) 22 July 2021 (2021-07-22) cited in the application pages 111, 112; claims 1, 49, 59	1-95

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 July 2023	19/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Moriggi, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/021010

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TROUP ROBERT I. ET AL: "Current strategies for the design of PROTAC linkers: a critical review", EXPLORATION OF TARGETED ANTI-TUMOR THERAPY, [Online] vol. 1, no. 5, 30 October 2020 (2020-10-30), XP055828975, DOI: 10.37349/etat.2020.00018 Retrieved from the Internet: URL:https://www.explorationpub.com/uploads/Article/A100218/100218.pdf> [retrieved on 2023-06-23] paragraphs PROTAC anchors, PROTAC warheads and PROTAC linkers	1-95
X,P	WO 2023/044046 A1 (KYMERA THERAPEUTICS INC [US]) 23 March 2023 (2023-03-23) cited in the application claims 1, 19, 25	1-95
E	WO 2023/083194 A1 (HANGZHOU GLUBIO PHARMACEUTICAL CO LTD [CN]) 19 May 2023 (2023-05-19) compound with the Registry Number 2928528-27-0	94

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/021010

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013055897 A1	18-04-2013	AR 088327 A1	28-05-2014
		AU 2012322698 A1	17-04-2014
		AU 2017206246 A1	10-08-2017
		BR 112014009053 A2	13-06-2017
		CA 2851364 A1	18-04-2013
		CL 2014000905 A1	22-09-2014
		CO 6950476 A2	20-05-2014
		CR 20140205 A	17-07-2014
		CR 20200097 A	31-03-2020
		CY 1118224 T1	28-06-2017
		DK 2766361 T3	05-12-2016
		DO P2014000070 A	31-07-2014
		DO P2019000022 A	15-02-2019
		EC SP14000357 A	30-11-2015
		EP 2766361 A1	20-08-2014
		ES 2598877 T3	30-01-2017
		GT 201400064 A	23-12-2014
		HK 1200167 A1	31-07-2015
		HR P20161319 T1	16-12-2016
		HU E030589 T2	29-05-2017
		IL 231856 A	31-07-2017
		JP 6155270 B2	28-06-2017
		JP 6395893 B2	26-09-2018
		JP 2014530238 A	17-11-2014
		JP 2017197530 A	02-11-2017
		KR 20140075793 A	19-06-2014
		LT 2766361 T	10-11-2016
		ME 02514 B	20-02-2017
		MX 356031 B	09-05-2018
		NZ 623100 A	29-04-2016
		PE 20141282 A1	26-10-2014
		PH 12015501498 A1	14-12-2015
		PL 2766361 T3	31-03-2017
		PT 2766361 T	27-10-2016
		RU 2014119250 A	20-11-2015
		SG 11201401279X A	29-05-2014
		TW 201319064 A	16-05-2013
		UA 115042 C2	11-09-2017
		UY 34382 A	31-05-2013
		WO 2013055897 A1	18-04-2013
		ZA 201402556 B	27-09-2017
WO 2021146536 A1	22-07-2021	AU 2021207672 A1	14-07-2022
		CA 3163593 A1	22-07-2021
		CN 115038697 A	09-09-2022
		EP 4090658 A1	23-11-2022
		JP 2023510885 A	15-03-2023
		KR 20220129589 A	23-09-2022
		WO 2021146536 A1	22-07-2021
WO 2023044046 A1	23-03-2023	NONE	
WO 2023083194 A1	19-05-2023	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　31/4725(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/4725	
Ａ６１Ｋ　31/496(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/496	
Ａ６１Ｋ　31/4995(2006.01)	Ａ６１Ｋ　31/4995	
Ｃ０７Ｄ　451/06　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　451/06	
Ｃ０７Ｄ　451/02　(2006.01)	Ｃ０７Ｄ　451/02	

(32)優先日　令和4年12月2日(2022.12.2)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/449,756
(32)優先日　令和5年3月3日(2023.3.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/454,545
(32)優先日　令和5年3月24日(2023.3.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/457,997
(32)優先日　令和5年4月7日(2023.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

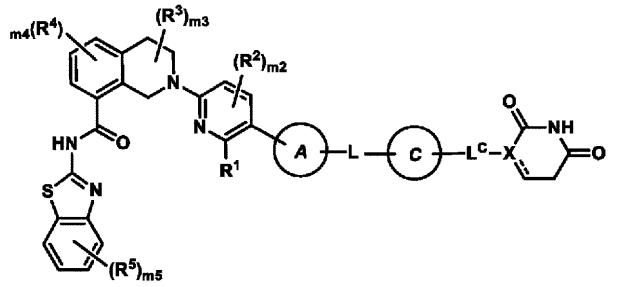
（特許庁注：以下のものは登録商標）
１．ＴＷＥＥＮ
２．ＰＬＵＲＯＮＩＣ

弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100188433
弁理士　梅村 幸輔
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100214396
弁理士　塩田 真紀
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(74)代理人　100221741

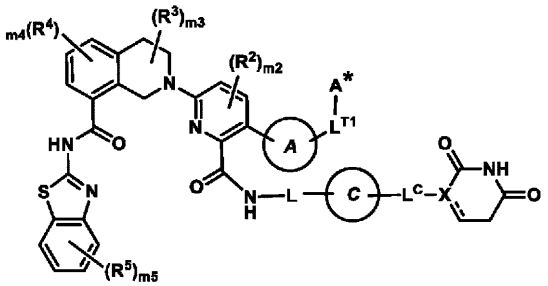
弁理士　酒井 直子
(74)代理人　100114926
弁理士　枝松 義恵
(72)発明者　ホーン エヴァン ジェイ.
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ローゼル ストリート １１１８０ スイート エー
(72)発明者　ハンセン ジョシュア ディー.
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ローゼル ストリート １１１８０ スイート エー
(72)発明者　アレクサンダー マシュー ディー.
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ローゼル ストリート １１１８０ スイート エー
(72)発明者　ホアン フェイ
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ローゼル ストリート １１１８０ スイート エー
(72)発明者　ナジー マーク エー.
アメリカ合衆国 ９２１２１ カリフォルニア州 サンディエゴ ローゼル ストリート １１１８０ スイート エー

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA02 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
4C086　AA01 AA02 AA03 BC84 CB05 CB15 GA07 GA08 GA10 GA12
MA01 MA02 MA04 NA14 ZB26 ZB27

【要約の続き】
、ならびにそれを使用および製造する方法を提供する。



(I)



(II)