(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-530195
(P2024-530195A)
(43)公表日　令和6年8月16日(2024.8.16)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｄ　487/04	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	１５１	４Ｃ０８６
Ｃ０７Ｄ　519/00	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	487/04	ＣＳＰ	
Ａ６１Ｋ　31/551	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	519/00	３１１	
Ａ６１Ｐ　9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/551		
Ａ６１Ｐ　21/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10		

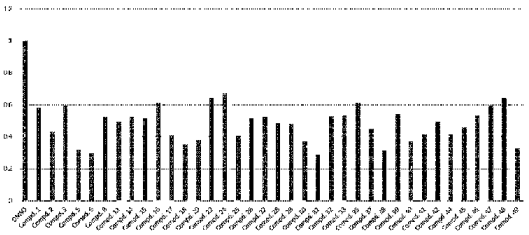
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全568頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-507884(P2024-507884)
(86)(22)出願日　令和4年8月10日(2022.8.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年2月7日(2024.2.7)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/057471
(87)国際公開番号　WO2023/017442
(87)国際公開日　令和5年2月16日(2023.2.16)
(31)優先権主張番号　10-2021-0105358
(32)優先日　令和3年8月10日(2021.8.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2021-0106488
(32)優先日　令和3年8月12日(2021.8.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2021-0117389
最終頁に続く

(71)出願人　522000784
オップテラ インコーポレイテッド
大韓民国 ２１９８８ インチョン ヨンスグ ソンドミレロ ９ １－２０４
(74)代理人　110001508
弁理士法人 津国
(72)発明者　リュ，スーヒー
大韓民国、２１９８６ インチョン、ヨンスーグ ８４ボンーギル、ソンドムンファーロ ２４、２０３－９０３
(72)発明者　ミン，インスク
大韓民国、１４７８９ キョンギード、プチョンーシ ２１９ボンーギル、ボマンーロ １９、１０２－３０１
(72)発明者　リ，ハンキョ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　新規ＰＬＫ１分解誘導化合物

(57)【要約】
本発明は、新規ＰＬＫ１分解誘導化合物、その製造方法、およびその用途に関するものである。本発明における化合物は、ＰＬＫ１分解を誘導する効果を示す。したがって、本発明における化合物は、ＰＬＫ１関連疾患の予防または治療に効果的に使用することができる。



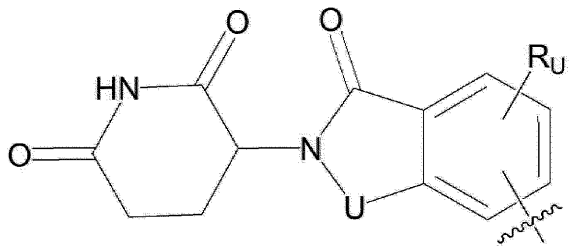
10

20

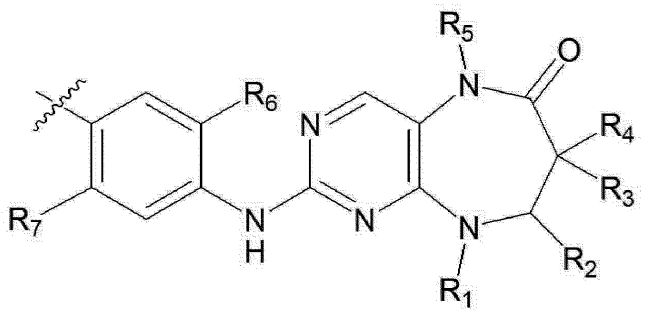
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式Ｉで表される化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩：
【化２３４】
［化Ｉ］



前記式Ｉ中、
ＵＬＭは、以下の式１で表される部分であり；
【化２３５】
［化１］



ＰＴＭは、以下の式２で表される部分であり；
【化２３６】
［化２］



Ｌｉｎｋｅｒは、ＵＬＭとＰＴＭを化学的に連結する基であり；
Ｕは、－ＣＨ$_2$－または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；
Ｒ$_U$は、－Ｈまたは－ハロであり；
Ｒ$_1$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは３～７員シクロアルキルであり；
Ｒ$_2$は、－Ｈであり；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、それぞれ独立して、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルケニル、または－ハロであり、またはＲ$_3$およびＲ$_4$は、互いに連結され、３～６員環を形成するものであり；
Ｒ$_5$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；
Ｒ$_6$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｒ$_P$、または－ハロであり；
Ｒ$_7$は、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ハロ、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり｛ここで、前記５～６員ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のＨは、－Ｃ$_{1-4}$アルキルで置換されてもよい｝、または前記Ｌｉｎｋｅｒと連結され、５～６員環を形成するものであり；

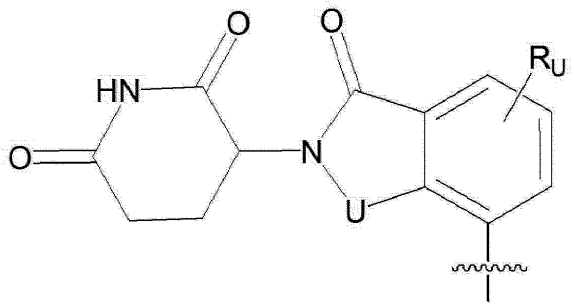
ＲＰは、－Ｈ、－Ｃ１－４アルキル、－Ｃ１－４ヒドロキシアルキル、または－Ｃ１－４ハロアルキルである。

【請求項２】

前記ＵＬＭは、以下の式１－１または式１－２で表される部分であり；

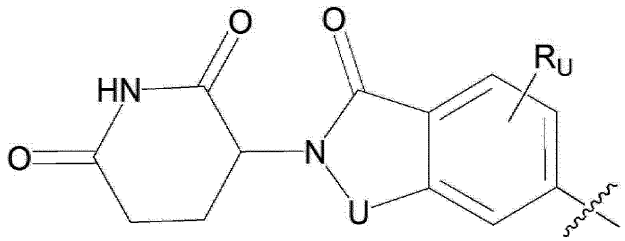
【化２３７】

［化１－１］



【化２３８】

［化１－２］



Ｕは、－ＣＨ２－または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；

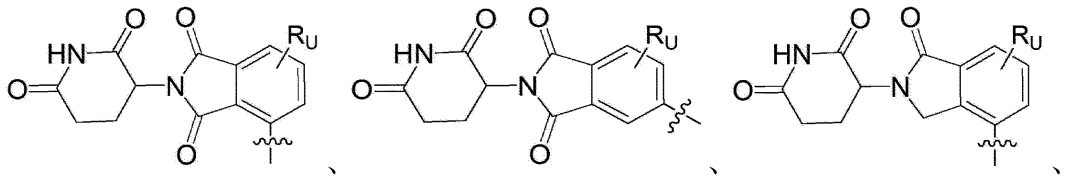
ＲＵは、－Ｈまたは－ハロである；

請求項１に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項３】

ＵＬＭは、

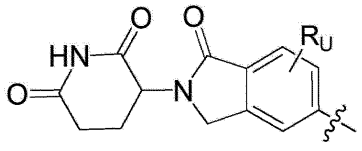
【化２３９】



、

、

、



または

であり；

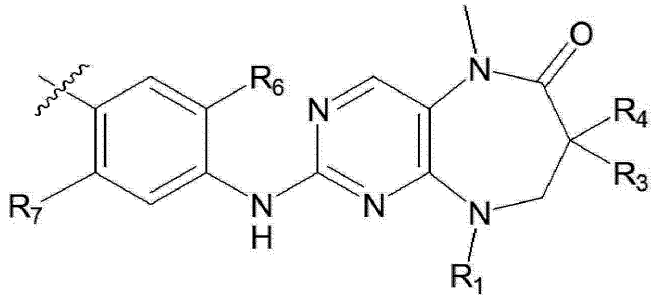
ＲＵは、－Ｈまたは－ハロである；

請求項１に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項４】

前記ＰＴＭは、

【化２４０】



であり；

R_1は、－イソプロピル、－シクロプロピル、－シクロブチル、または－シクロペンチルであり；

R_3およびR_4は、それぞれ独立して、－Ｈ、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}アルケニル、または－ハロであり、またはR_3およびR_4は、互いに連結され、３員環を形成するものであり；

R_6は、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－Ｏ－R_P、または－ハロであり；

R_7は、－Ｈ、－C_{1-4}ハロアルキル、－ハロ、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり｛ここで、前記５～６員ヘテロシクロアルキルの一つ以上のＨは、－C_{1-4}アルキルで置換されてもよい｝、または前記Ｌｉｎｋｅｒと連結され、５～６員ヘテロシクロアルキル環を形成するものであり；

R_Pは、－Ｈ、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ヒドロキシアルキル、または－C_{1-4}ハロアルキルである；

請求項１に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項５】

Ｌｉｎｋｅｒは、－L_U－L_1－L_2－L_3－L_P－であり；

L_Uは、－（CH_2）ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、L_Uは、ＵＬＭと連結され［このとき、前記L_Uがヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_1がＵＬＭと直接連結される］、前記ｘは、０、１、２、３、または４である｝；

L_1は、ヘテロシクロアルキルまたはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_1がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_UとL_2が直接連結され、前記ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のＨは、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－C_{1-4}アルコキシ、－ＯＨ、－ハロ、または＝Ｏで置換されてもよい｝；

L_2は、－（CH_2）y_1－、－（CH_2）y_2－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）y_3－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）y_1－Ｃ（＝Ｏ）－、－（CH_2）y_2－Ｏ－（CH_2）y_3－Ｃ（＝Ｏ）－、－（CH_2）y_2－ＮＨ－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_2－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_2－Ｏ－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_1－（Ｏ－C_{1-4}アルキル）ｚ－Ｏ－C_{1-4}アルキル－、－（CH_2）y_2－C_{1-4}アルケニル－（CH_2）y_3－、または－（CH_2）y_2－フェニル－（CH_2）y_3－であり｛ここで、前記y_1～y_3は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、または６であり、前記ｚは、１、２、３、４、５、または６である｝；

L_3は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_3がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_2とL_pが直接連結され、前記ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはフェニル環の一つ以上のＨは、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、または－ハロで置換されてもよい｝；

L_Pは、－（CH_2）ｚ－NR_L－Ｃ（＝Ｏ）－、－シクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ

）－、－ヘテロシクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）ｚ－Ｏ－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記Ｌ$_P$の－（Ｃ＝Ｏ）－または－Ｏ－がＰＴＭと連結され［このとき、前記Ｌ$_P$がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、Ｌ$_3$のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルがＰＴＭと直接連結される］、前記－（ＣＨ$_2$）ｚ－ＮＲ$_L$－Ｃ（＝Ｏ）－のＮＲ$_L$は、Ｒ$_7$と連結され、５～６員環を形成することができ、前記ｚは、０、１、２、３、または４である｝；

Ｒ$_L$は、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルである；

請求項１に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

【請求項６】

Ｌ$_U$は、－（ＣＨ$_2$）ｘ－、－Ｃ≡Ｃ－、－ＮＨ－、－Ｏ－、－Ｓ－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、Ｌ$_U$は、ＵＬＭと連結され［このとき、前記Ｌ$_U$がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、Ｌ$_1$がＵＬＭと直接連結される］、前記ｘは、０または１である｝；

Ｌ$_1$は、４～１２員ヘテロシクロアルキルまたはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記Ｌ$_1$がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、Ｌ$_U$とＬ$_2$が直接連結され、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、単環、架橋（ｂｒｉｄｇｅｄ）二重環、またはスパイロ（ｓｐｉｒｏ）環であり、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記４～１２員ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のＨは、－ＯＨまたは－ハロで置換されてもよい｝；

Ｌ$_2$は、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_1$－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－、－Ｃ（＝Ｏ）－（ＣＨ$_2$）ｙ$_1$－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－Ｎ（Ｃ$_{1-4}$アルキル）－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－Ｏ－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_1$－（Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル）ｚ－Ｏ－Ｃ$_{1-4}$アルキル－、－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－Ｃ$_{1-4}$アルケニル－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－、または－（ＣＨ$_2$）ｙ$_2$－フェニル－（ＣＨ$_2$）ｙ$_3$－であり｛ここで、前記ｙ$_1$～ｙ$_3$は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、または５であり、前記ｚは、１、２、３、４、または５である｝；

Ｌ$_3$は、４～６員シクロアルキル、４～１２員ヘテロシクロアルキル、フェニル、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記Ｌ$_3$がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、Ｌ$_2$とＬｐが直接連結され、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、単環、架橋（ｂｒｉｄｇｅｄ）二重環、またはスパイロ（ｓｐｉｒｏ）環であり、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記４～６員シクロアルキル、４～１２員ヘテロシクロアルキル、またはフェニル環の一つ以上のＨは、－ハロで置換されてもよい｝；

Ｌ$_P$は、－（ＣＨ$_2$）ｚ－ＮＲ$_L$－Ｃ（＝Ｏ）－、－シクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、－ヘテロシクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（ＣＨ$_2$）ｚ－Ｏ－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記Ｌ$_P$の－（Ｃ＝Ｏ）－または－Ｏ－がＰＴＭと連結され［このとき、前記Ｌ$_P$がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、Ｌ$_3$のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルがＰＴＭと直接連結される］、前記－（ＣＨ$_2$）ｚ－ＮＲ$_L$－Ｃ（＝Ｏ）－のＮＲ$_L$は、Ｒ$_7$と連結され、５～６員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ｚは、０または１である｝；

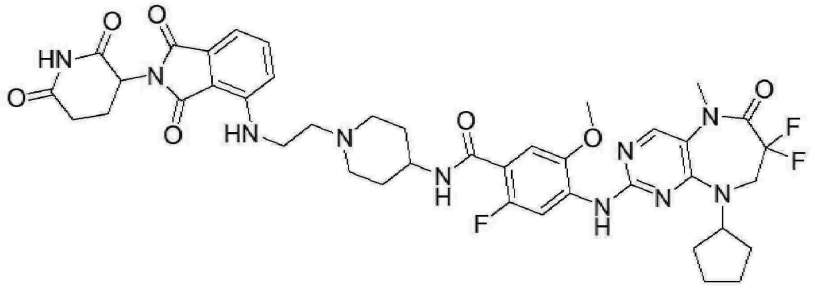
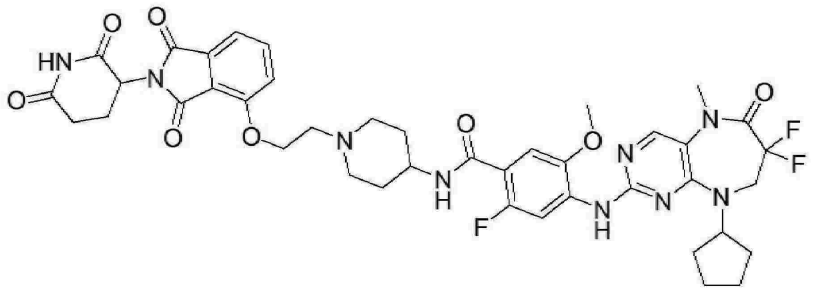
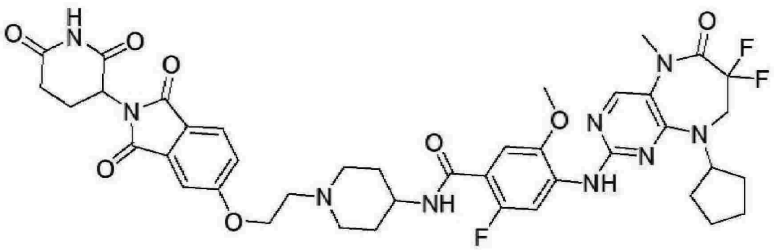
Ｒ$_L$は、－Ｈまたは－Ｃ$_{1-4}$アルキルである；

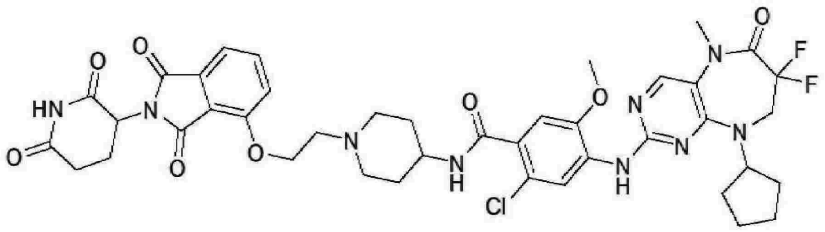
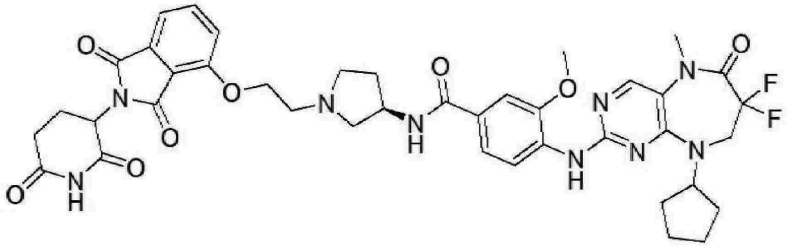
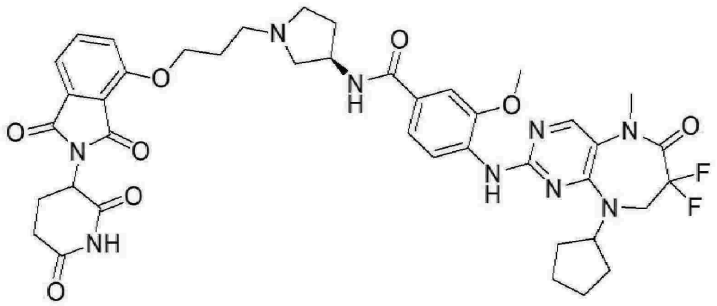
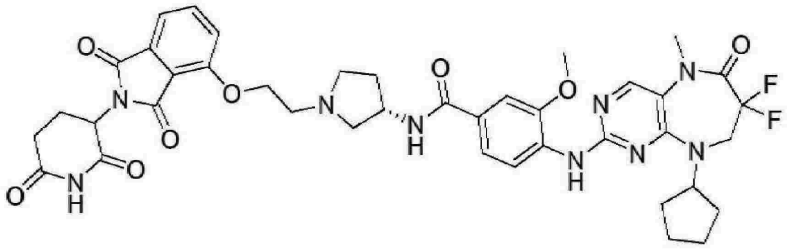
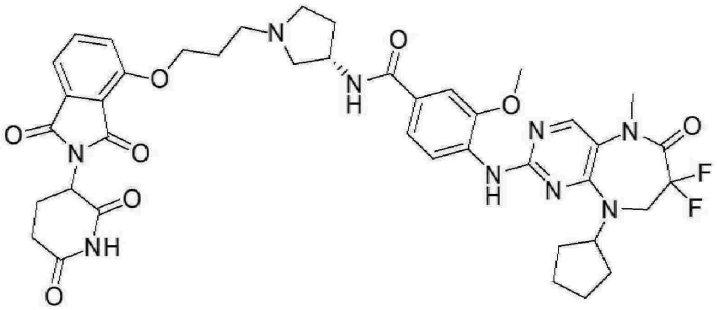
請求項５に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩。

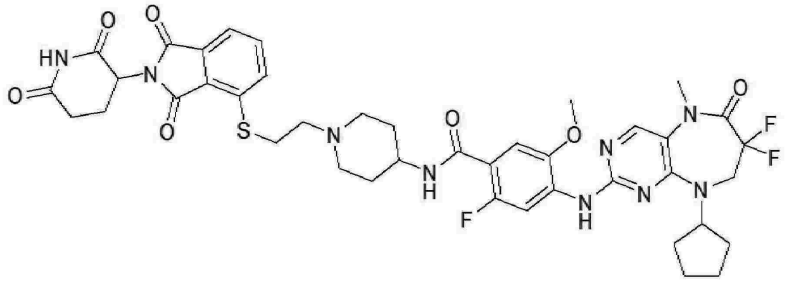
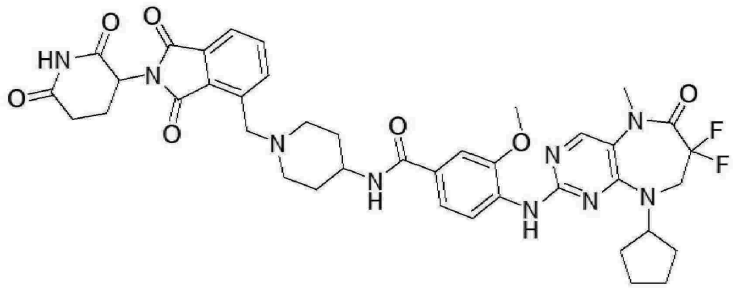
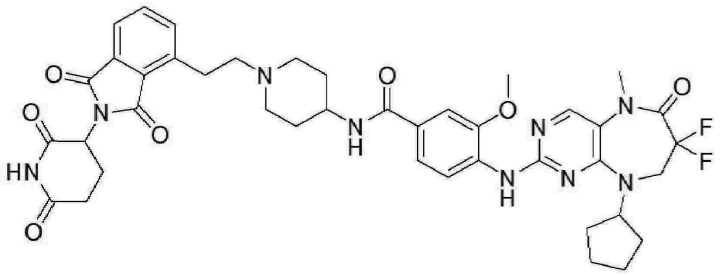
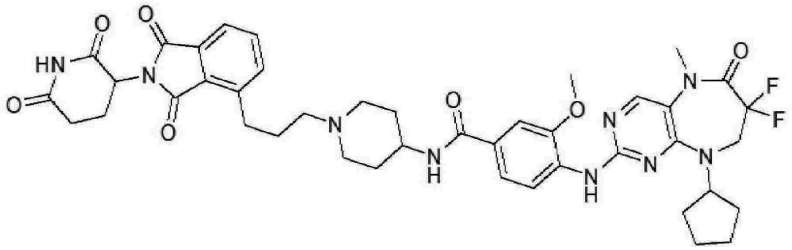
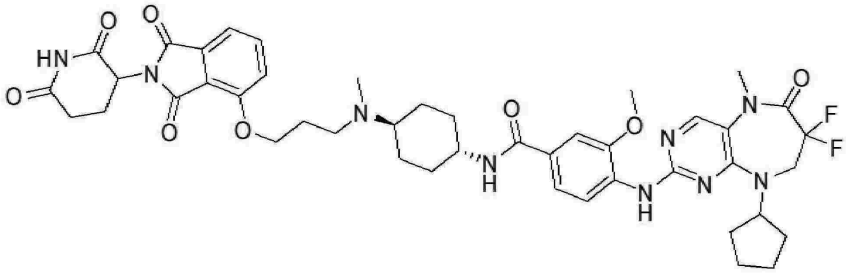
【請求項７】

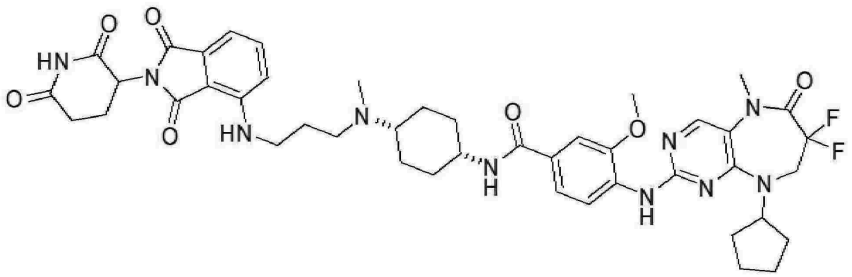
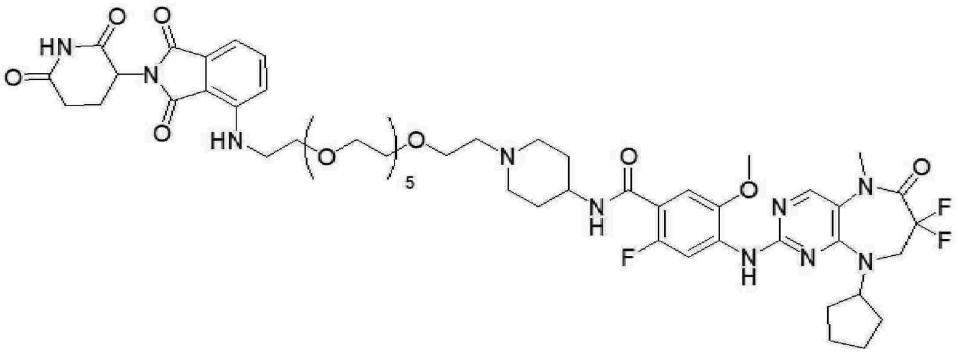
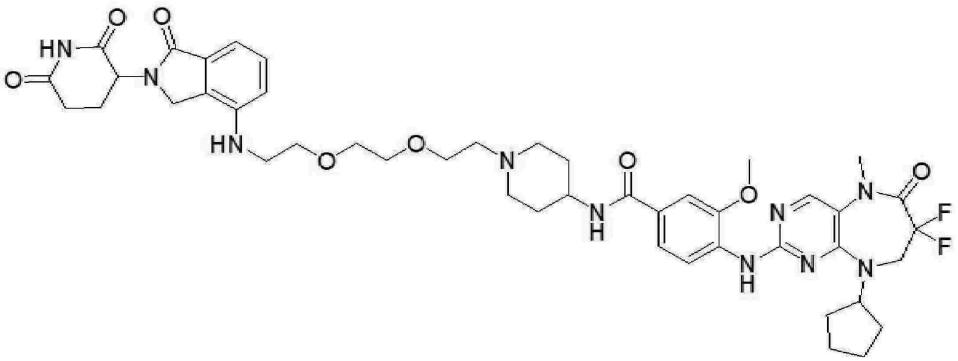
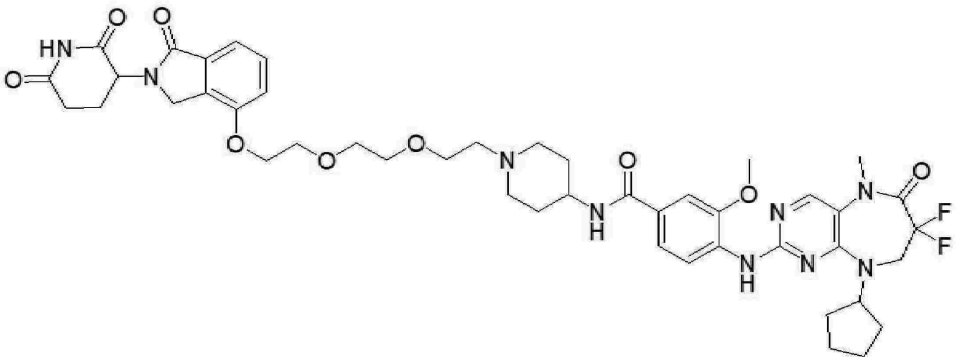
前記式Ｉで表される化合物が、次の化合物からなる群より選択されたものである、請求項１に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩：

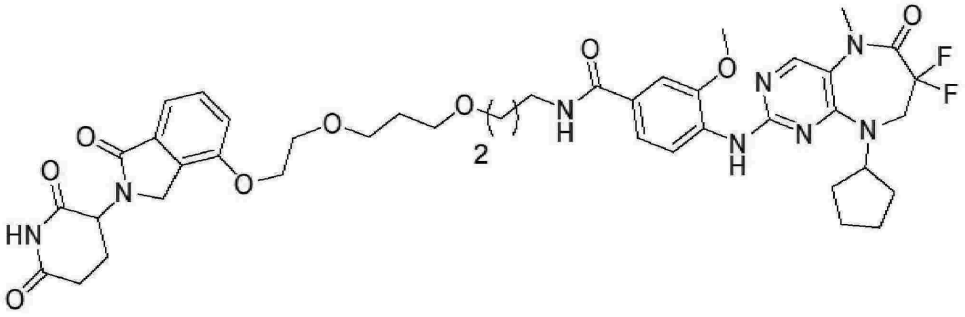
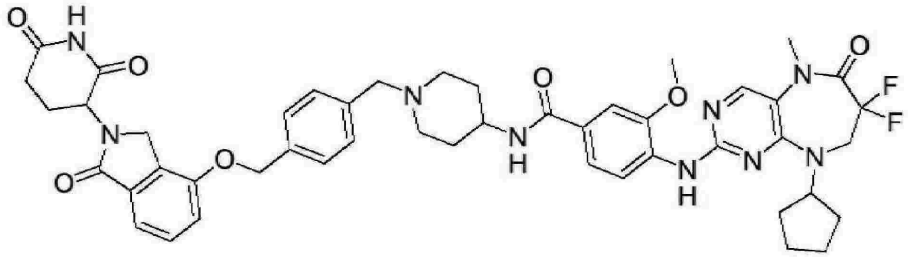
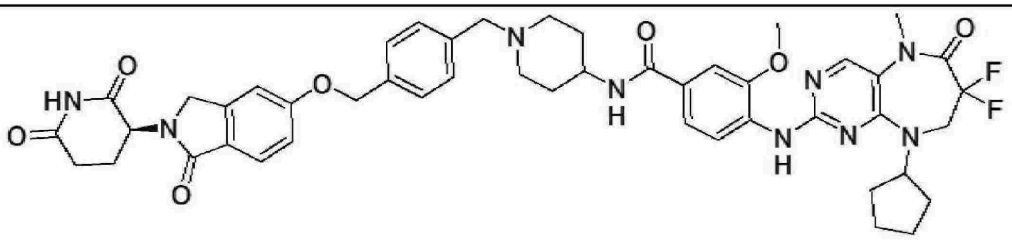
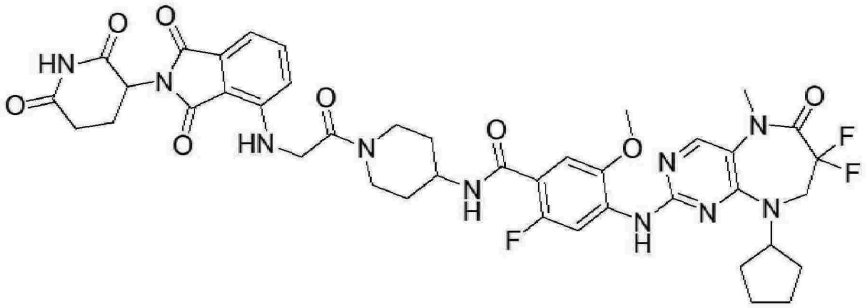
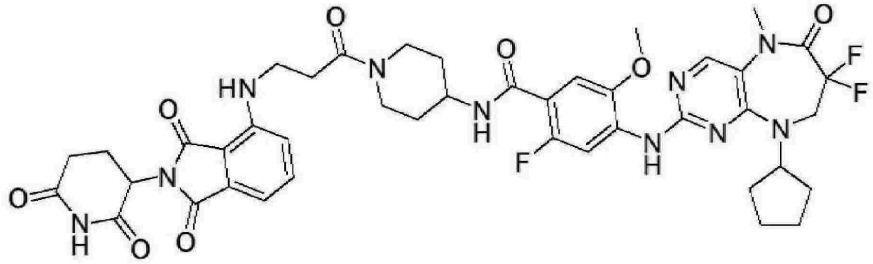
【表６】

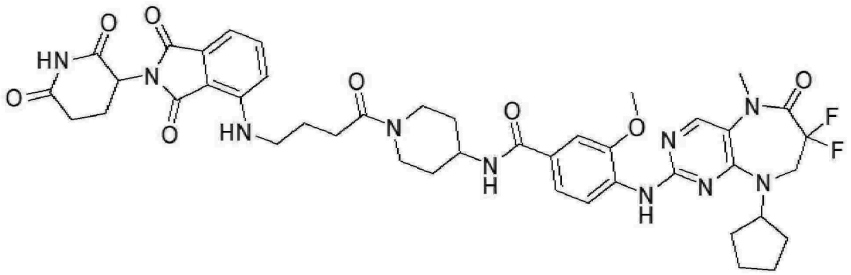
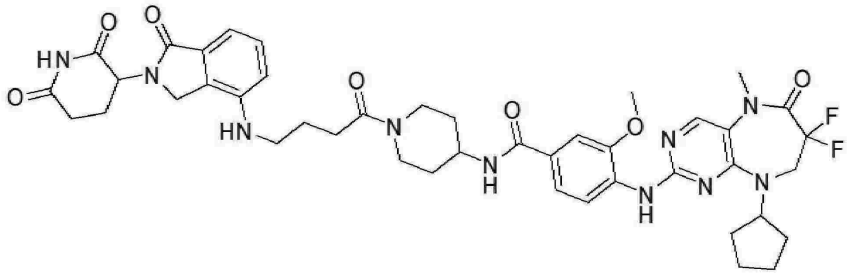
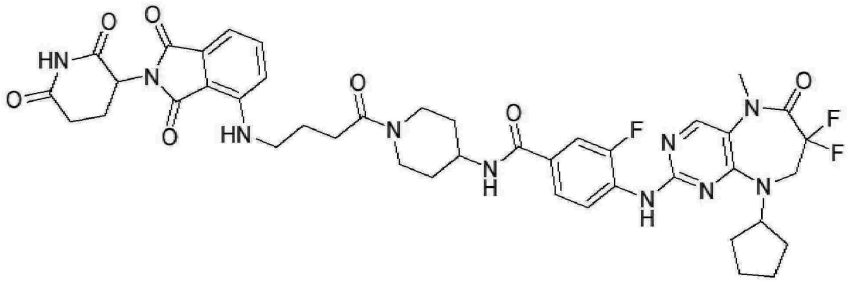
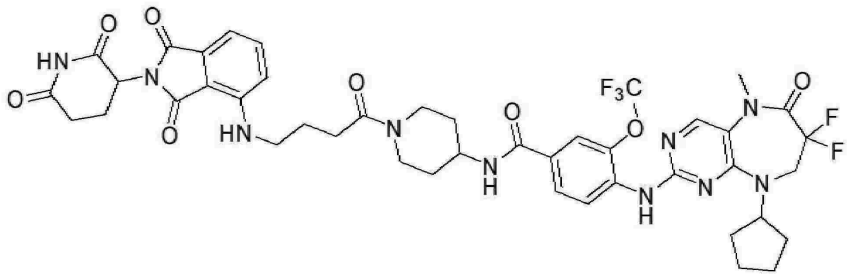
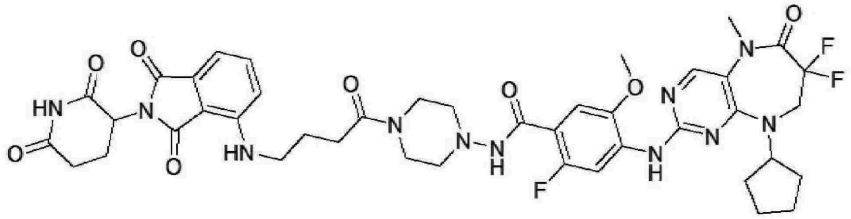
化合物	構造
1	
2	
3	
4	
5	

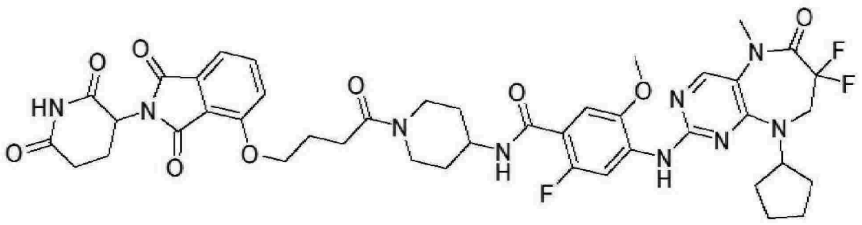
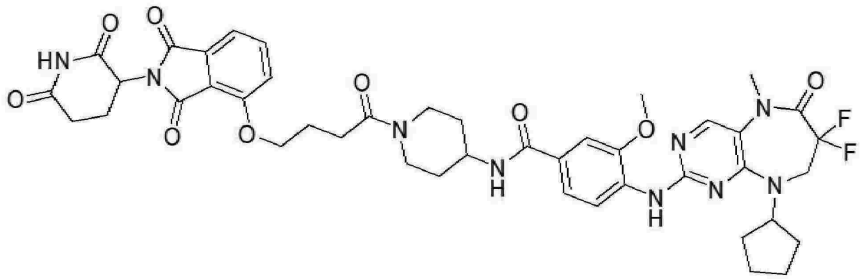
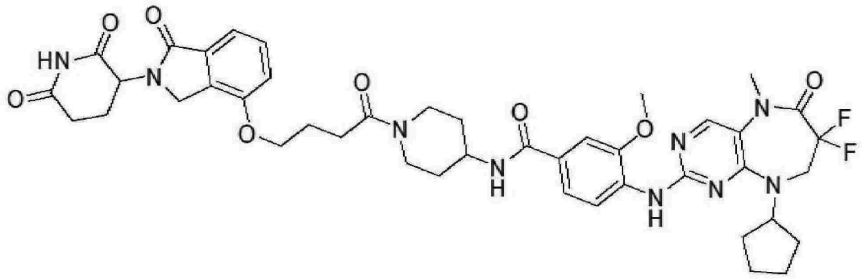
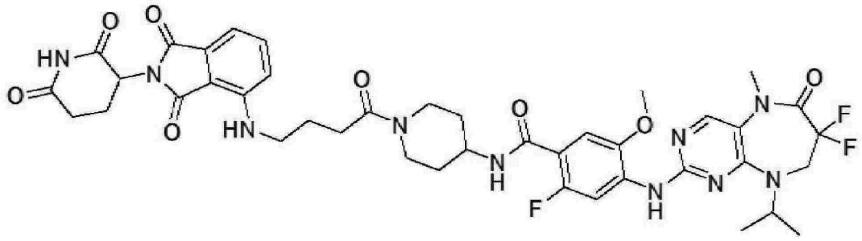
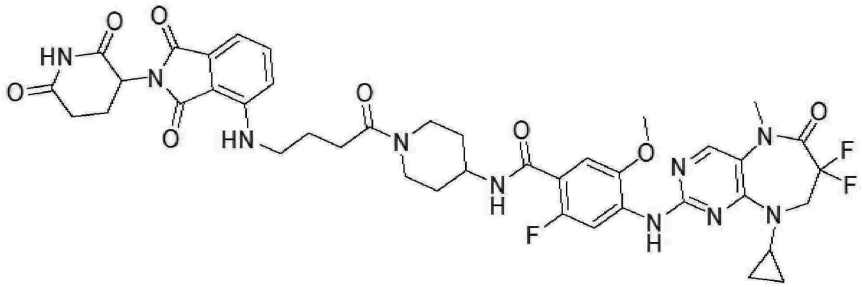
6	
7	
8	
9	
10	

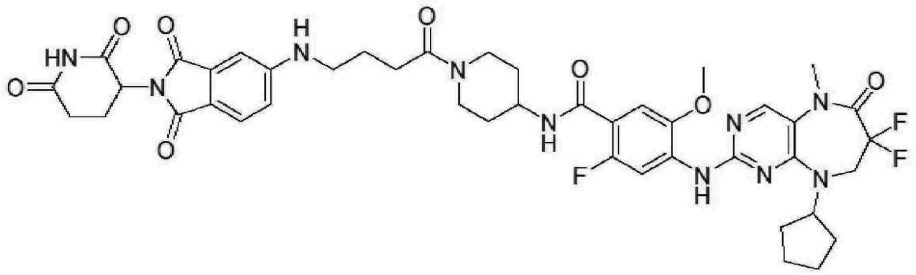
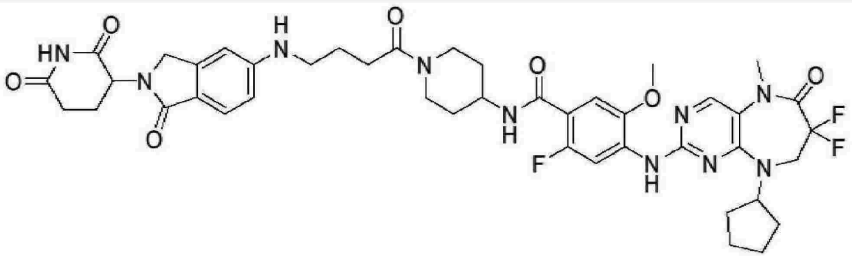
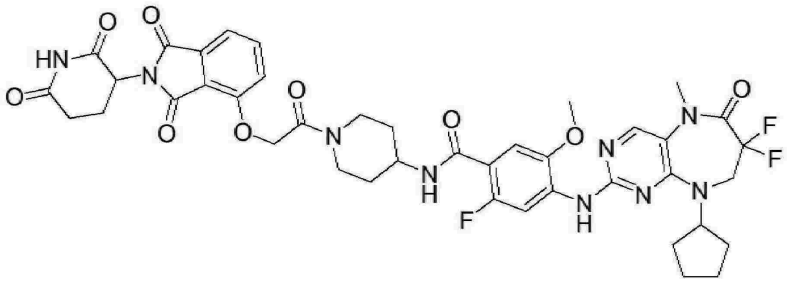
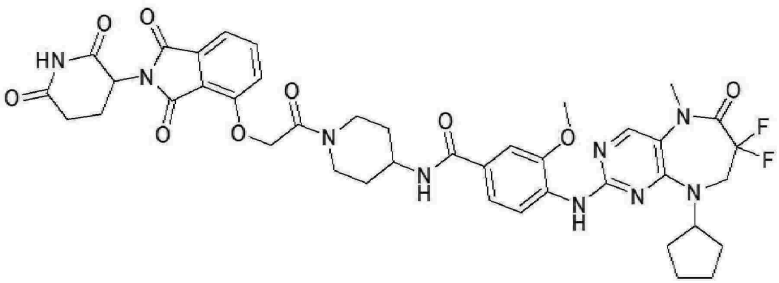
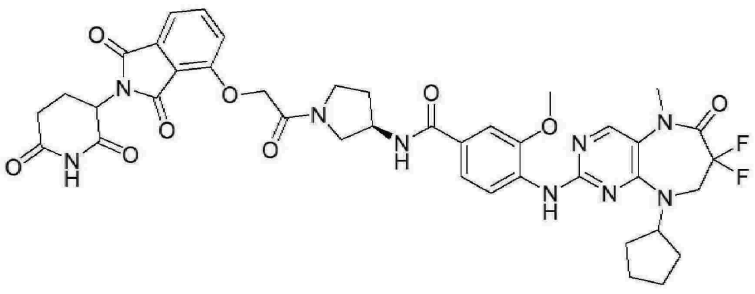
11	
12	
13	
14	
15	

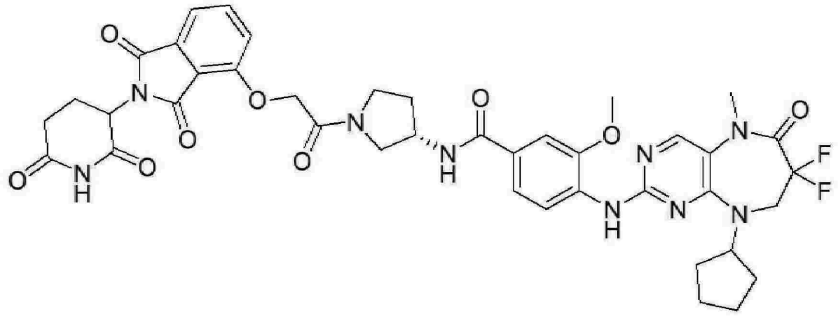
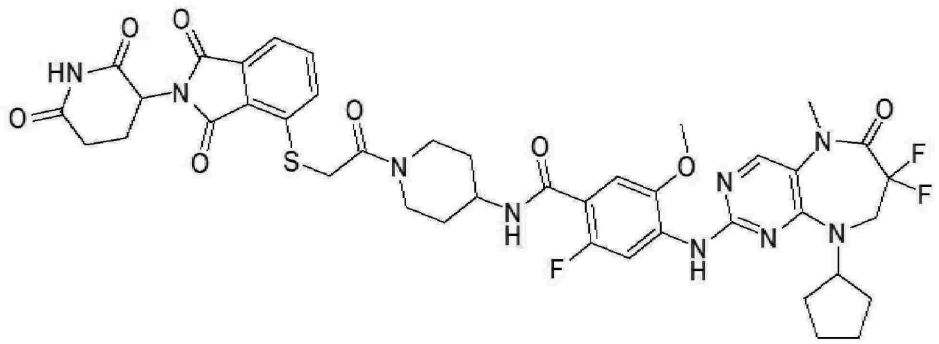
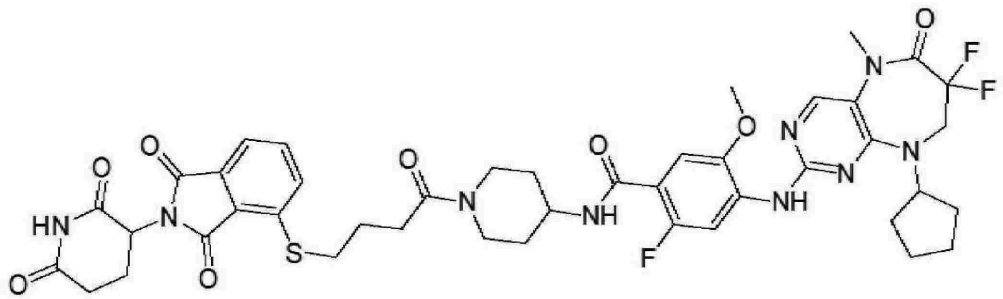
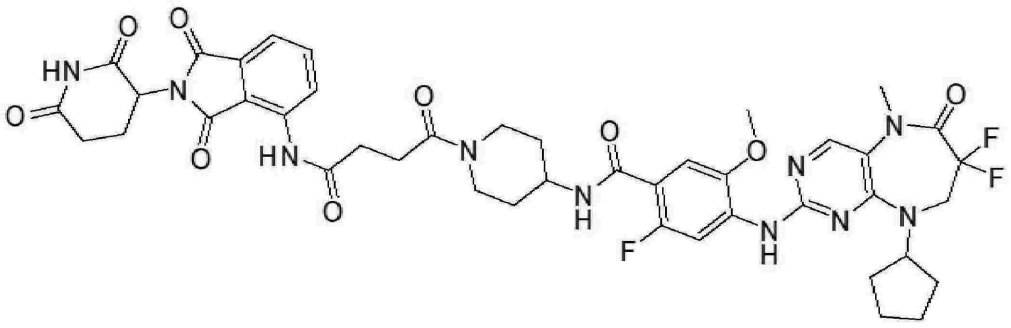
16	
17	
18	
19	

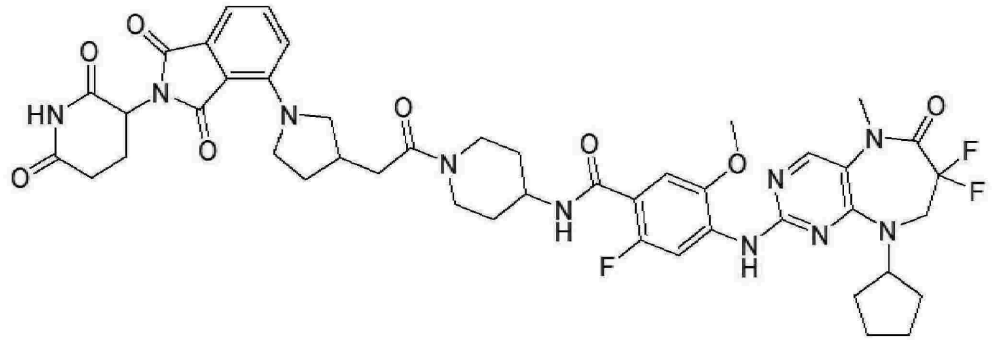
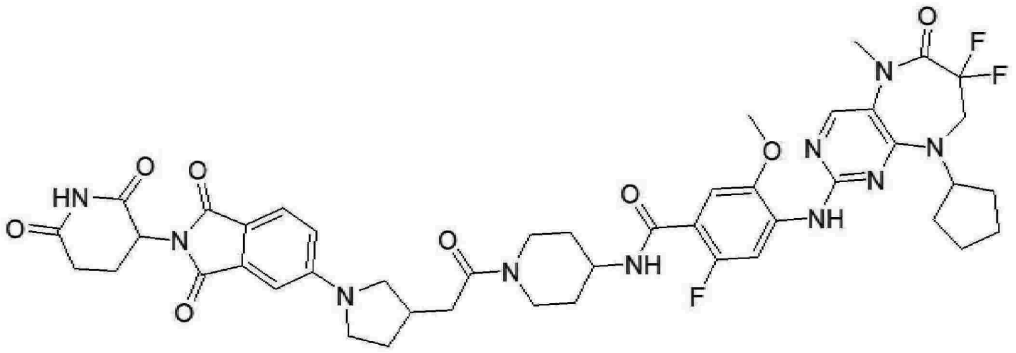
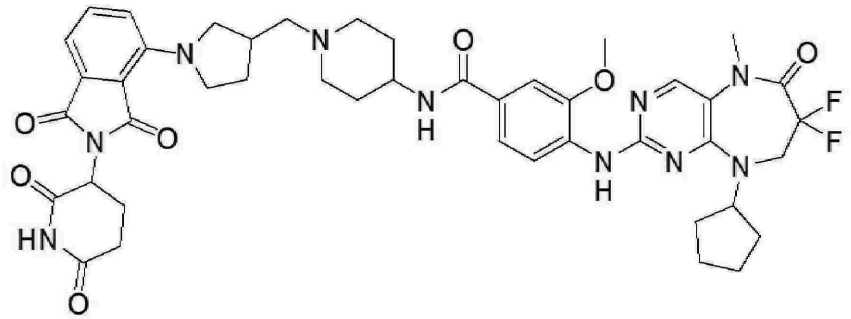
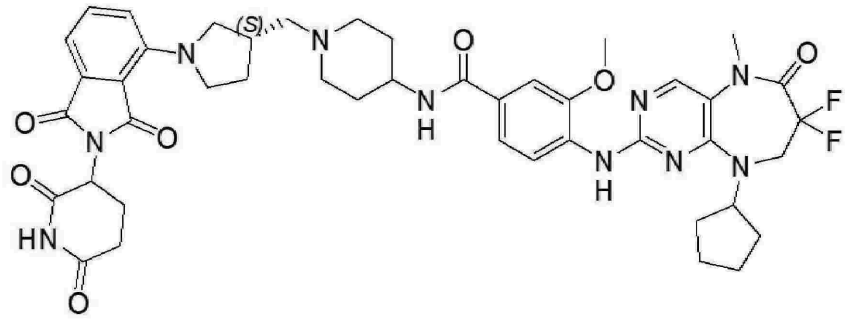
20	
21	
22	
23	
24	

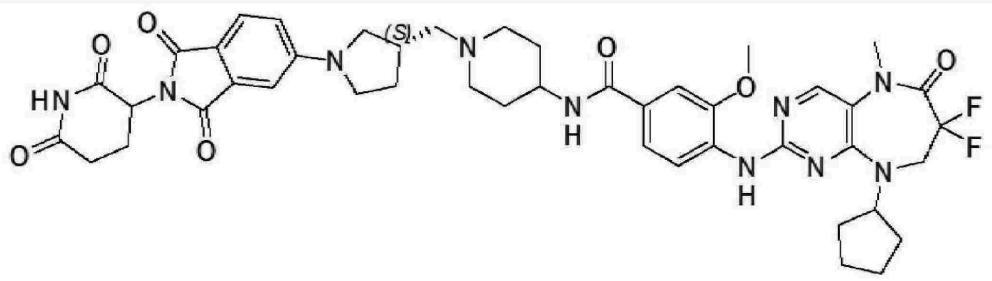
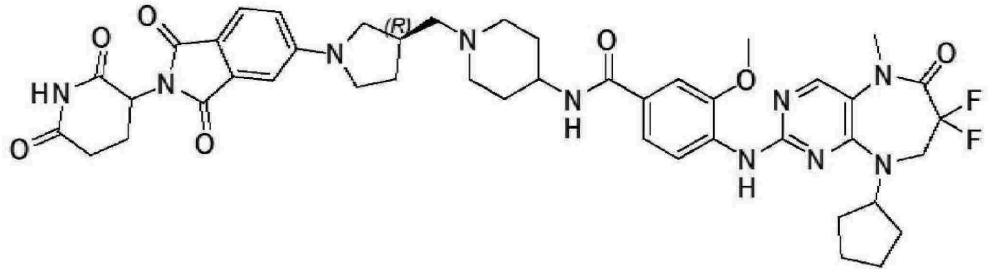
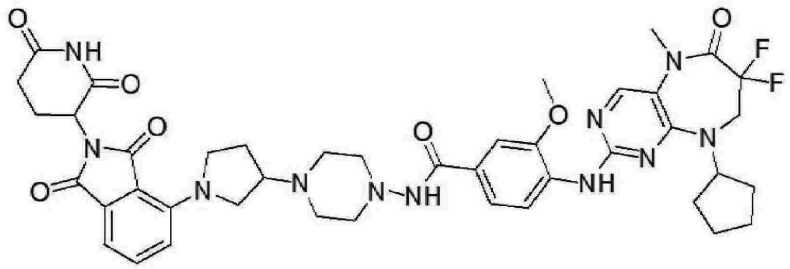
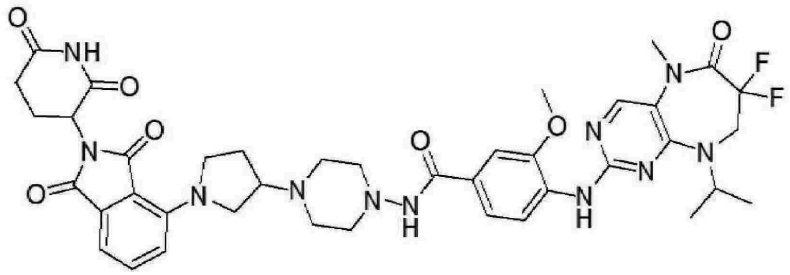
25	
26	
27	
28	
29	

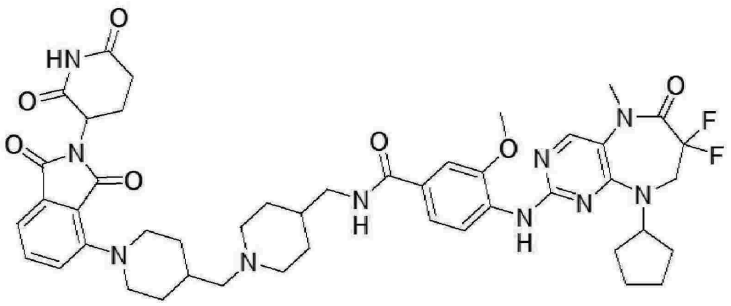
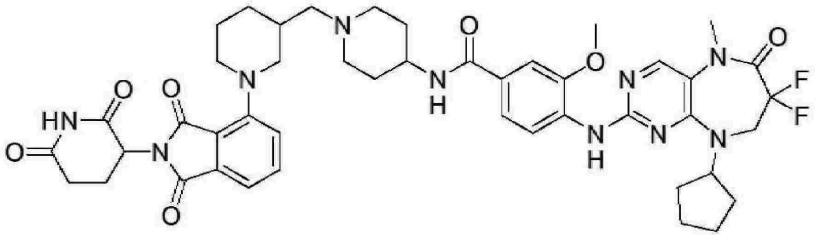
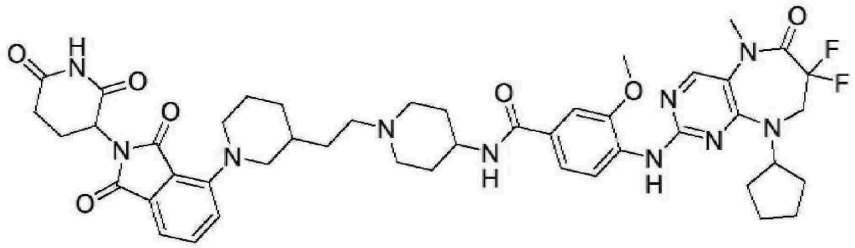
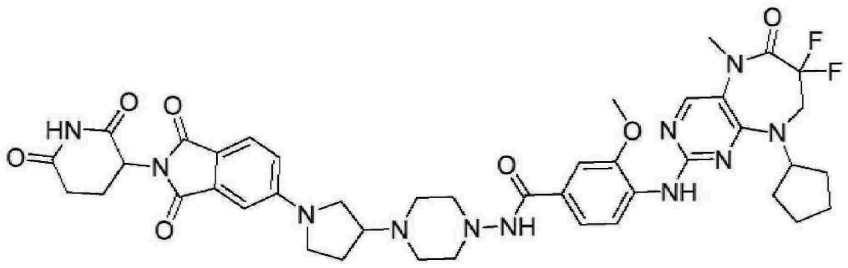
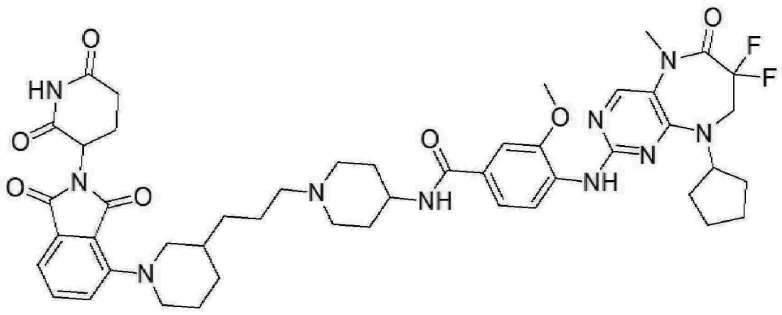
30	
31	
32	
33	
34	

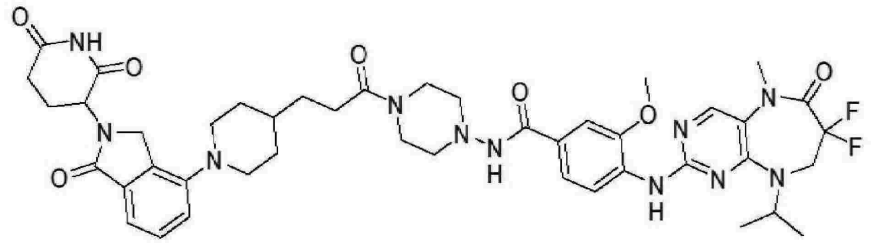
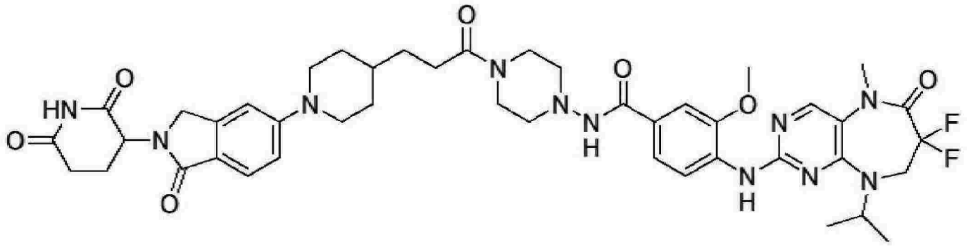
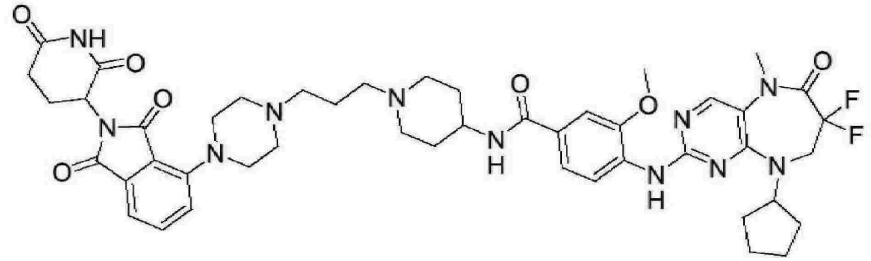
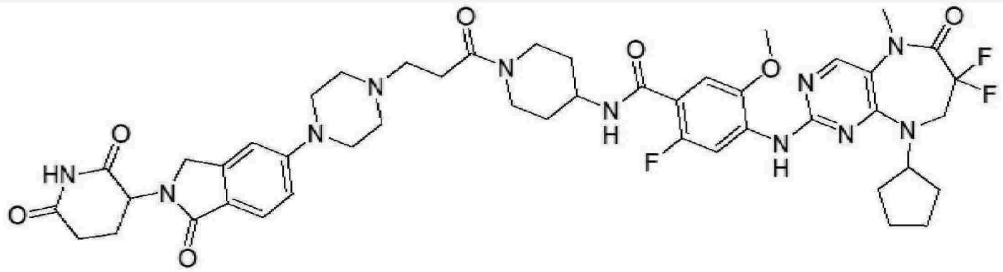
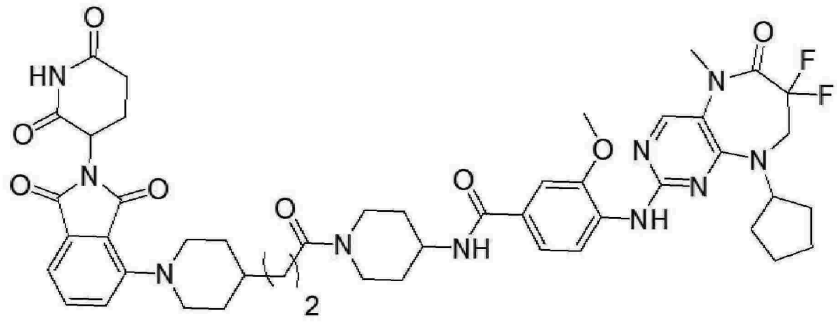
35	
36	
37	
38	
39	

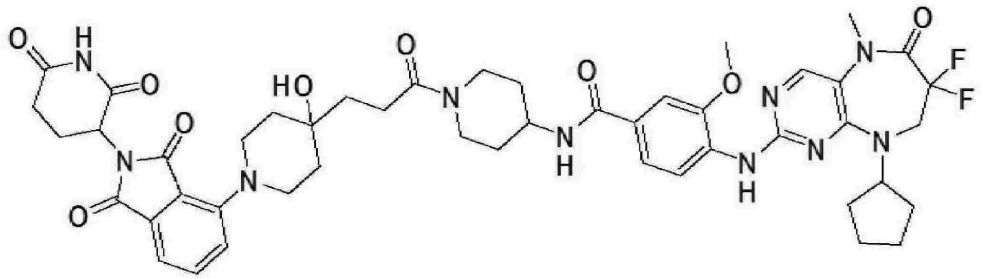
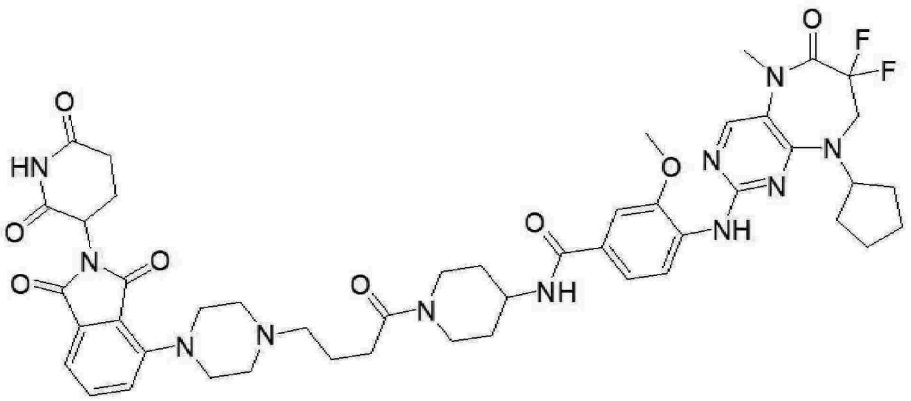
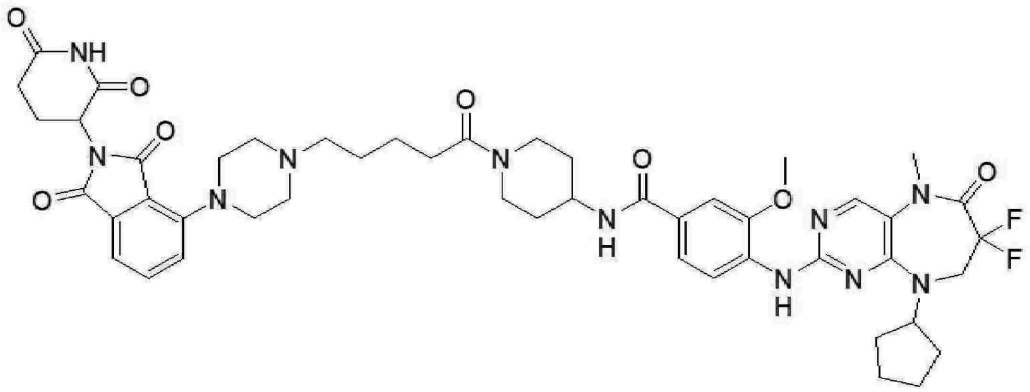
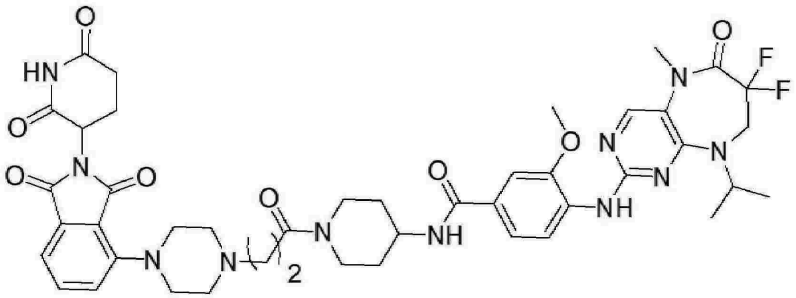
40	
41	
42	
43	

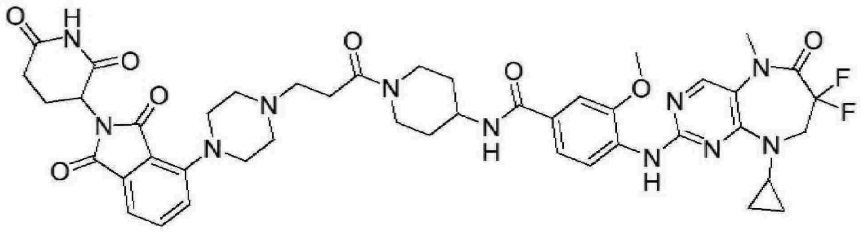
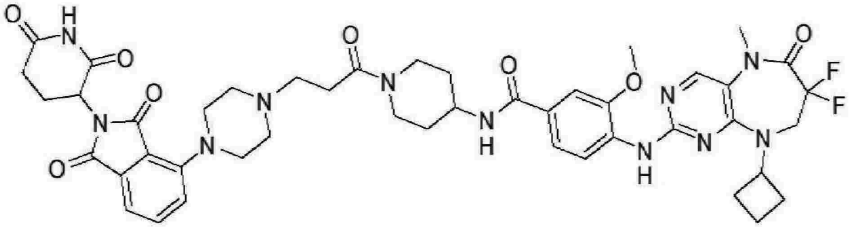
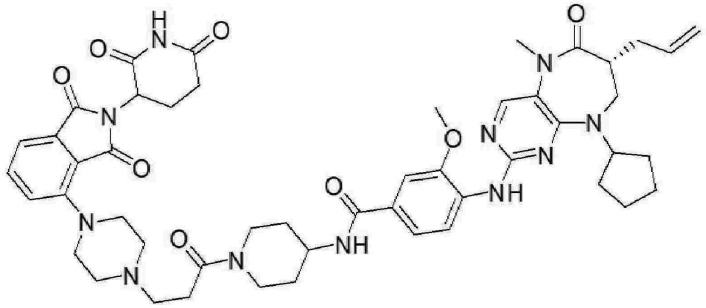
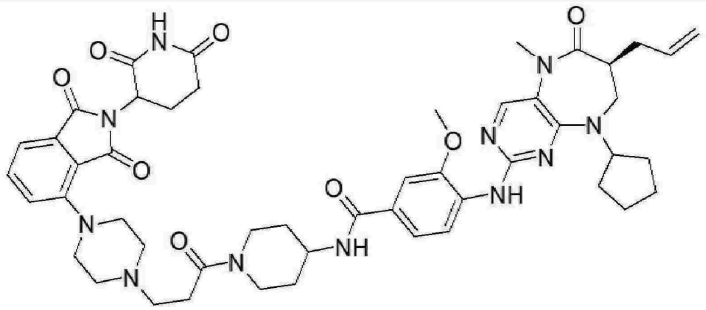
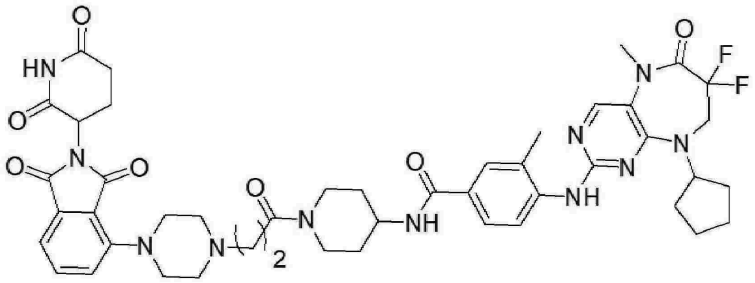
44	
45	
46	
47	

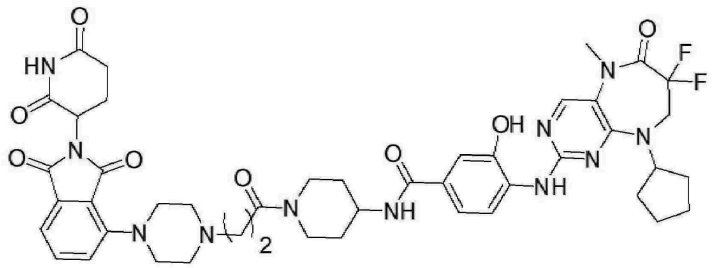
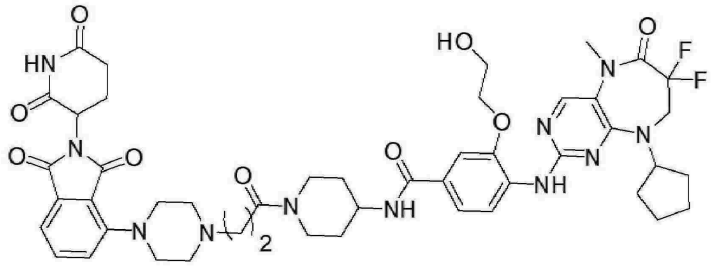
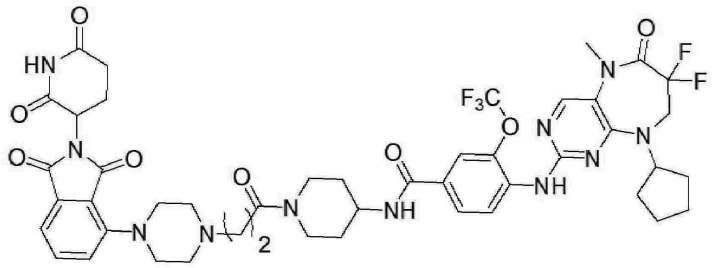
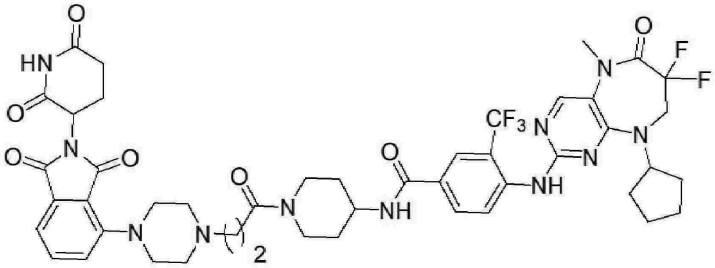
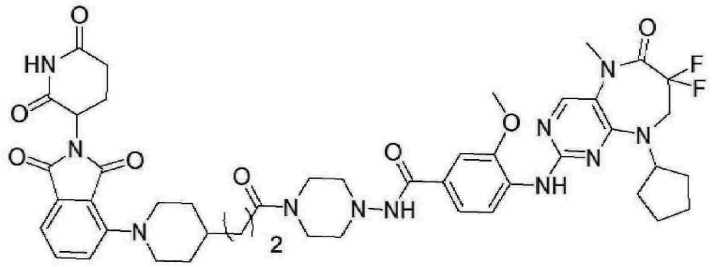
48	
49	
50	
51	
52	

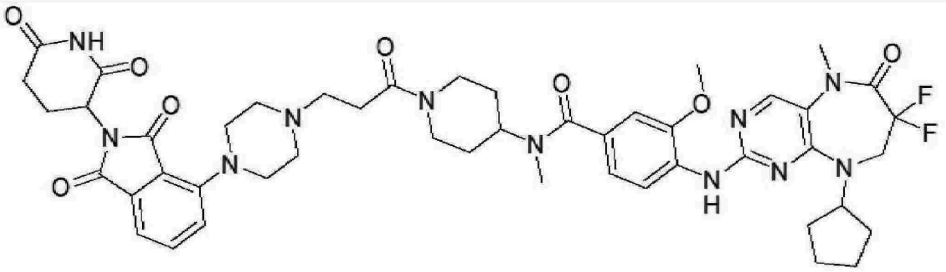
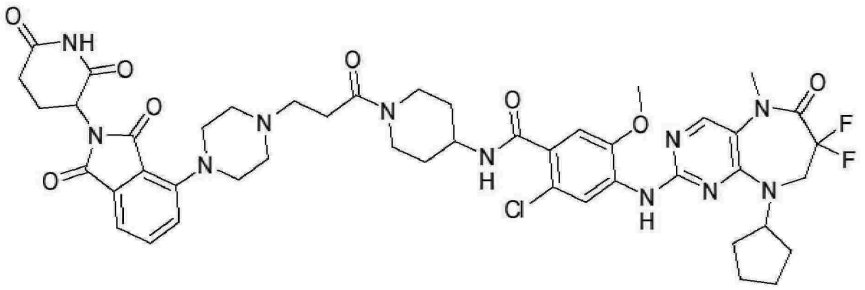
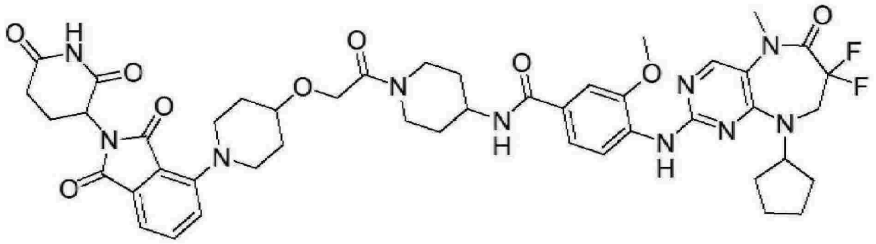
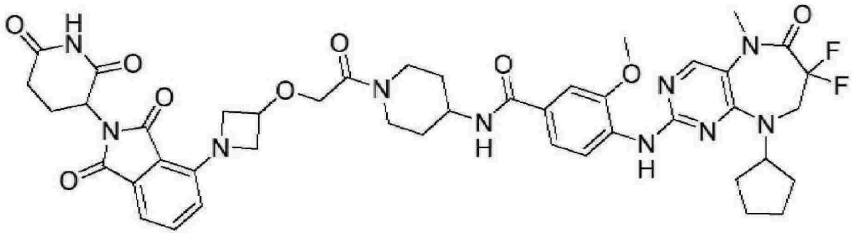
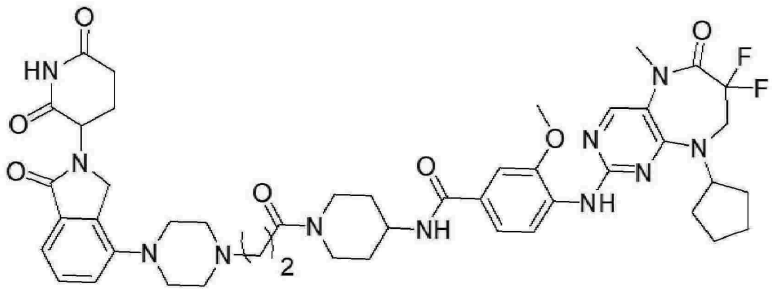
53	
54	
55	
56	
57	

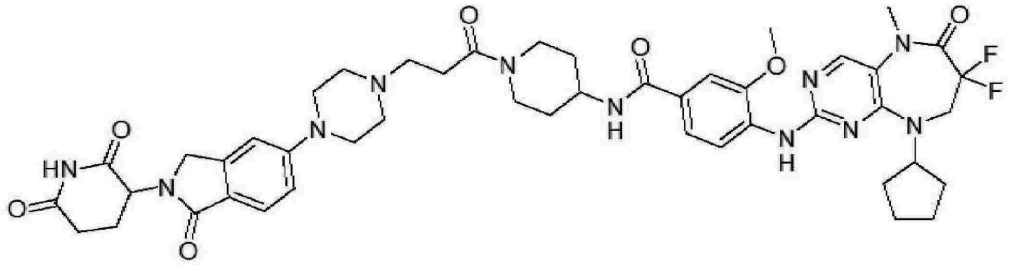
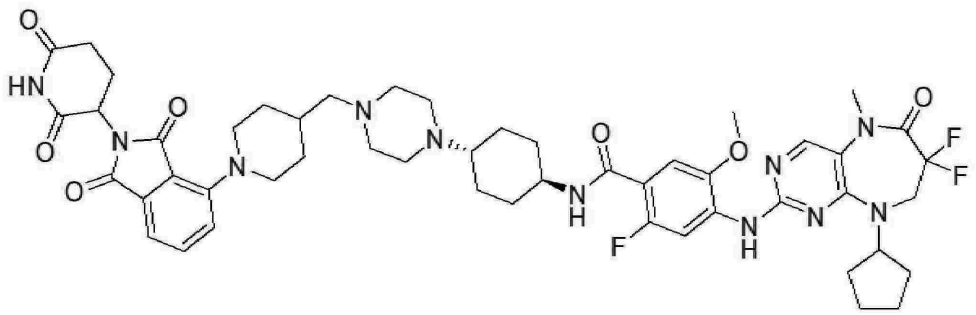
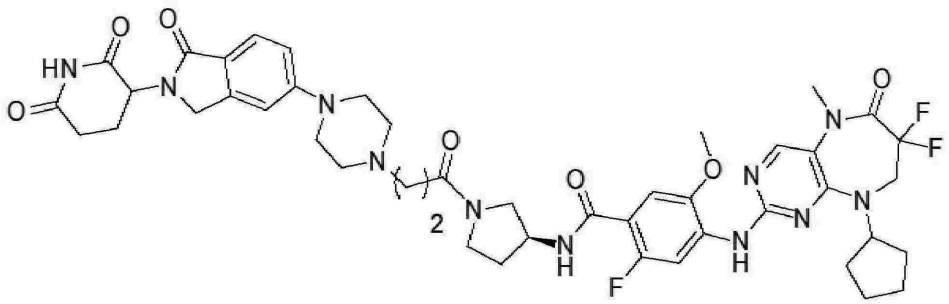
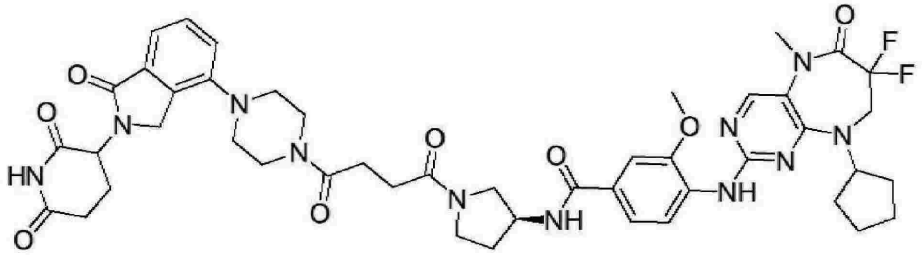
58	
59	
60	
61	
62	

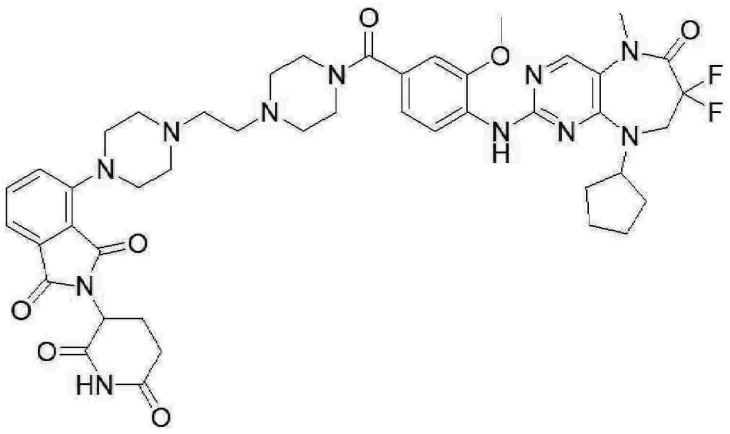
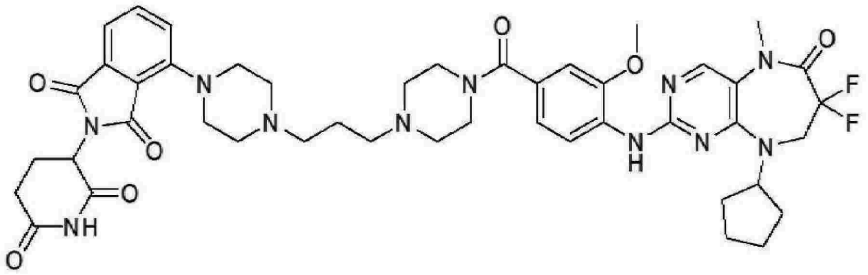
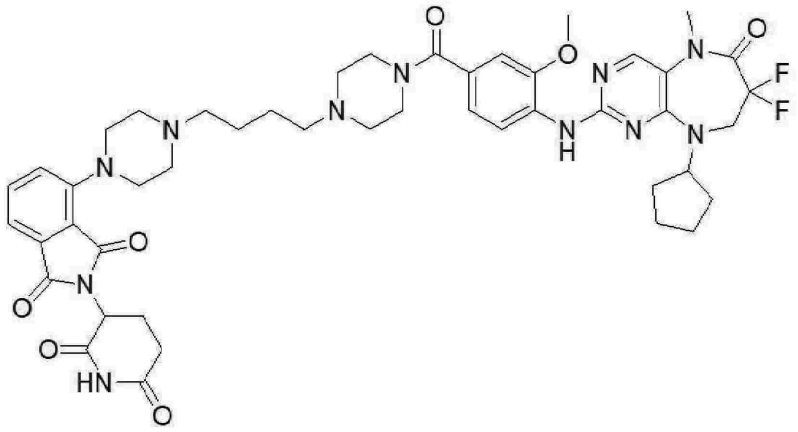
63	
64	
65	
66	

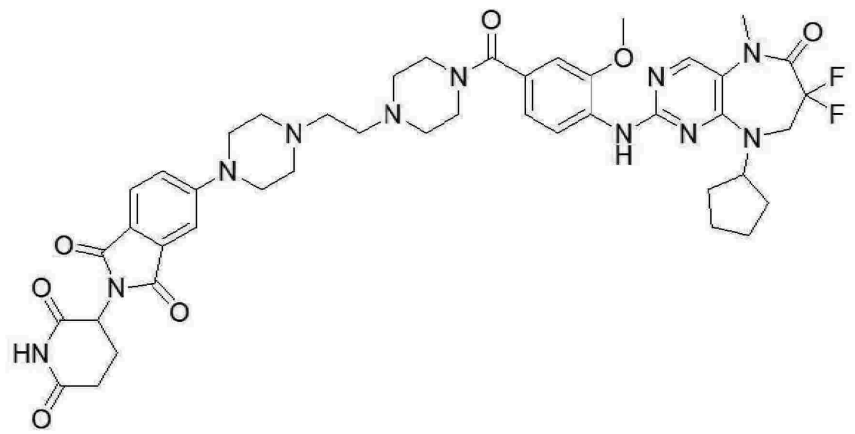
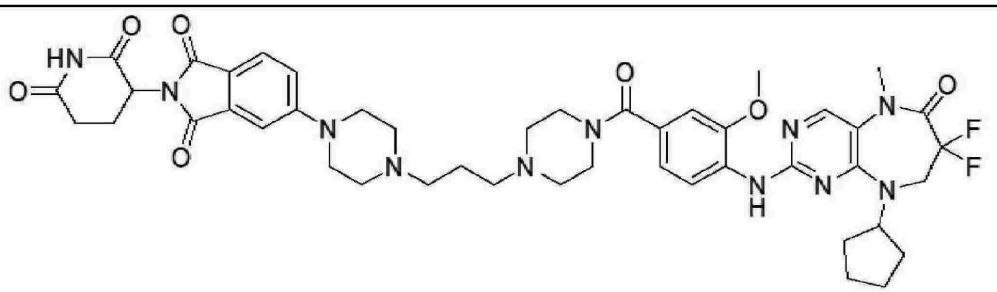
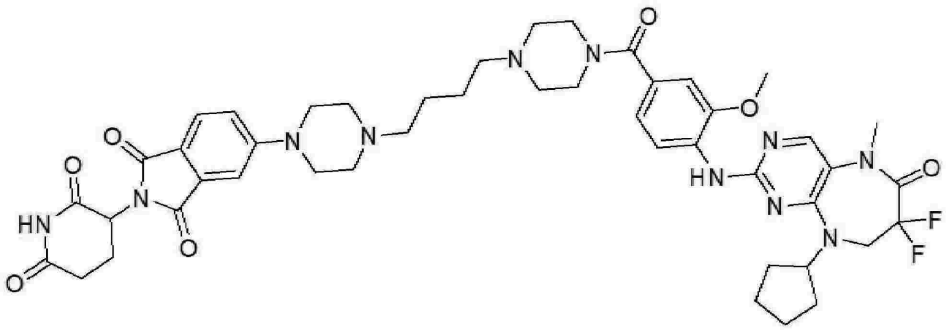
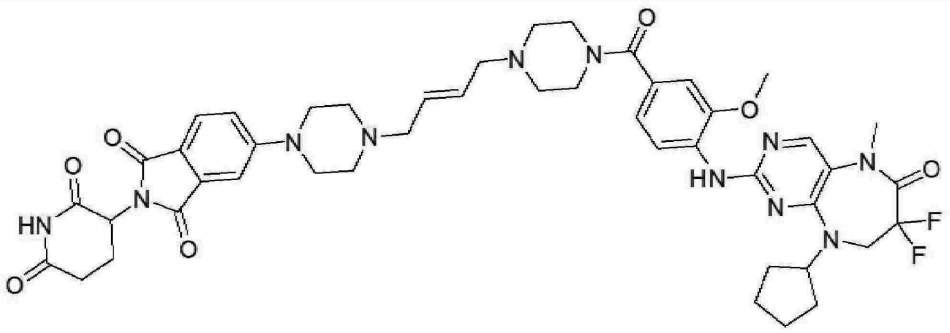
67	
68	
69	
70	
71	

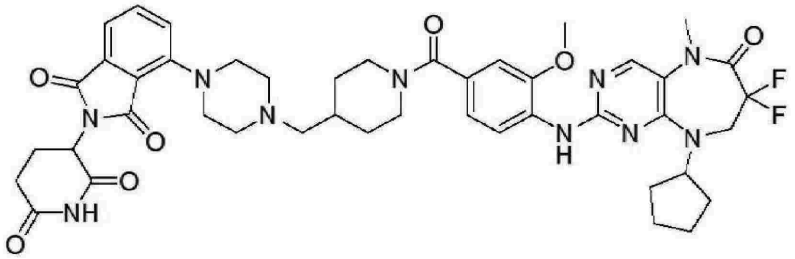
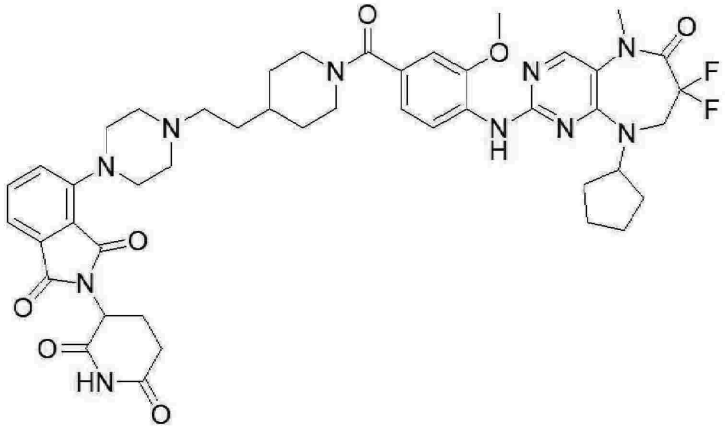
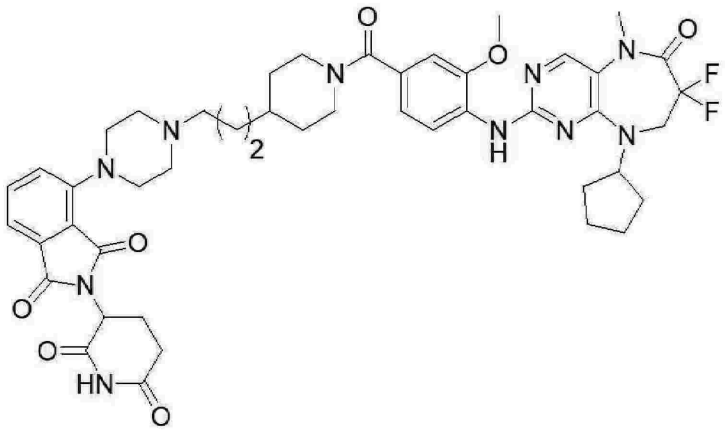
72	
73	
74	
75	
76	

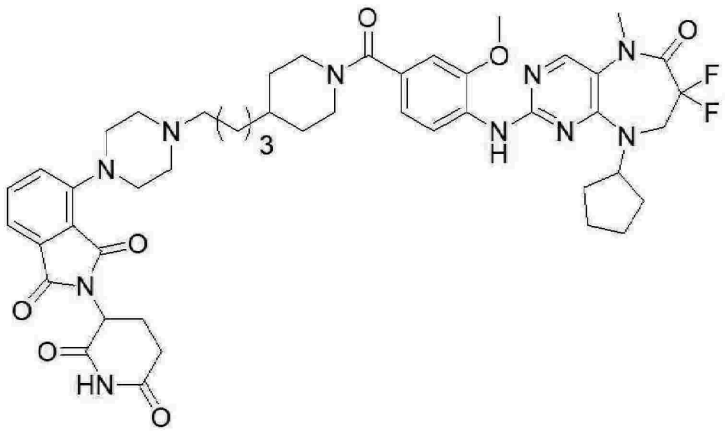
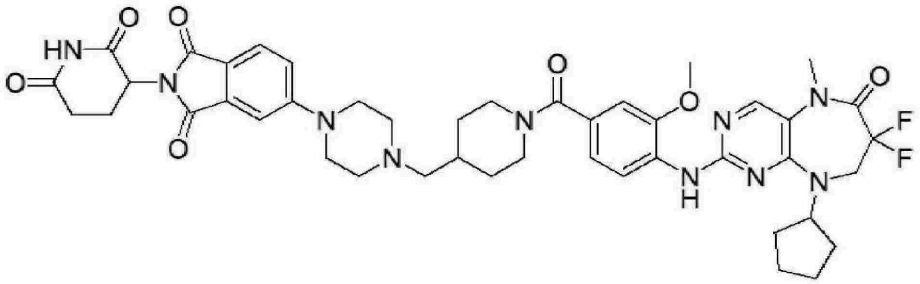
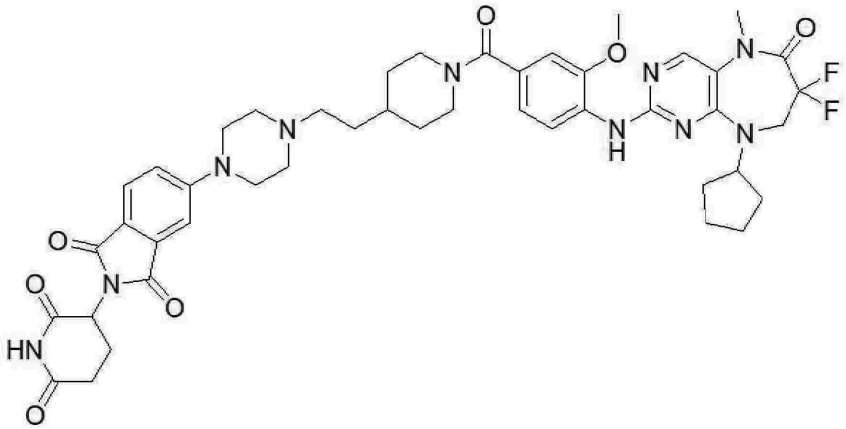
77	
78	
79	
80	
81	

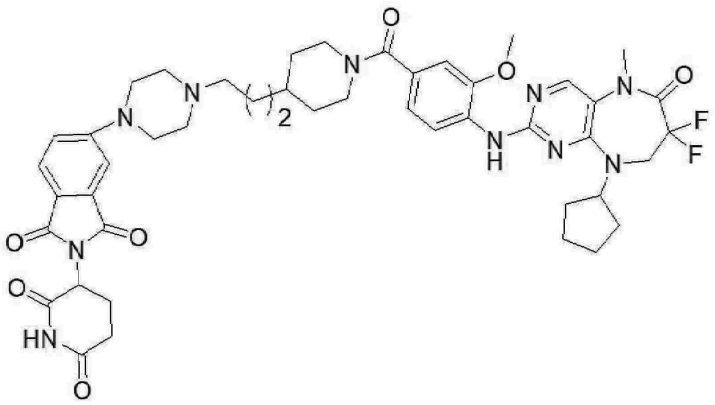
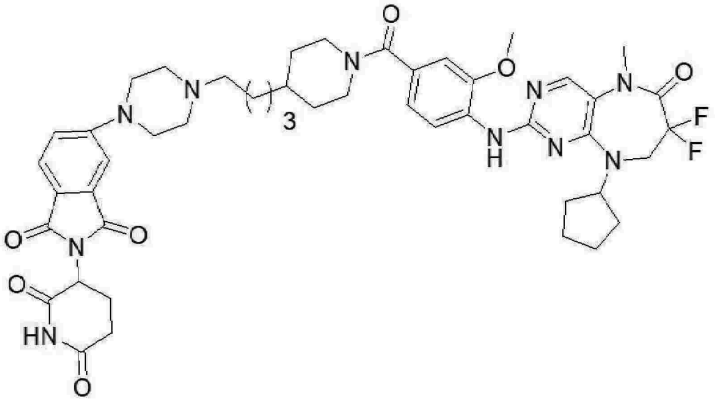
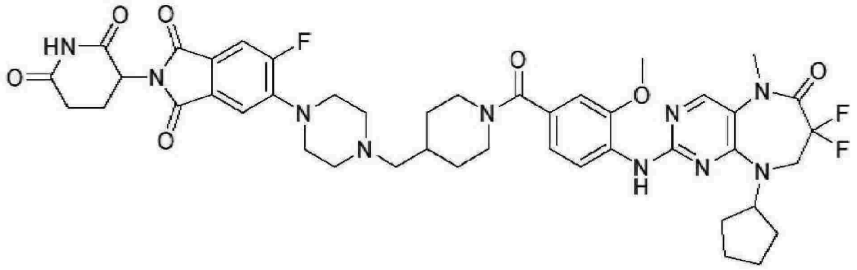
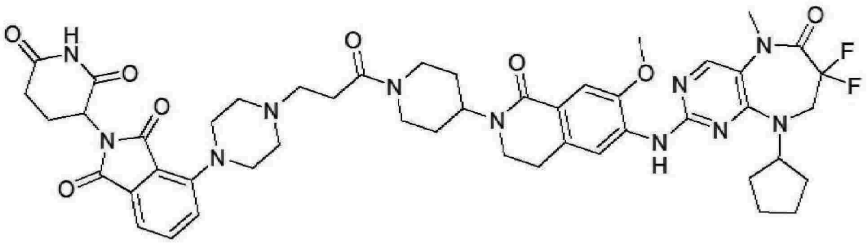
82	
83	
84	
85	

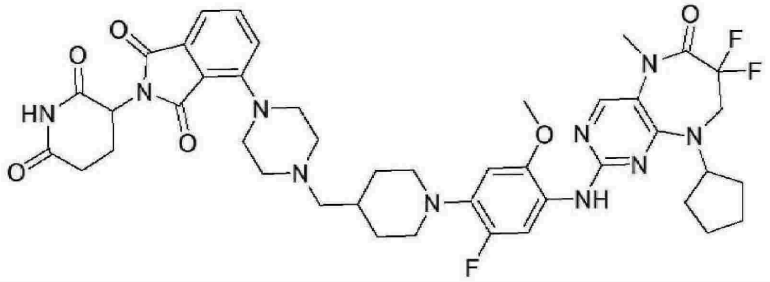
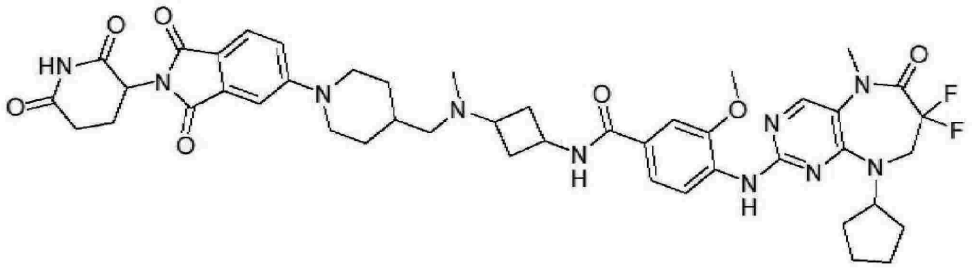
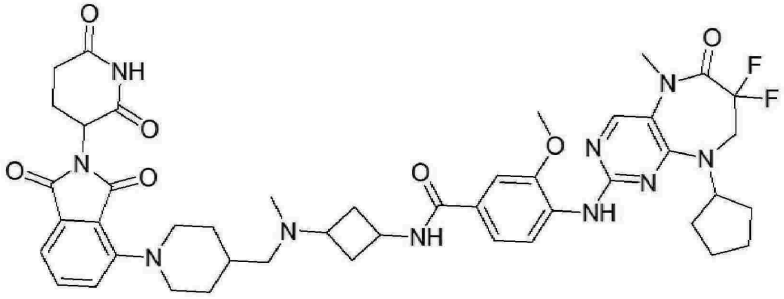
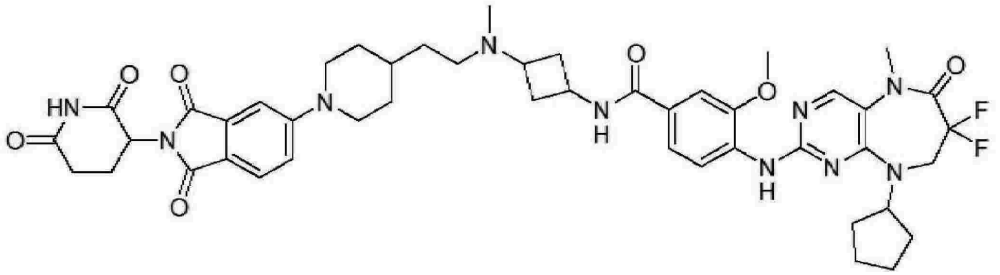
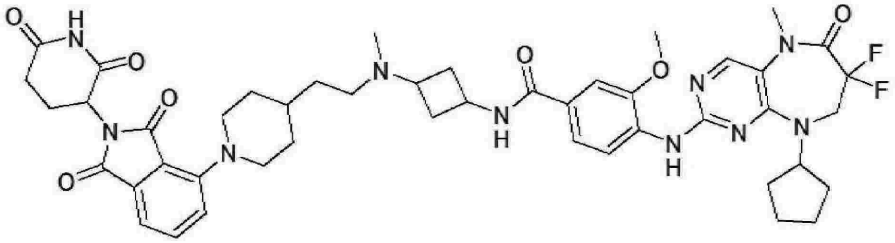
86	
87	
88	

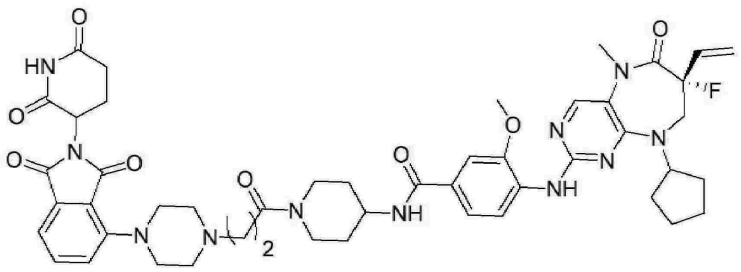
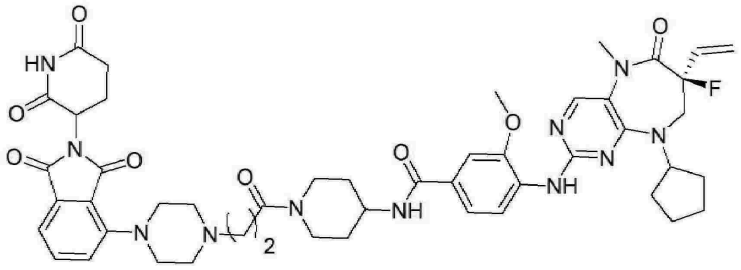
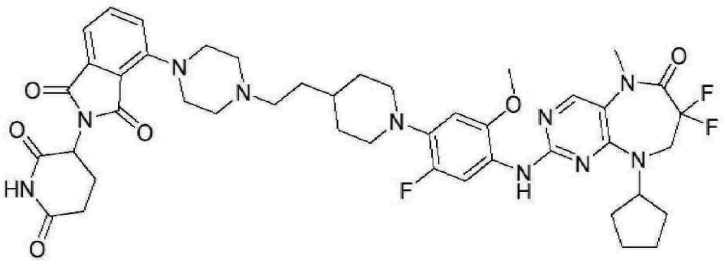
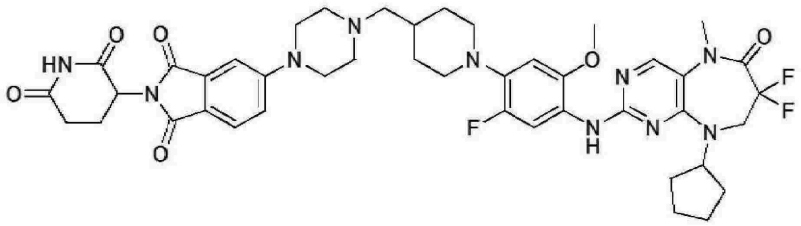
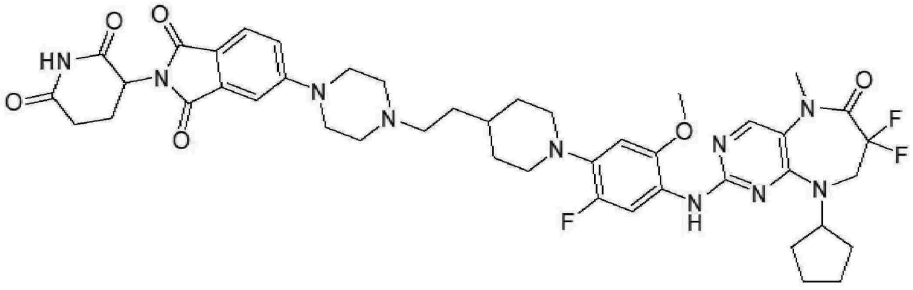
89	
90	
91	
92	

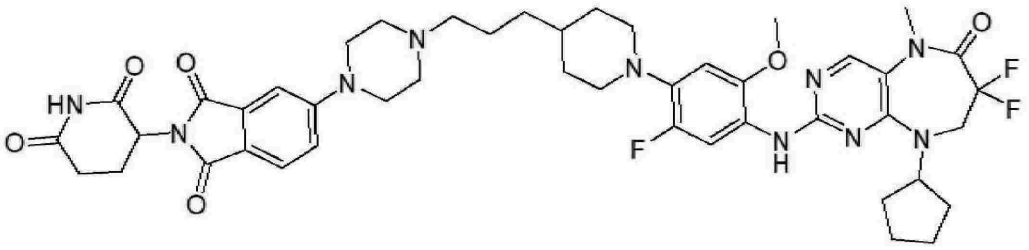
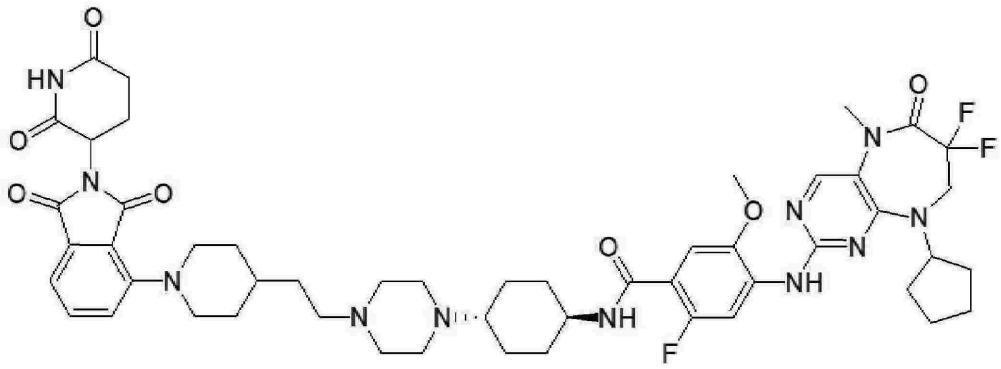
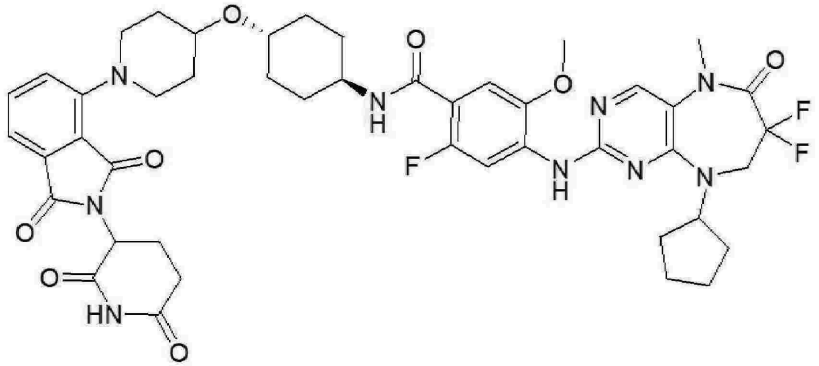
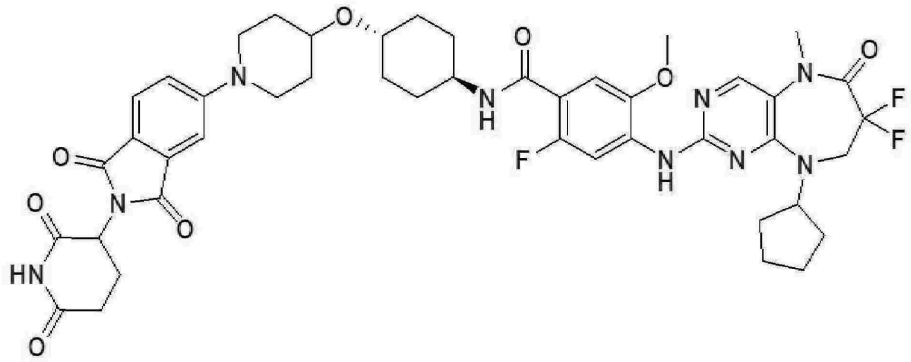
93	
94	
95	

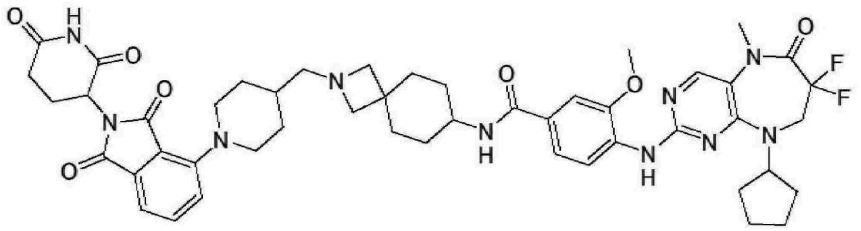
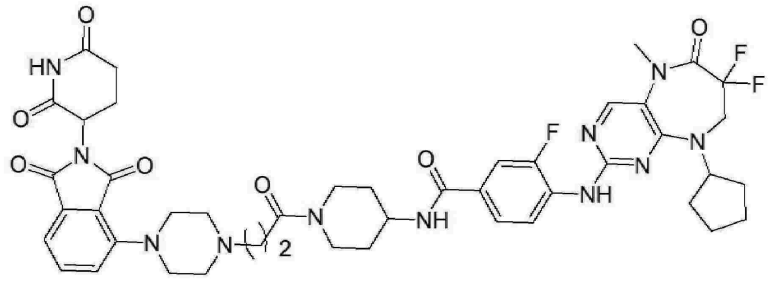
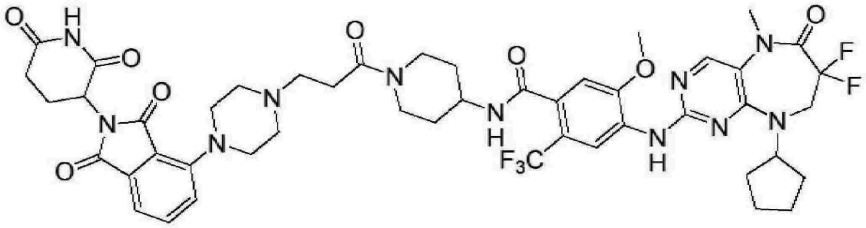
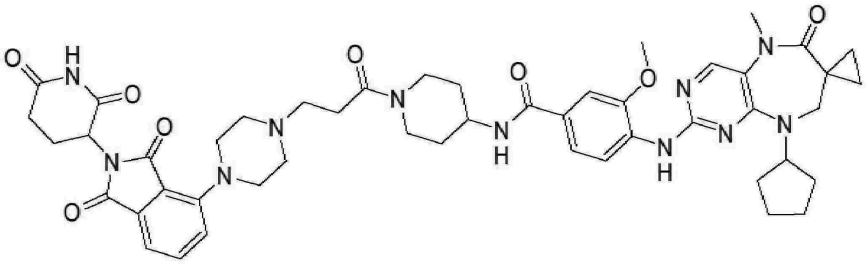
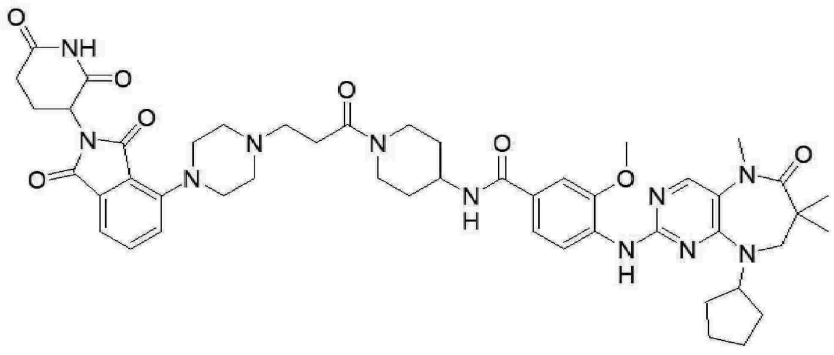
96	
97	
98	

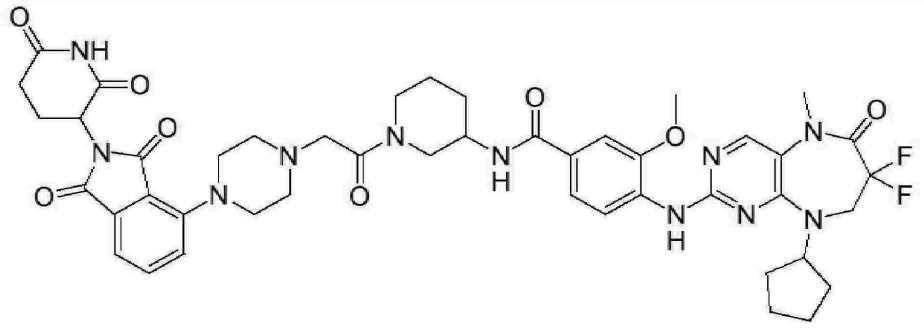
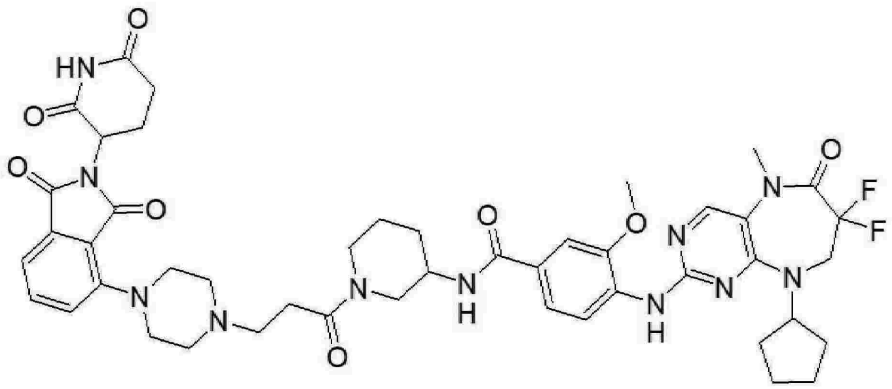
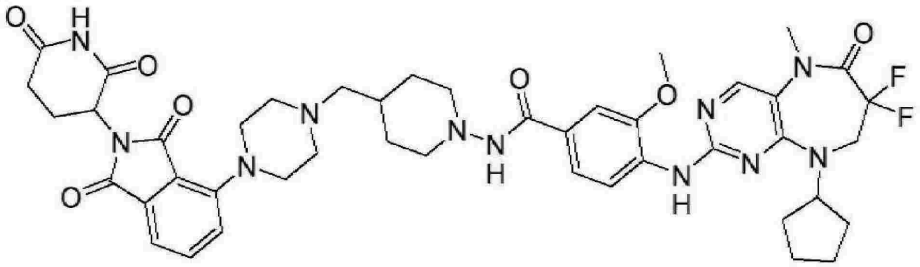
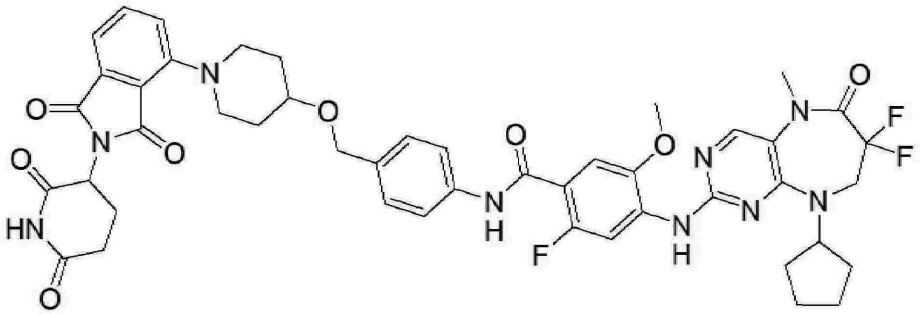
99	
100	
101	
102	

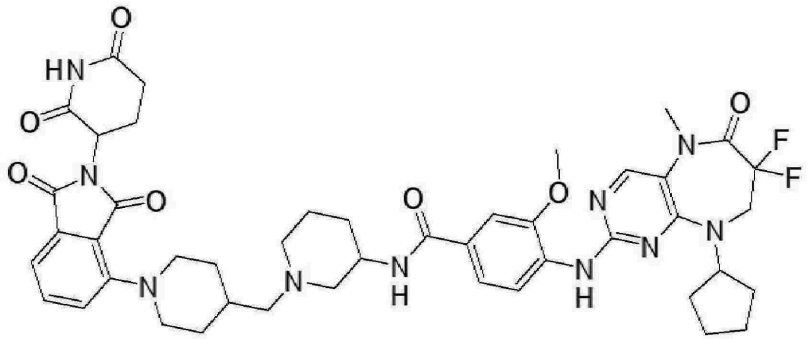
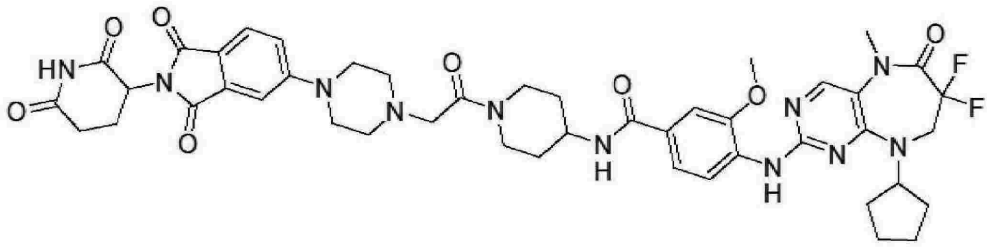
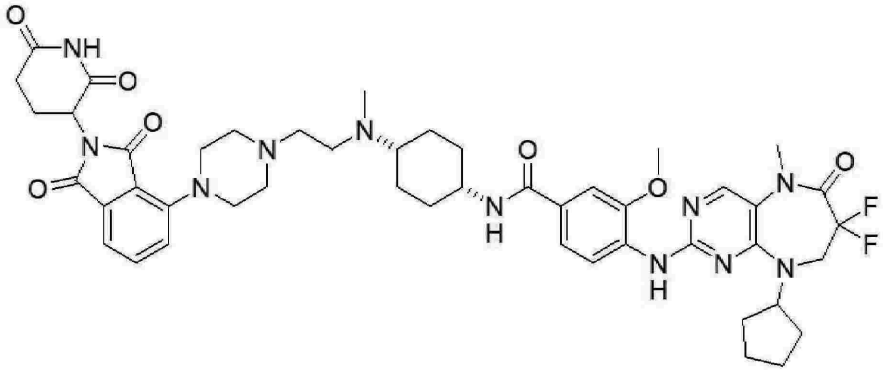
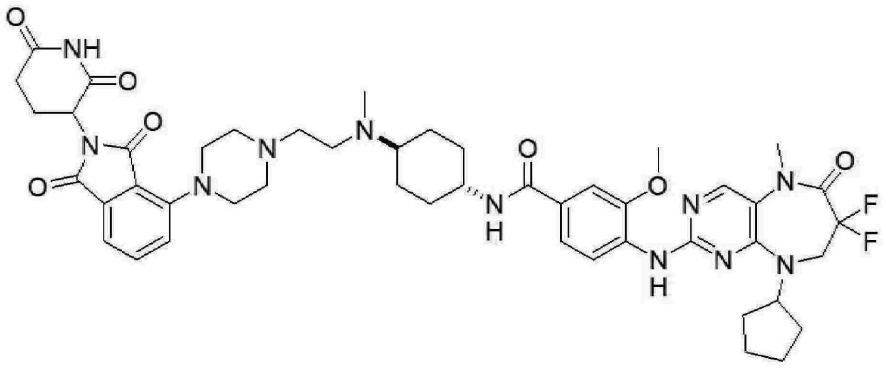
103	
104	
105	
106	
107	

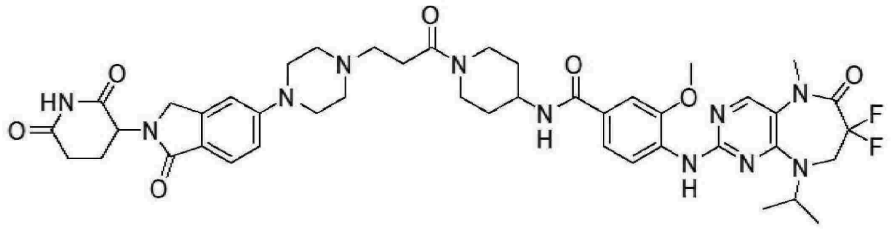
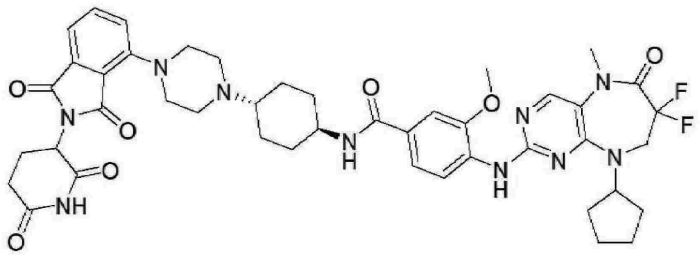
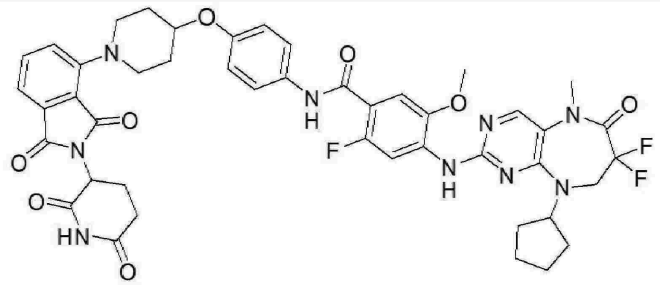
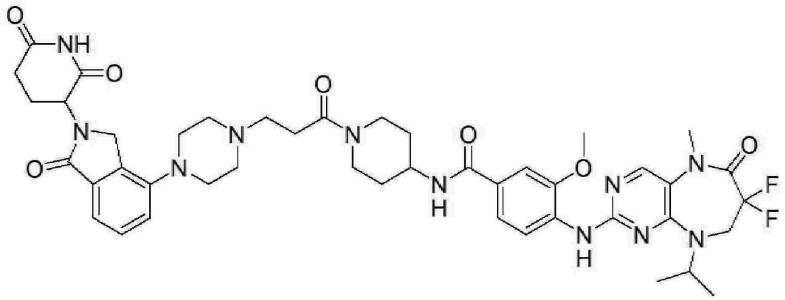
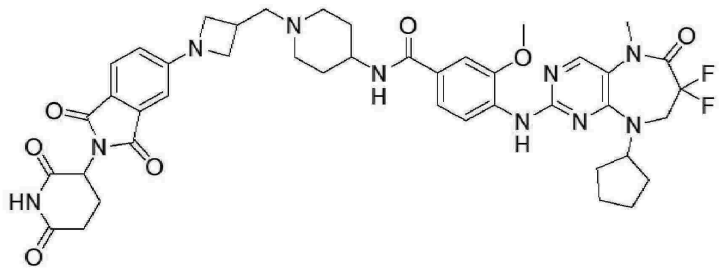
108	
109	
110	
111	
112	

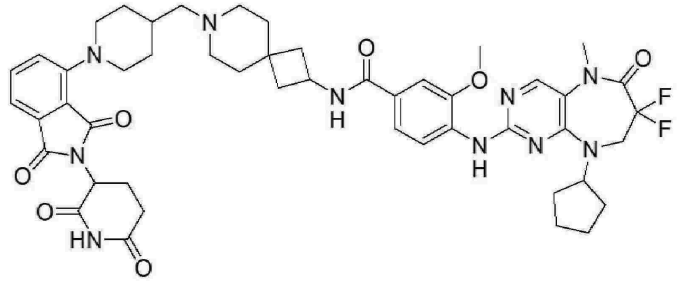
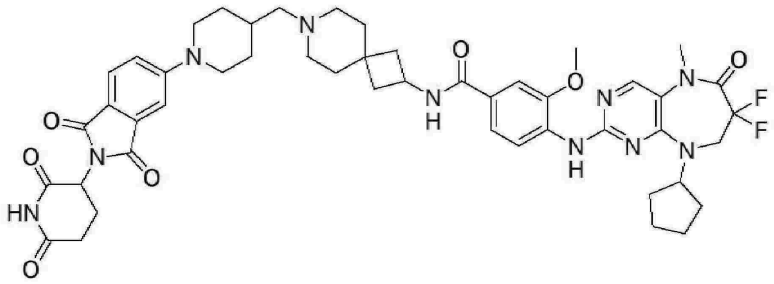
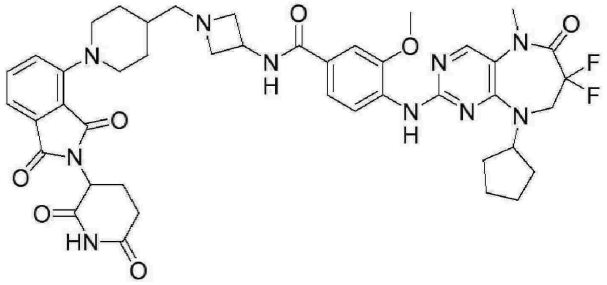
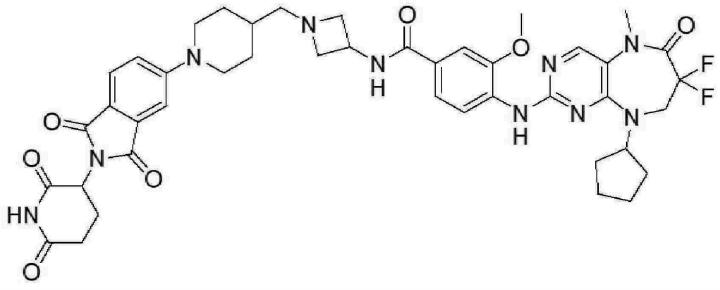
113	
114	
115	
116	

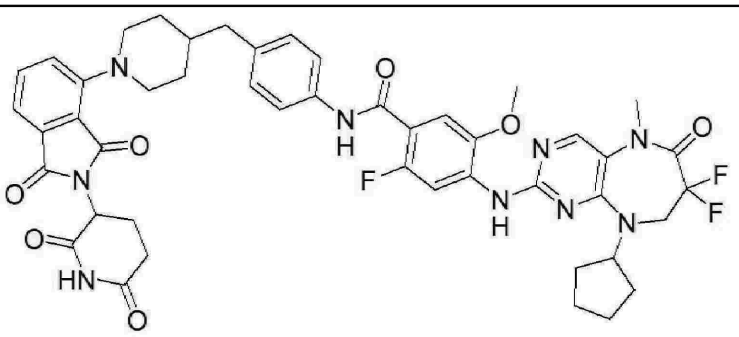
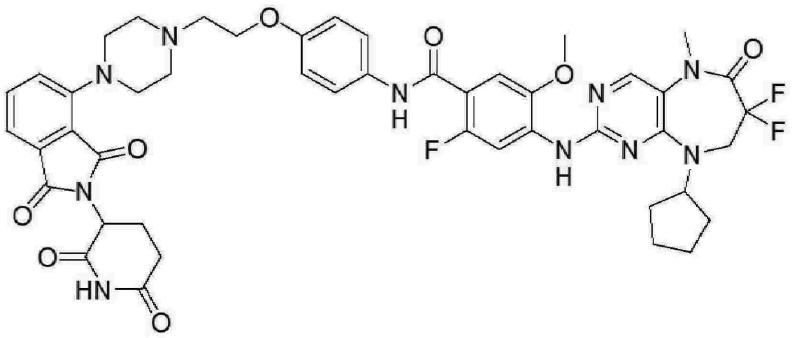
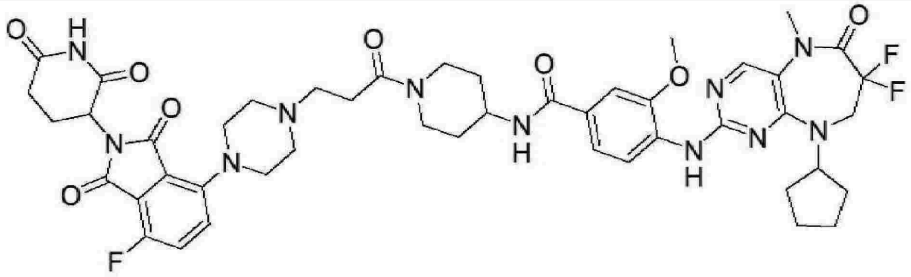
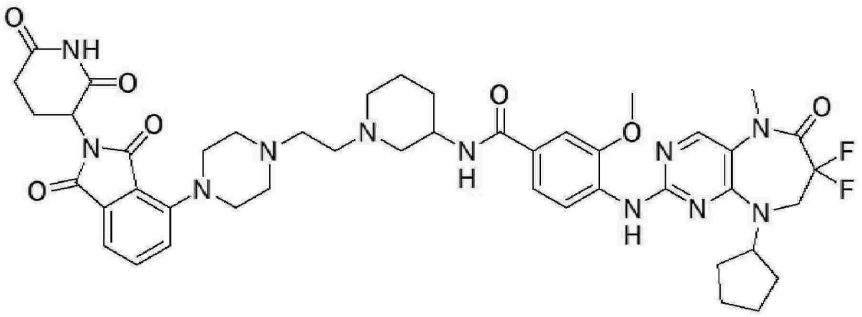
117	
118	
119	
120	
121	

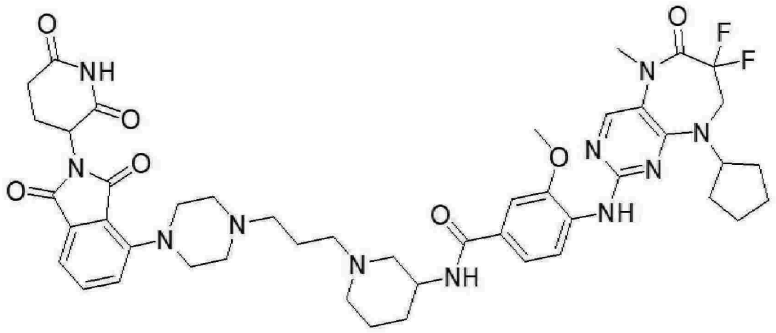
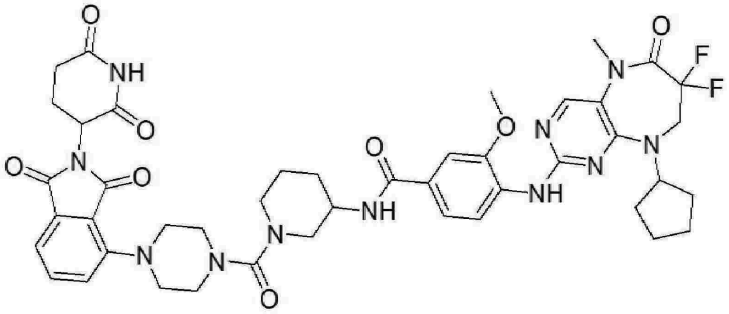
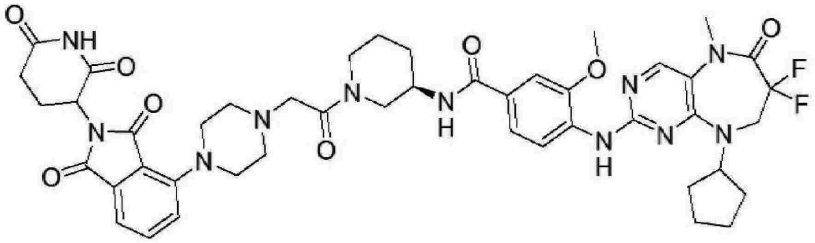
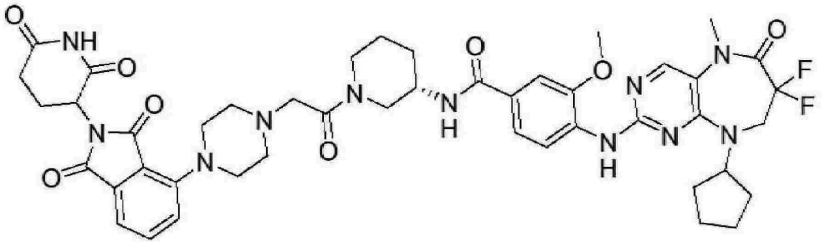
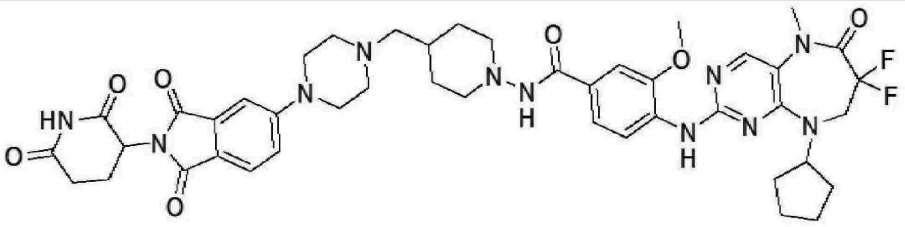
122	
123	
124	
125	

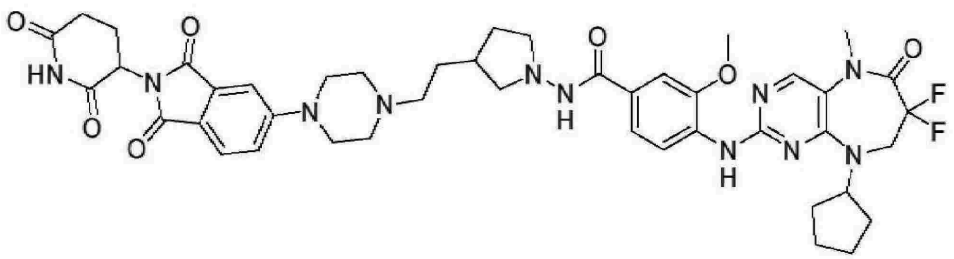
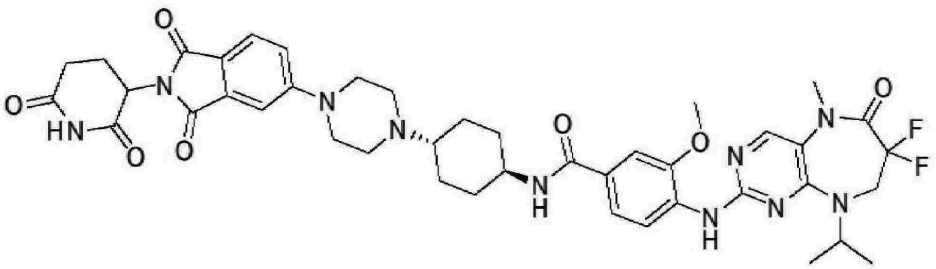
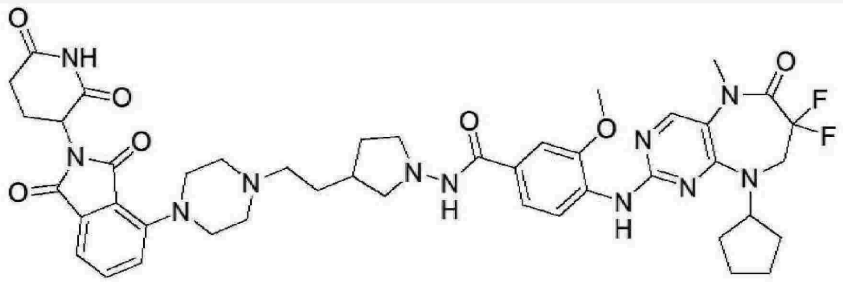
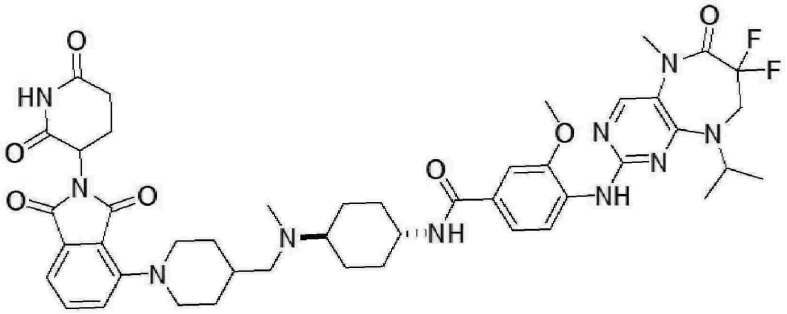
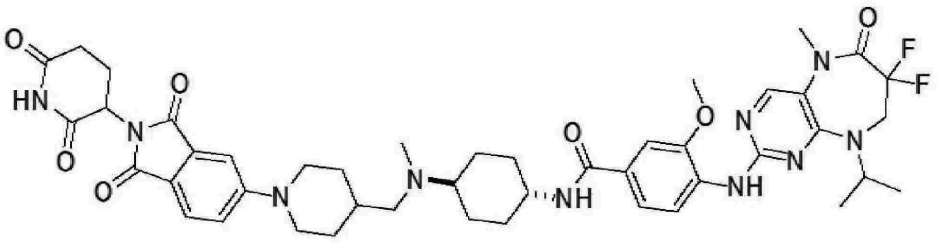
126	
127	
128	
129	

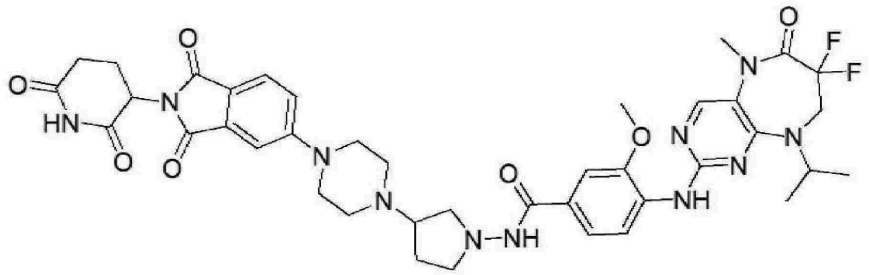
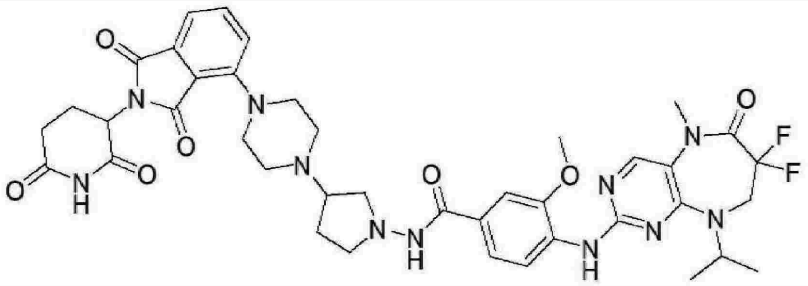
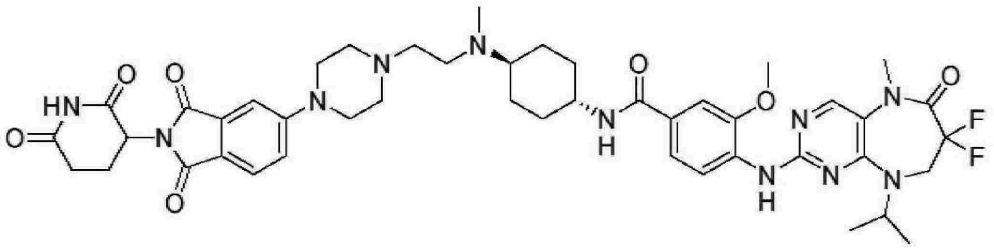
130	
131	
132	
133	
134	

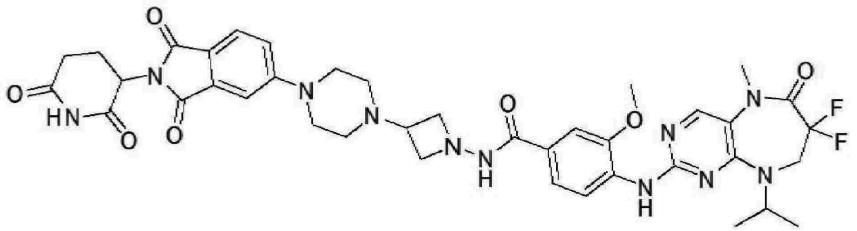
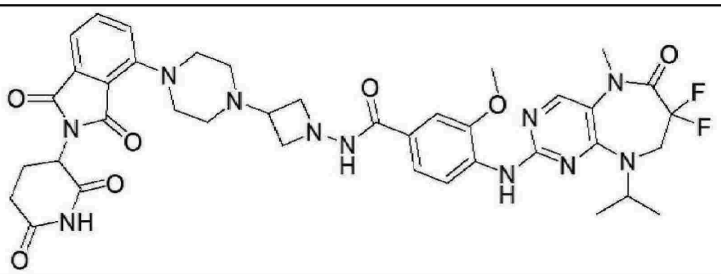
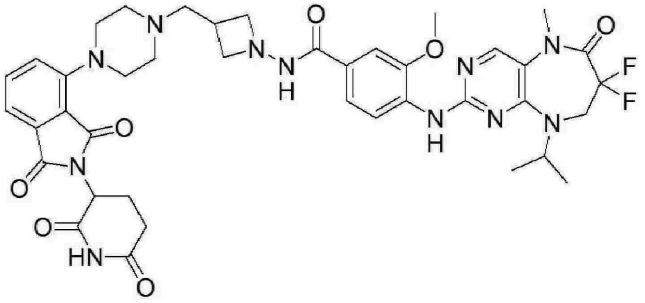
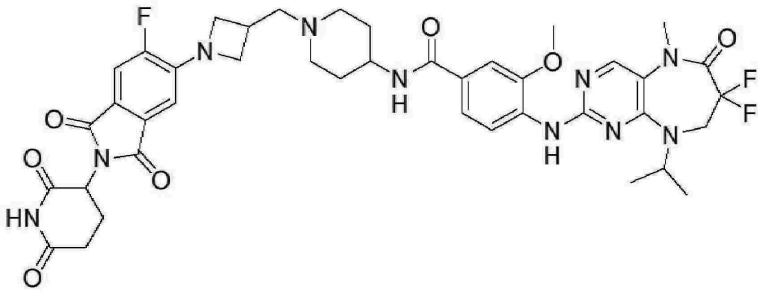
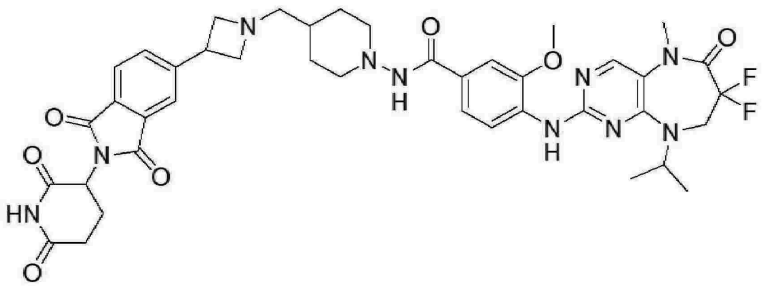
135	
136	
137	
138	
139	

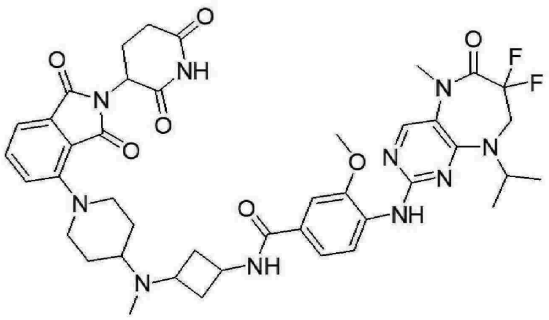
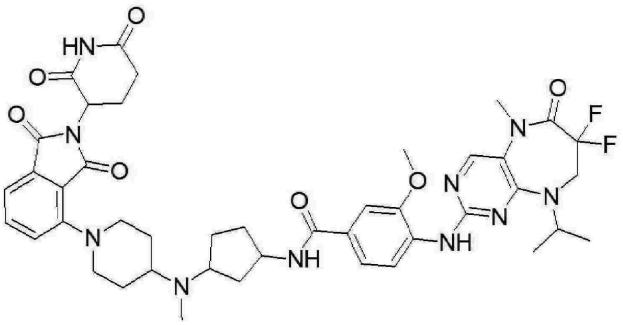
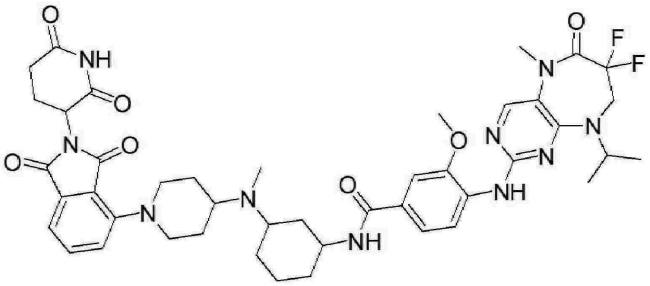
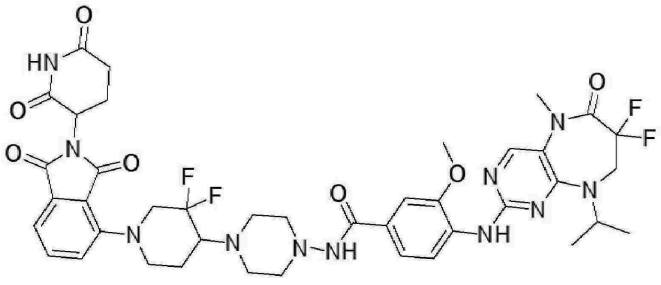
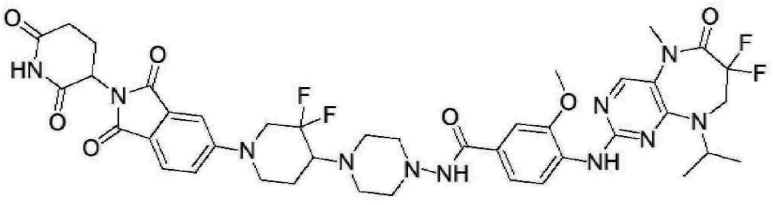
140	
141	
142	
143	

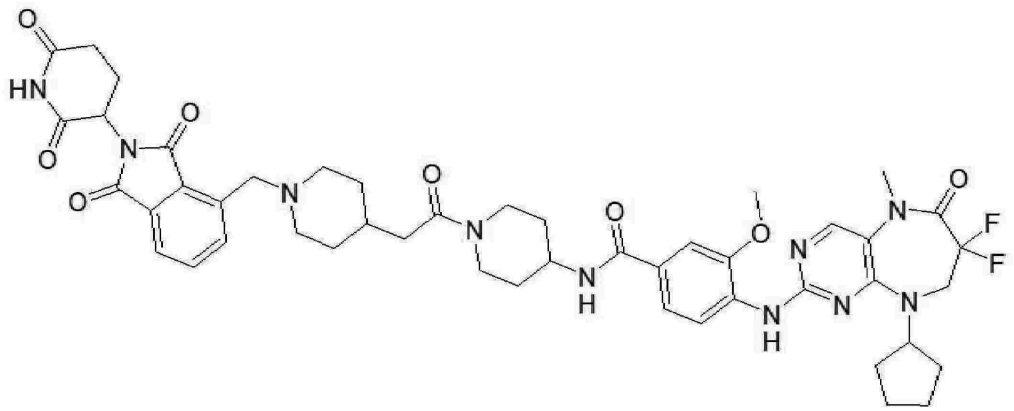
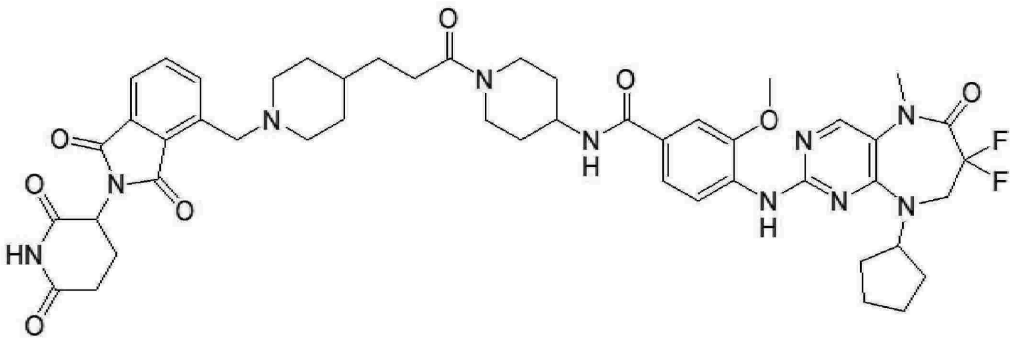
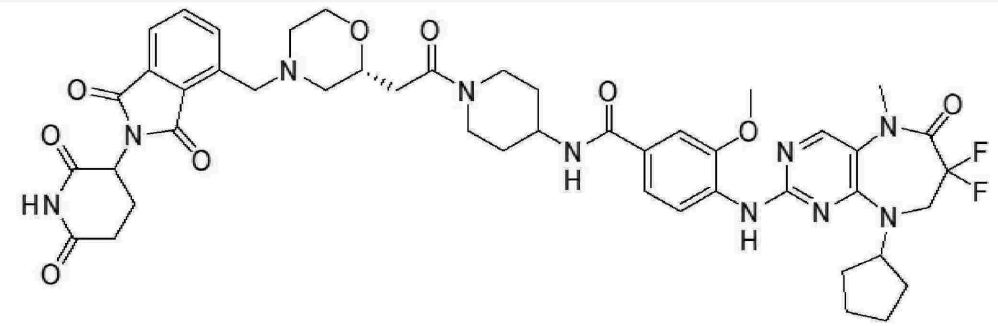
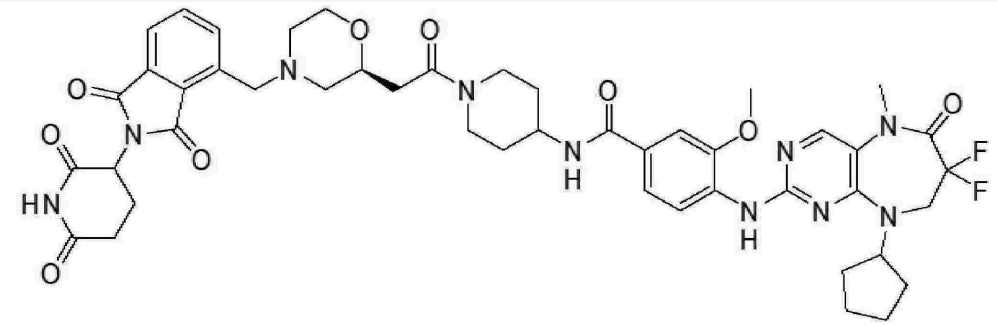
144	
145	
146	
147	
148	

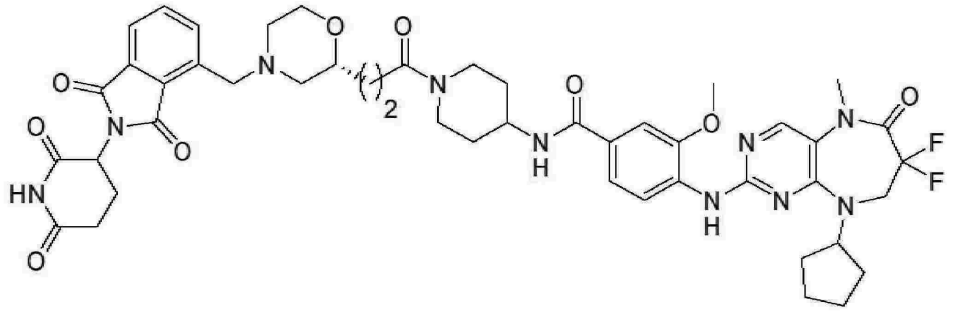
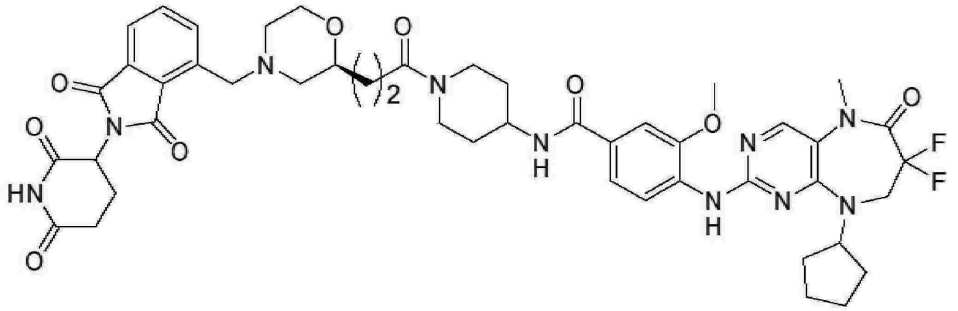
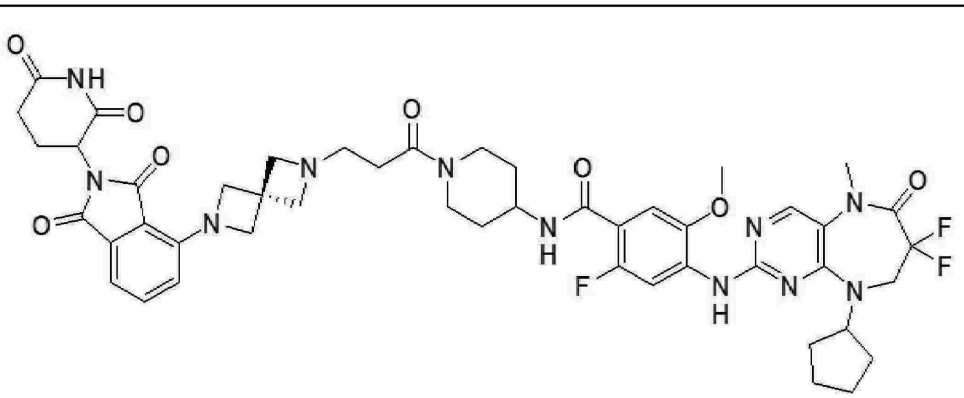
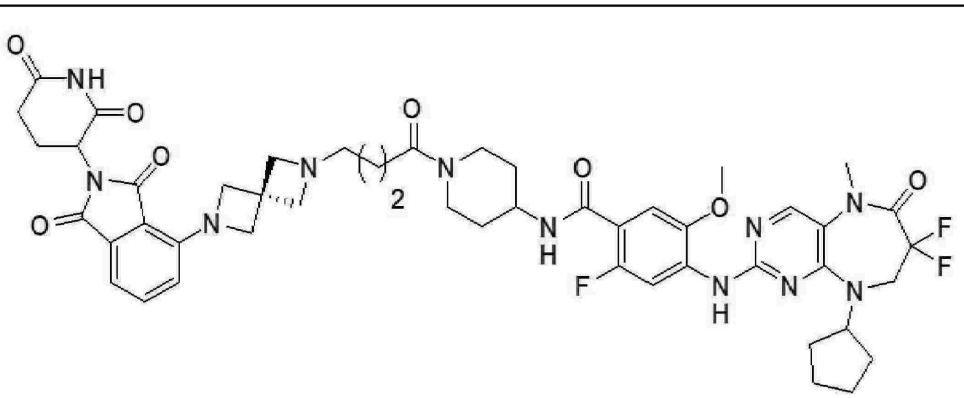
149	
150	
151	
152	
153	

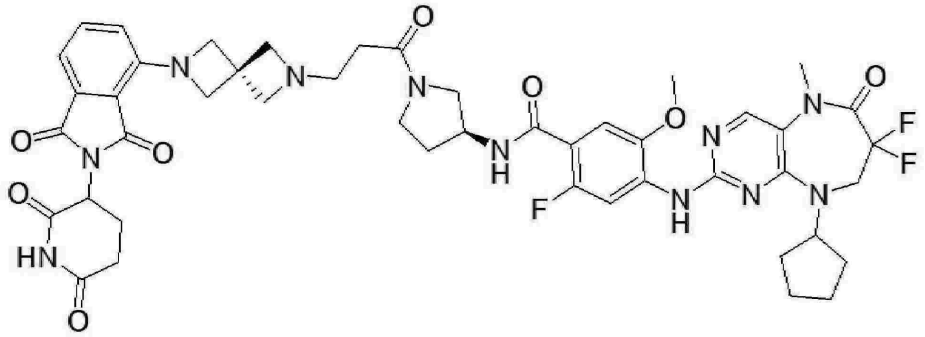
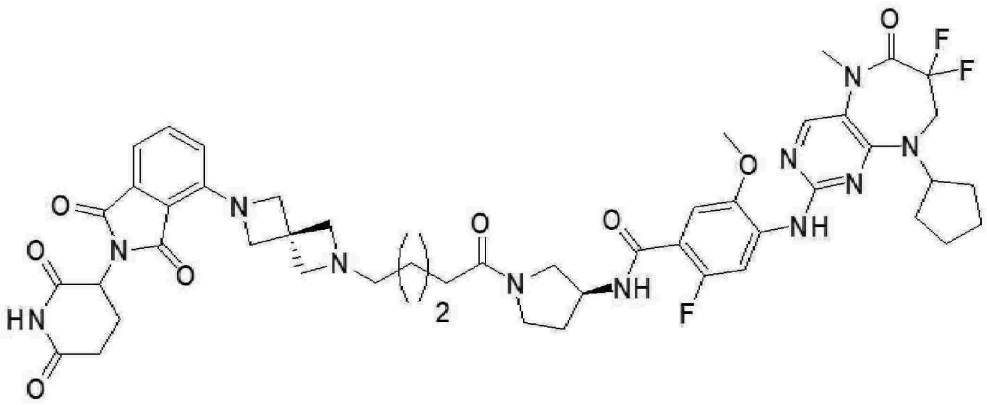
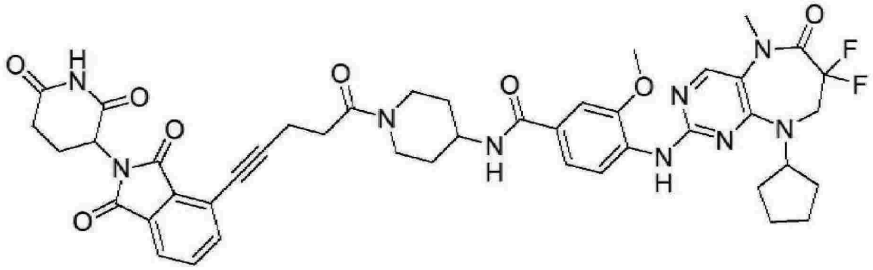
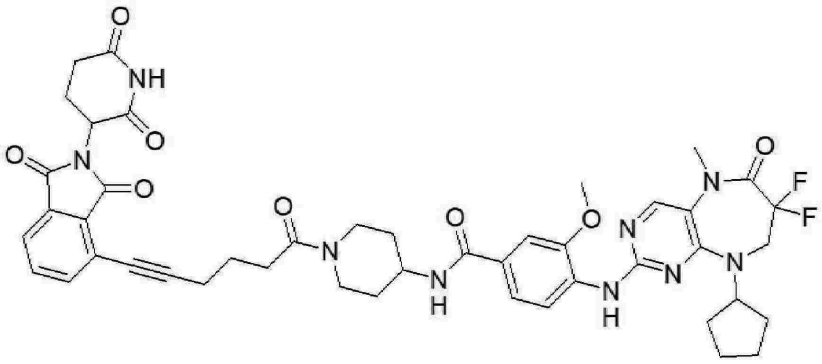
154	
155	
156	
157	
158	

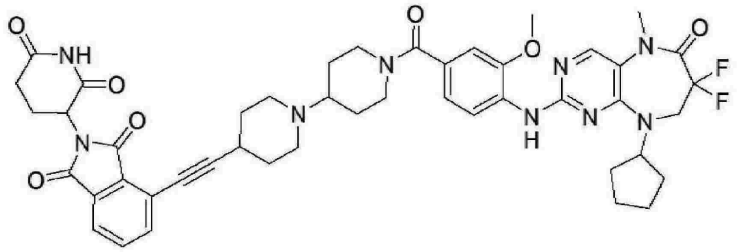
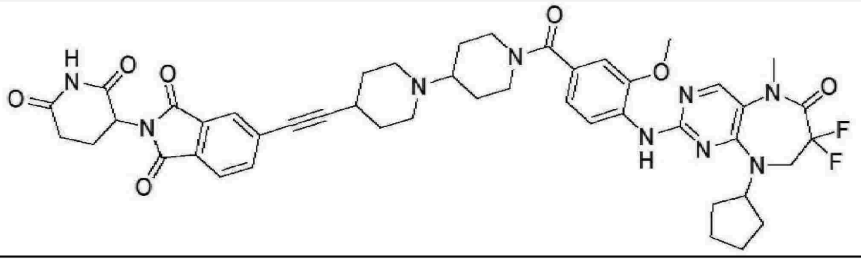
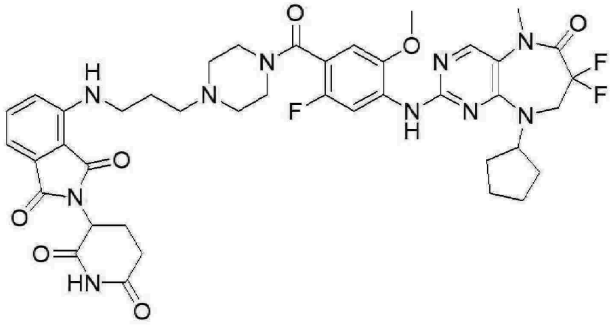
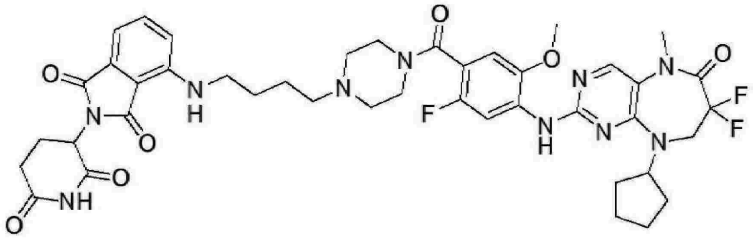
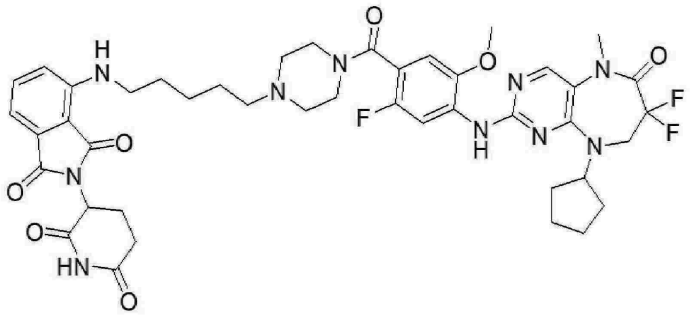
159	
160	
161	
162	
163	

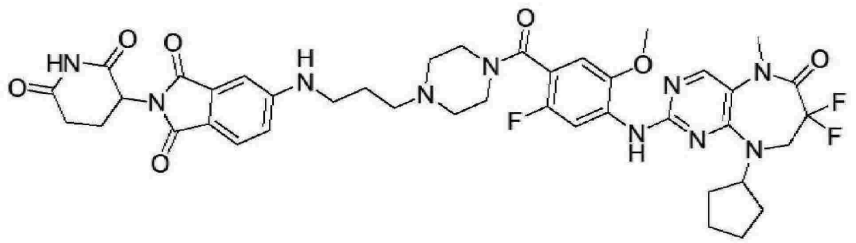
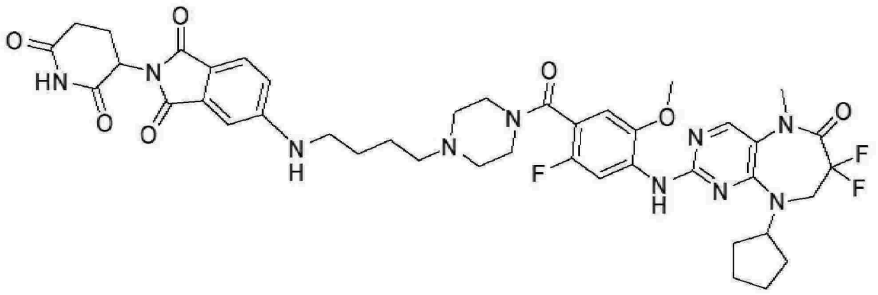
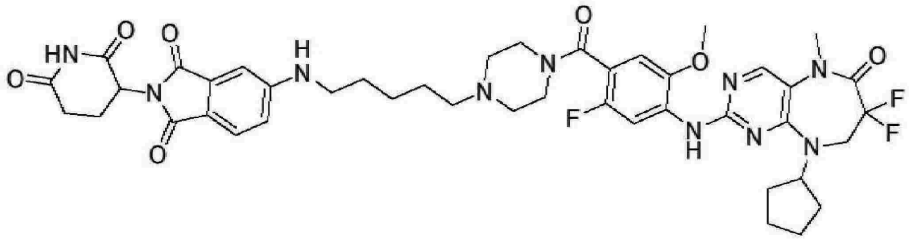
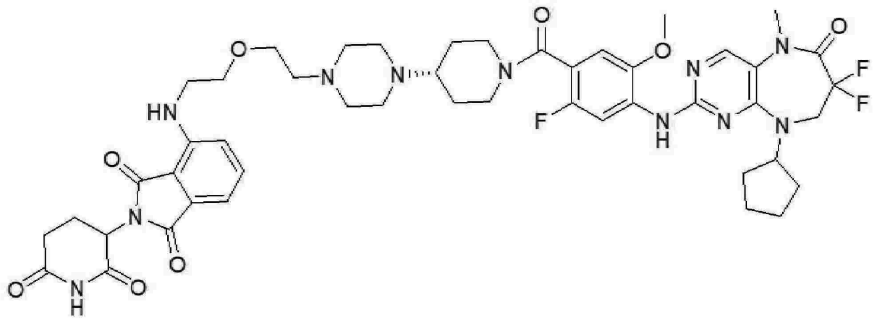
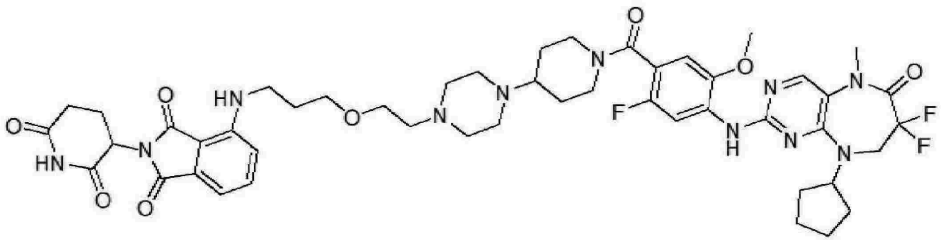
164	
165	
166	
167	
168	

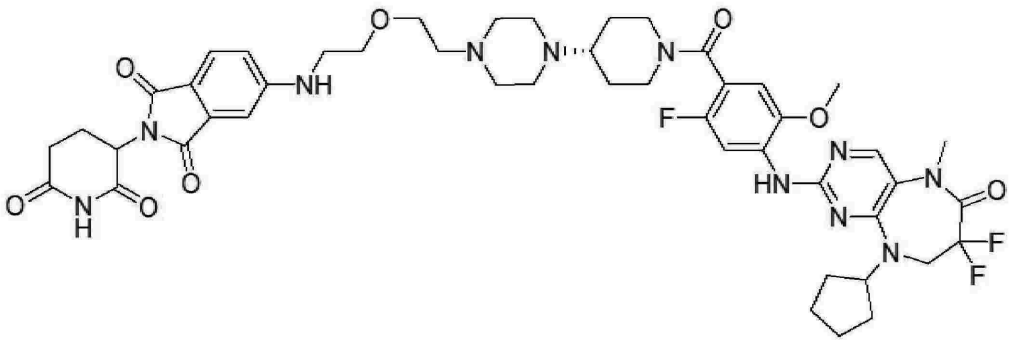
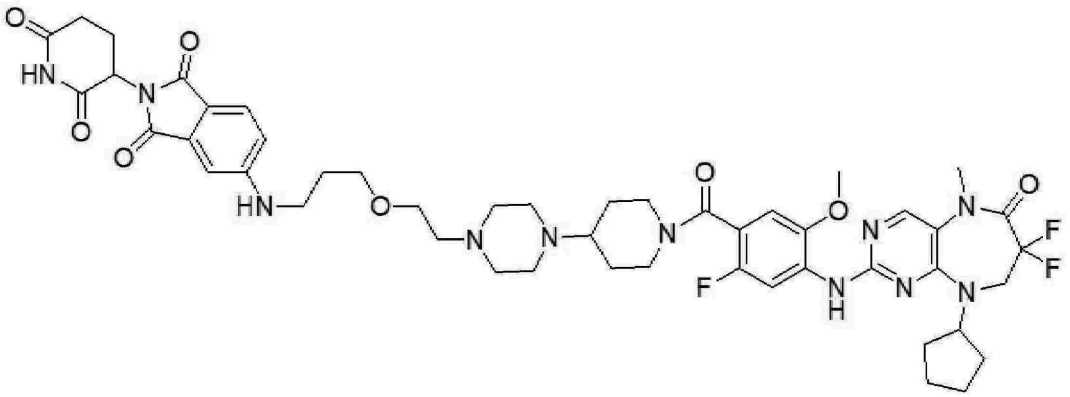
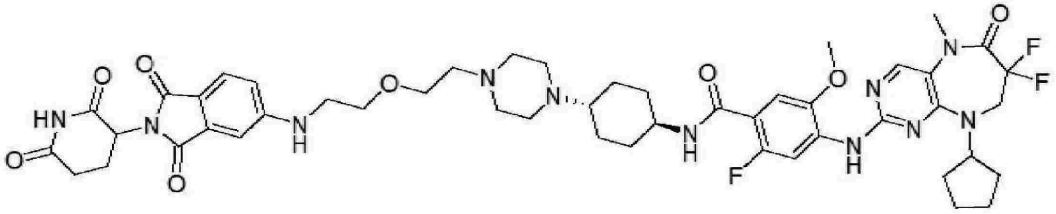
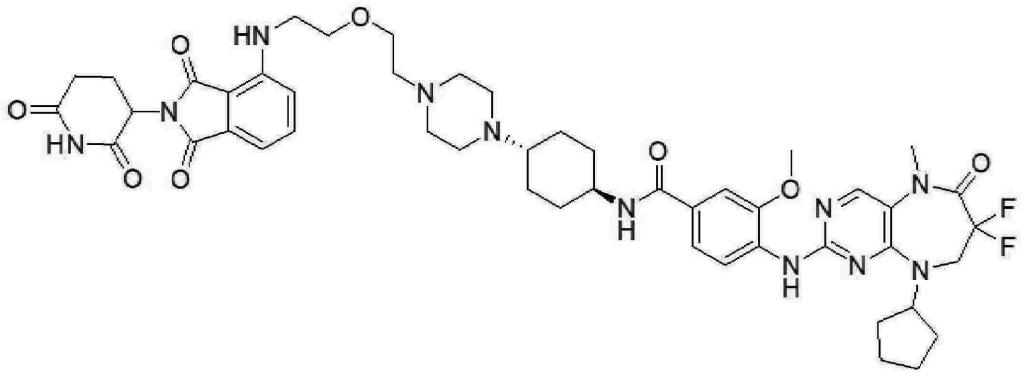
169	
170	
171	
172	

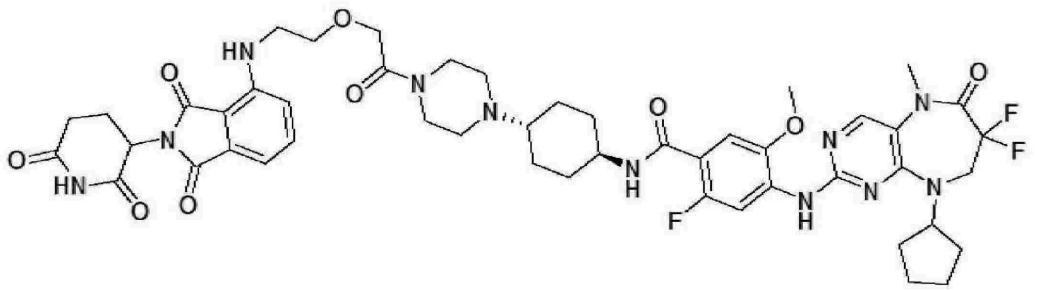
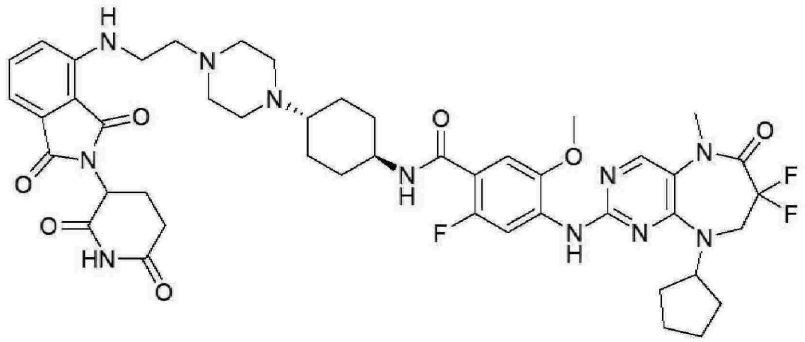
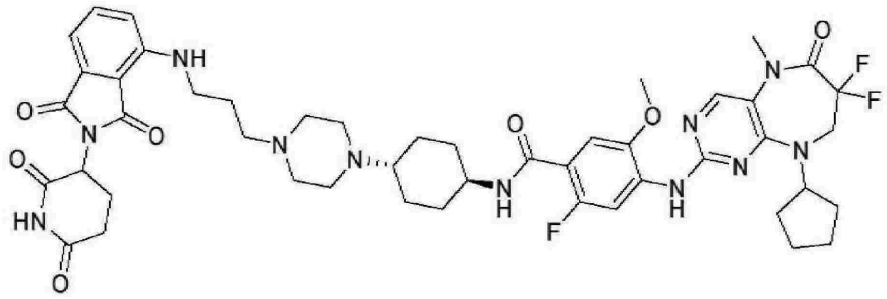
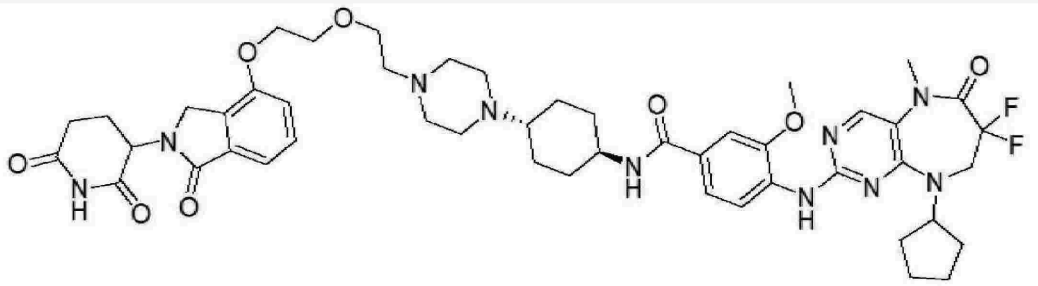
173	
174	
175	
176	

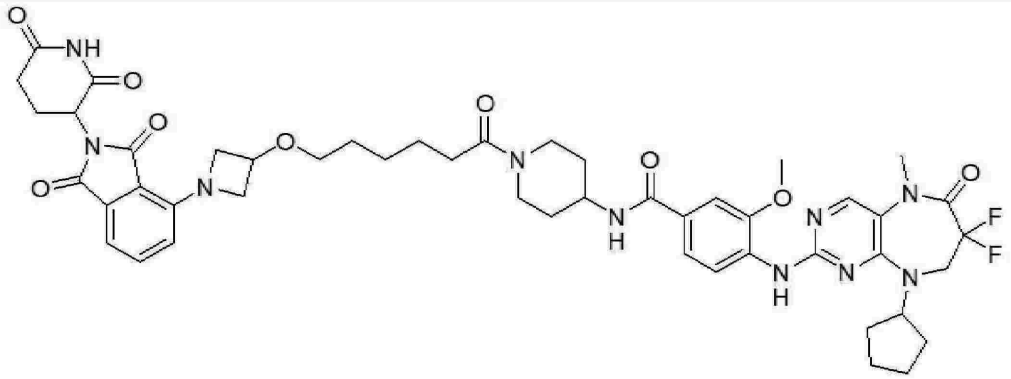
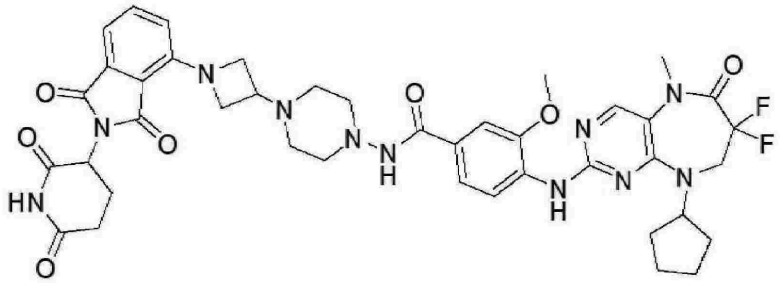
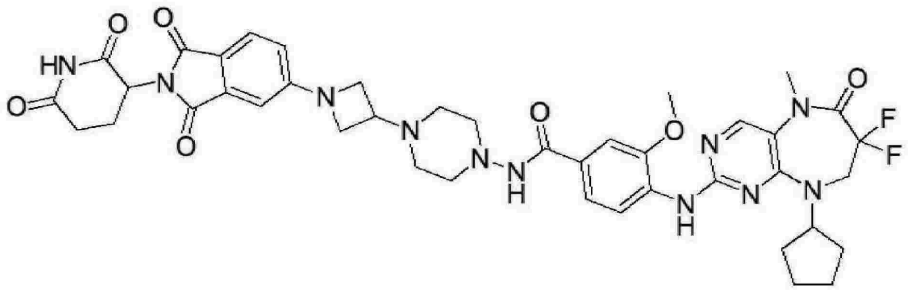
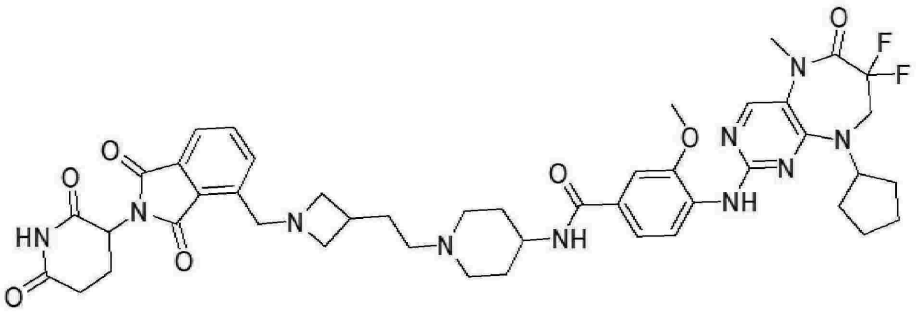
177	
178	
179	
180	

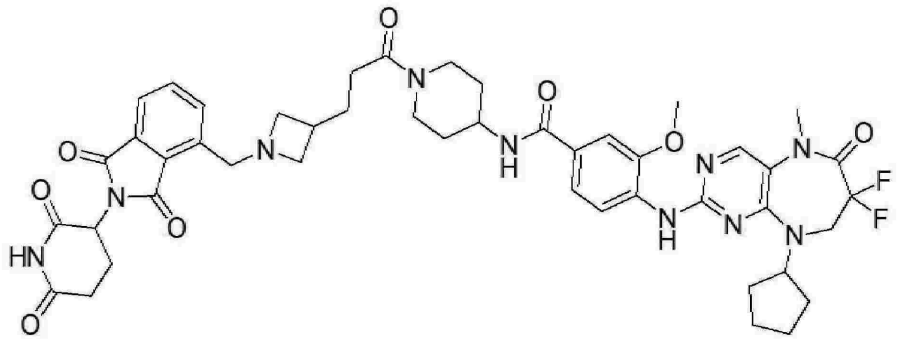
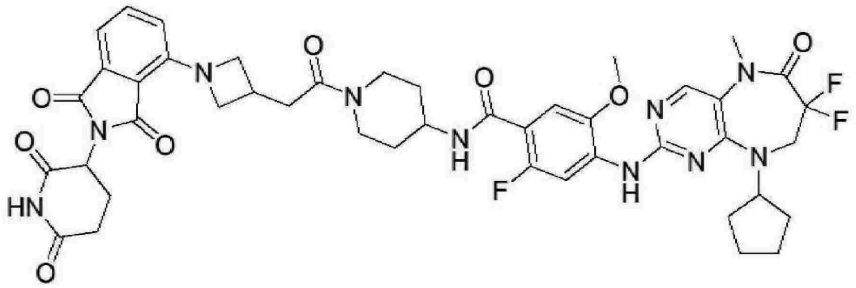
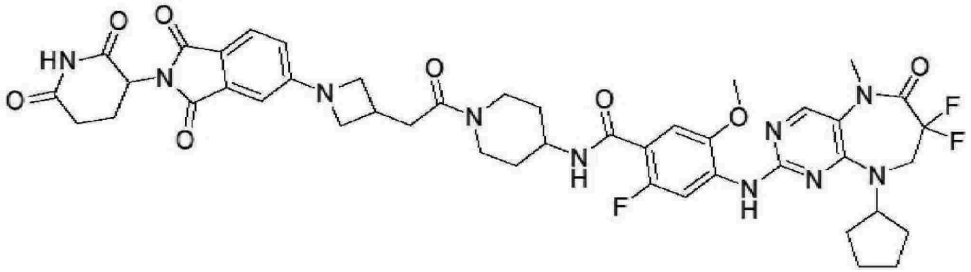
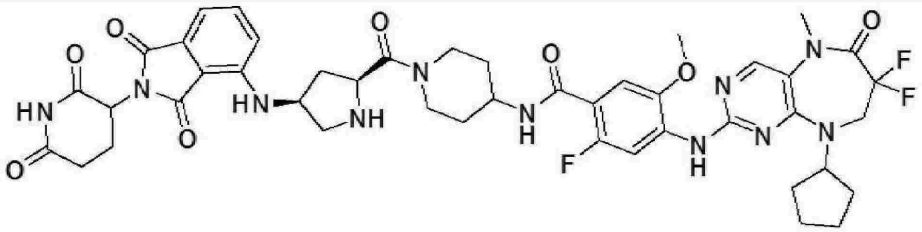
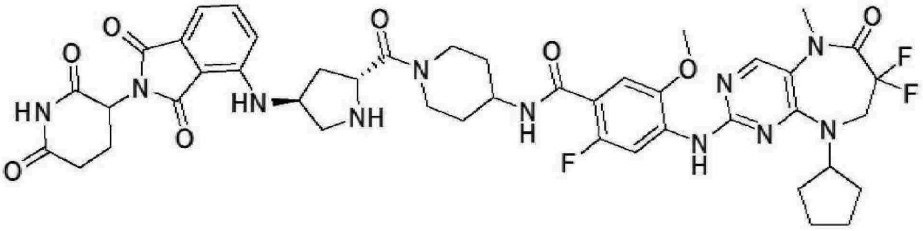
181	
182	
183	
184	
185	

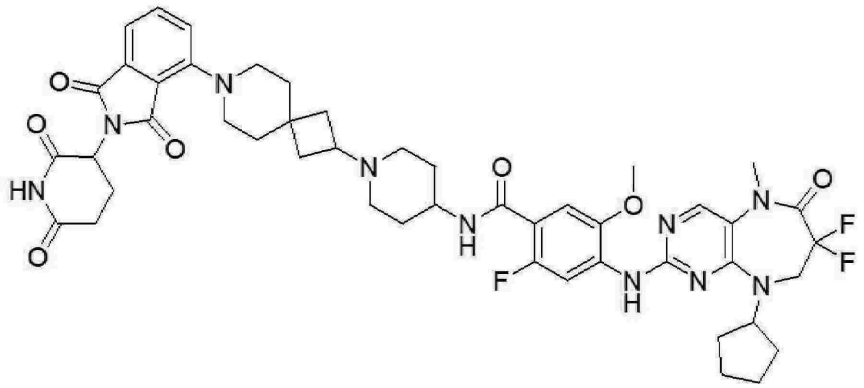
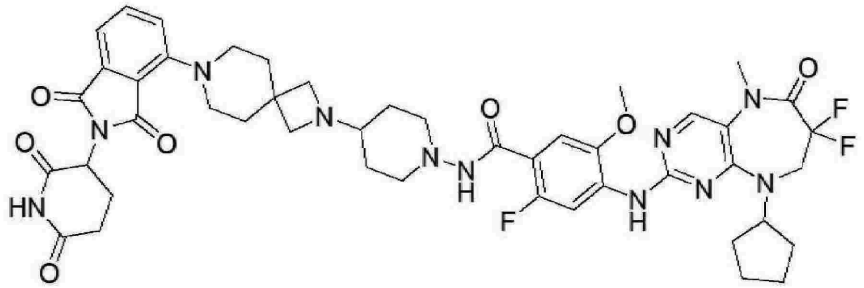
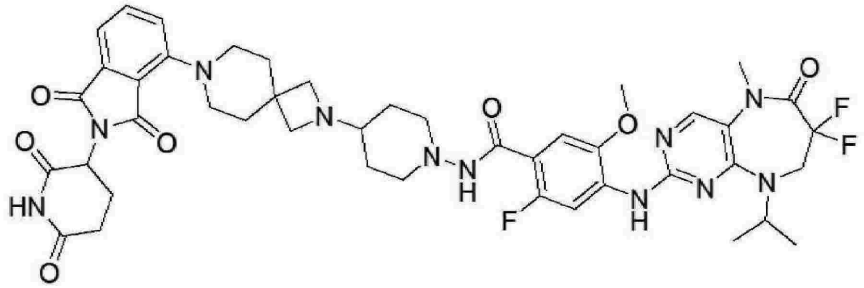
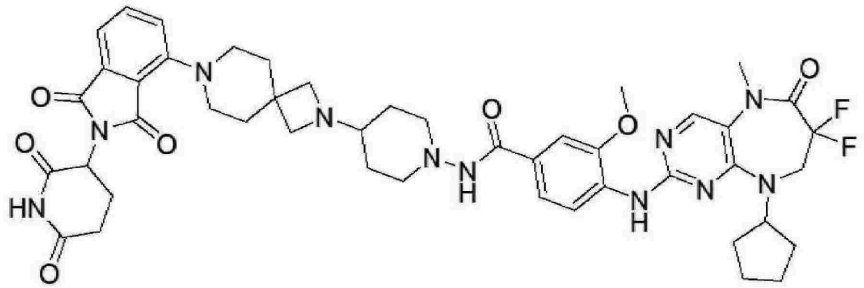
186	
187	
188	
189	
190	

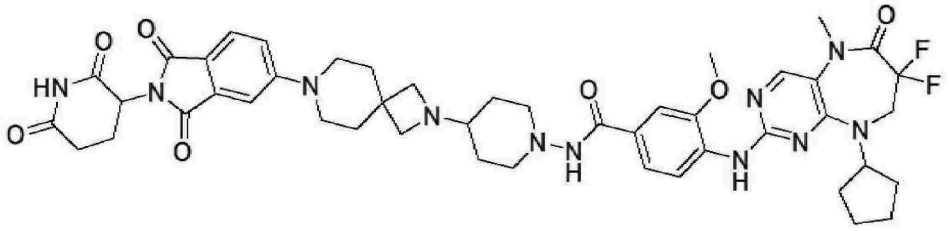
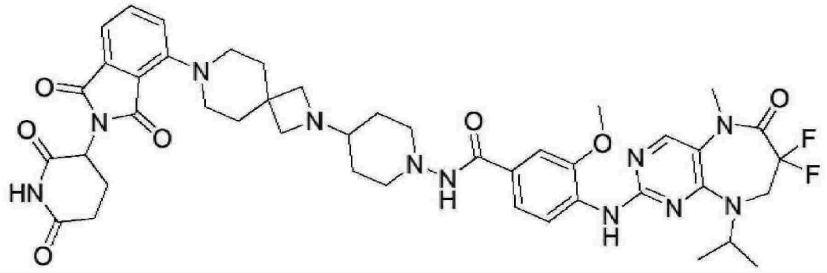
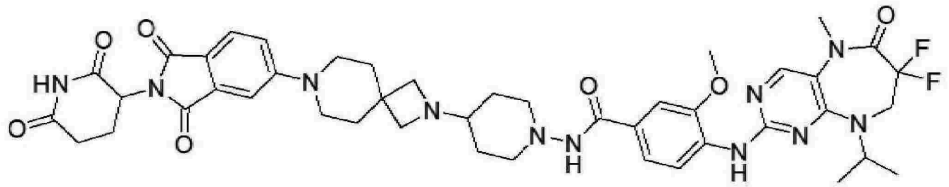
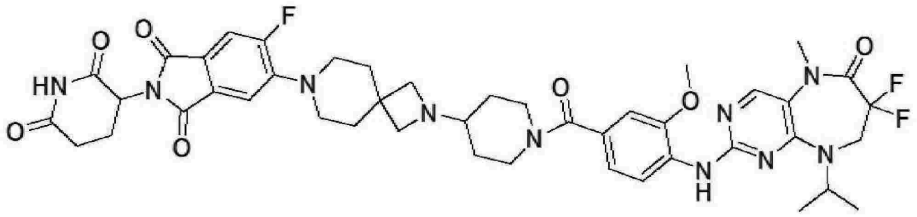
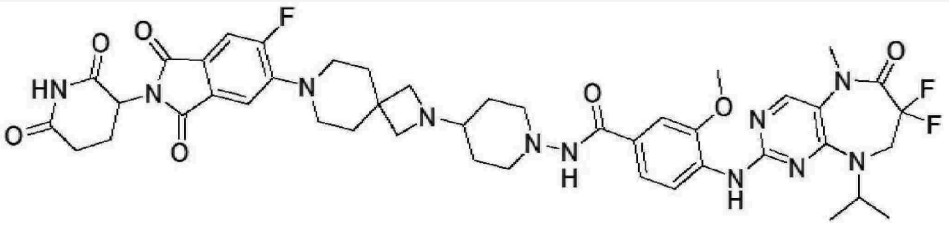
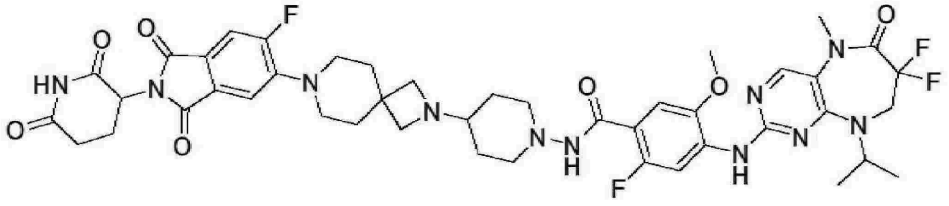
191	
192	
193	
194	

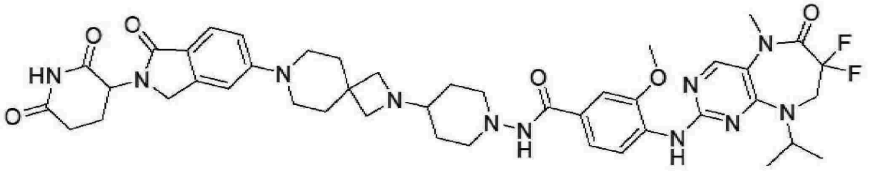
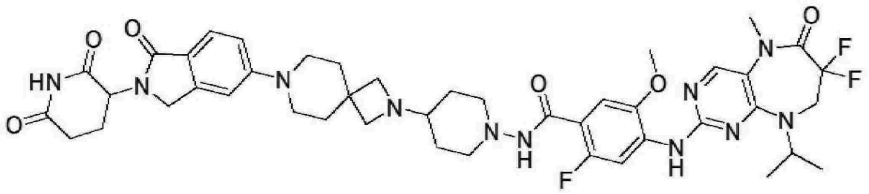
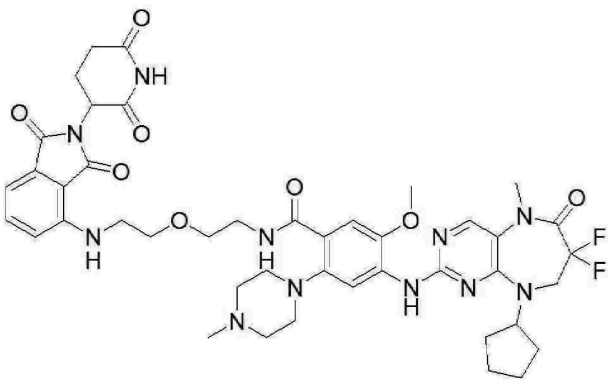
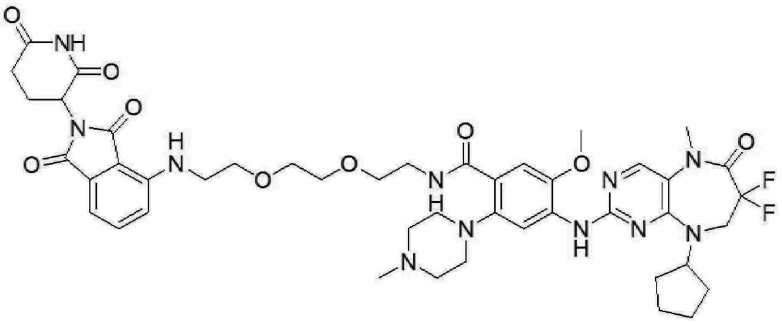
195	
196	
197	
198	

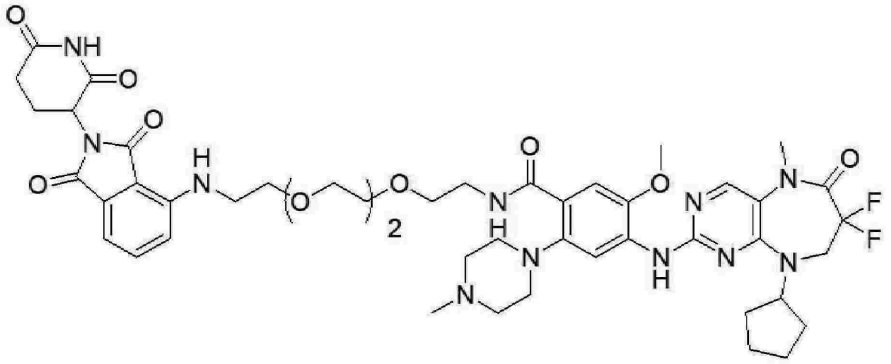
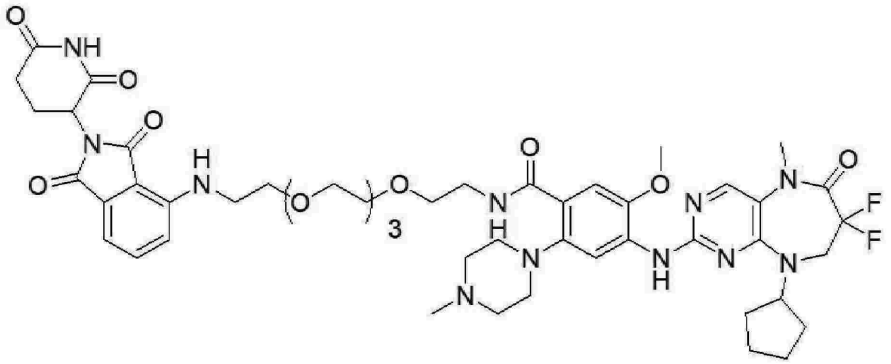
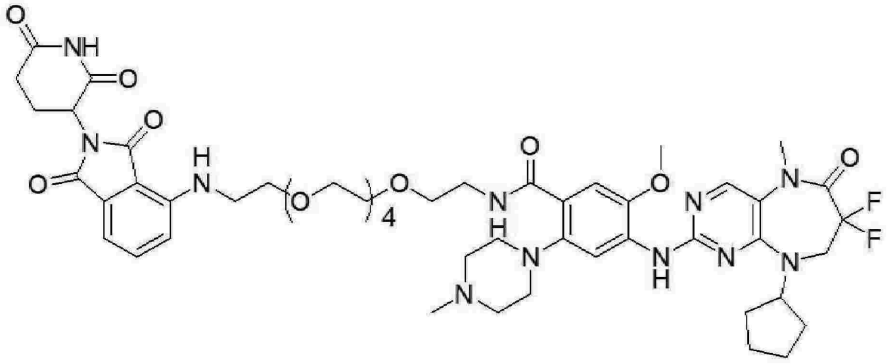
199	
200	
201	
202	

203	
204	
205	
206	
207	

208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	
215	
216	
217	

218	
219	
220	
221	
222	

223	
224	
225	

。

【請求項８】

請求項１～7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む薬学的組成物。

【請求項９】

請求項１～7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含む、ＰＬＫ１関連疾患の予防または治療用薬学的組成物。

【請求項１０】

前記ＰＬＫ１関連疾患は、癌、良性腫瘍、および神経疾患からなる群より選択された１種以上である、請求項９に記載の薬学的組成物。

【請求項１１】

前記癌または良性腫瘍は、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、皮膚癌、皮膚または眼内黒色腫、直腸癌、肛門周囲腺癌、食道癌、小腸癌、内分泌腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、慢性または急性白血病、リンパ球リンパ腫、肝細胞癌、胃腸癌、胃癌、膵臓癌、膠芽腫、頸部癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝腫瘍、乳癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、頭頸部癌、脳癌、骨肉腫、バレット食道、結腸腺腫およびポ

リープ、乳腺繊維腺腫および嚢胞、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（ＭＧＵＳ）、モノクローナルリンパ球増加症、固形癌、血液癌、骨癌、マクロファージリンパ腫、副腎皮質腫瘍、Ｔ細胞性リンパ腫／白血病、神経内分泌癌、神経内分泌腫瘍、胆管癌、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、および神経膠腫からなる群より選択される１種以上である、請求項１０に記載の薬学的組成物。

【請求項１２】

前記神経疾患は、中枢神経系疾患、退行性神経疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、老人性認知症、てんかん、ルー・ゲーリック、脳卒中、および脳または脊髄損傷による神経損傷と軸索変性関連疾患からなる群より選択される１種以上である、請求項１０に記載の薬学的組成物。

【請求項１３】

請求項１～7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体、またはそれらの薬学的に許容可能な塩の治療的に有効な量を、それを必要とする対象に投与する段階を含む、ＰＬＫ１関連疾患を治療または予防する方法。

【請求項１４】

前記化合物、その立体異性体、またはそれらの薬学的に許容可能な塩がＰＬＫ１タンパク質の分解を誘導するものである、請求項１３に記載のＰＬＫ１関連疾患を治療または予防する方法。

【請求項１５】

請求項１～7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体、またはそれらの薬学的に許容可能な塩の用途。

【請求項１６】

ＰＬＫ１関連疾患の治療または予防に用いるための薬剤の製造に使用するための、請求項１～7のいずれか一項に記載の化合物、その立体異性体、またはその薬学的に許容可能な塩の用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、新規ＰＬＫ１分解誘導化合物、その製造方法、並びにその用途に関する。本発明は、ＰＬＫ１の効果的な分解を介して異常な細胞などに特異的に作用することができ、様々な疾患の治療に有用に使用することができる。

【背景技術】

【０００２】

Ｐｏｌｏ－ｌｉｋｅ ｋｉｎａｓｅ １（ＰＬＫ１）は、セリン／スレオニンキナーゼであって、細胞成長および分裂中にＧ２／Ｍ期への移行に関与するとして知られている。ＰＬＫ１は、Ｓ ｐｈａｓｅからＧ２／Ｍ期にかけてパルス状で発現し、一度活性化し、有糸分裂が終了すると急速に分解する。

【０００３】

ＰＬＫ１は、大腸癌、肺癌、膀胱癌、黒色腫などの様々な癌腫で過剰発現する様相を呈しており、ＰＬＫ１が過剰発現している癌細胞は、様々な種類の抗癌剤に対して抵抗性を示す傾向がある。このように、数々の癌腫において、ＰＬＫ１依存性が明らかになったので、ボラセルチブ（ｖｏｌａｓｅｒｔｉｂ；ＢＩ６７２７とも呼ばれている）などのＰＬＫ１阻害剤化合物を開発する試みがなされてきた。

【０００４】

しかし、従来のＰＬＫ１阻害剤は、臨床的に安全性が確保された濃度でＰＬＫ１活性を十分に阻害することができず、癌細胞の細胞周期が一時的に遅延されたとしても、結局のところ一部の癌細胞において細胞周期が再開され、十分な臨床的効果が得られなかった問題がある（文献［Ｇｈｅｇｈｉａｎｉ ｅｔ ａｌ．ＣＵＬＭ Ｒｅｐｏｒｔｓ、２０１７］など）。実際、ベーリンガーインゲルハイム、ＧＳＫ（ＧｌａｘｏＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）などの多数の製薬会社が低分子化合物ベースのＰＬＫ１阻害剤の開発を試みたが、

ほとんどの場合、臨床試験の段階で失敗したり中断したりして、今日に至るまで商用化されたＰＬＫ１阻害剤は皆無の状態である。このことは、癌細胞のＰＬＫ１活性を抑制することによって抗癌効果を引き出すことを目的とした新薬の開発において、低分子化合物阻害剤のようにＰＬＫ１の活性部位に結合して酵素活性を抑制する方法の薬理学的メカニズムが、十分に効果的ではないことを示している。

【０００５】

近来、体内で標的タンパク質のタンパク質分解（ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ）を誘導することができる低分子化合物ベースのプラットフォーム技術として、ＰＲＯＴＡＣ（Ｐｒｏｔｅｏｌｙｓｉｓ ｔａｒｇｅｔｉｎｇ ｃｈｉｍｅｒａ）が提示されている。ＰＲＯＴＡＣとは、疾患関連の標的タンパク質に結合されるリガンド分子とＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分が化学リンカーによって連結されている二官能性化合物である。理論的には、ＰＲＯＴＡ化合物は、疾患関連の標的タンパク質をＥ３ユビキチンリガーゼの近くに位置させることで、標的タンパク質の分解を誘導することができる。このように従来の阻害剤とは異なる新たなメカニズムに基づいて、多くのＰＲＯＴＡＣ化合物が癌、炎症性疾患などの治療剤として開発されており、様々な拡張性をもって研究されている（例えば、ＡＤＣ（抗体－薬物コンジュゲート）のペイロード）。しかし、全ての範囲の結合部分またはリンカーにおいて、ＰＲＯＴＡＣが活性を示すわけではなく、実際にＰＲＯＴＡＣが所望のレベルの効能を示すためには、各結合部分とリンカーが適切に連結された構造を有する必要があることが数々の研究を通じて知られている（文献［ＵＳ２０２０－０３２５１３０Ａ］）。特に、ＣＲＢＮ（セレブロン）Ｅ３リガーゼを標的とする部分の場合、その結合部分の種類またはそれに結合される化合物の構造に応じてＣＲＢＮのネオ－基質（ｎｅｏ－ｓｕｂｓｔｒａｔｅ）（ＧＳＰＴ１、ＩＫＺＦ１／３など）を分解するか、それに伴うオフターゲット毒性を示す恐れがある。したがって、ＰＲＯＴＡＣ薬物を開発する時に予期せぬ毒性を示さないように、適切な結合部分を選定し、全化合物の構造を最適化することが重要である。

【０００６】

ＰＬＫ１を標的タンパク質とするＰＲＯＴＡＣ化合物の場合、中国公開特許第１０６５４３１８５Ａ号は、ボラセルチブ誘導体化合物とＥ３ユビキチンリガーゼＣＲＢＮ結合部分が化学リンカーによって連結されている二官能性化合物が一部開示されている。しかし、前記先行文献には、単に一部制限された形態のＰＲＯＴＡＣ化合物の合成例が記載されているが、一般的に標的タンパク質部分、Ｅ３ユビキチンリガーゼ結合部分などの選択によってＰＲＯＴＡＣの標的分解活性および選択性は著しく変化し得る（文献［Ｂｕｒｓｌｅｍ ａｎｄ Ｃｒｅｗｓ、２０１７］など）。

【０００７】

また、前記文献に記載されたＰＲＯＴＡＣ化合物は、ＰＬＫ１およびＢＲＤ４を同時に分解することに発明の特徴がある化合物であって、ＰＬＫ１以外の他のＰＬＫファミリータンパク質およびＢＲＤ４などの様々なタンパク質分解も誘導するため、医薬品の開発時、オフターゲット毒性による副作用を引き起こす問題がある。特にＢＲＤ４活性を強く抑制すると、薬理学的効果とともに血液毒性や消化管毒性などのオンターゲット毒性（ｏｎｔａｒｇｅｔ ｔｏｘｉｃｉｔｙ）が必然的に伴うということが既に知られていることを鑑みると、前記文献に記載されたＰＲＯＴＡＣ化合物がＢＲＤ４を効果的に分解すればするほど、臨床的副作用が大きくなると予想される（文献［Ｂｏｌｄｅｎ ｅｔ ａｌ．ＣＵＬＭ Ｒｅｐｏｒｔｓ、２０１４］など）。

【０００８】

さらに、前記文献の発明者によって公開された文献［Ｍｕ ｅｔ ａｌ．ＢＢＲＣ、２０１９］によれば、前記ＰＬＫ１とＢＲＤ４を同時に分解するＰＲＯＴＡＣ化合物は、細胞レベルでのＢＲＤ４分解能力がＰＬＫ１分解能力よりもはるかに強く、細胞周期がほぼＧ１ ｐｈａｓｅに止まるなど、従来のＰＬＫ１阻害剤が薬理学的効果を発揮する方法とは無関係に、実際にはＢＲＤ４阻害剤としてのみ作用することが確認することができる。

【０００９】

したがって、副作用（例えば、オフターゲット毒性）が存在しないか、またはそれを最小限に抑える効果的なＰＬＫ１分解誘導化合物に対する未充足ニーズがある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

本発明の目的は、新規ＰＬＫ１分解誘導化合物を提供することである。

本発明の他の目的は、新規ＰＬＫ１分解誘導化合物の製造方法を提供することである。

本発明のさらに他の目的は、新規ＰＬＫ１分解誘導化合物の用途を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

前記した目的を達成するために、本発明者らは、Ｅ３リガーゼバインダー、標的結合部分、リンカーの適切な構造的組み合わせおよび最適化によってＰＬＫ１が過剰発現している異常細胞に特異的に作用し、ＰＬＫ１の効果的な分解を誘導し、副作用を最小限に抑える新規ＰＲＯＴＡＣ化合物を発掘することによって本発明を完成する。

【００１２】

ＰＬＫ１選択的分解誘導化合物

本発明は、ＰＬＫ１の効果的な分解を誘導する新規化合物を提供する。具体的には、本発明は、ＰＬＫ１結合部分とＥ３ユビキチンリガーゼ結合部分が化学リンカーによって連結された二官能性化合物を提供する。

【００１３】

本発明の一実施態様は、以下の式Ｉで表される化合物、その立体異性体またはそれらの薬学的に許容可能な塩である：

【化１】

［化Ｉ］

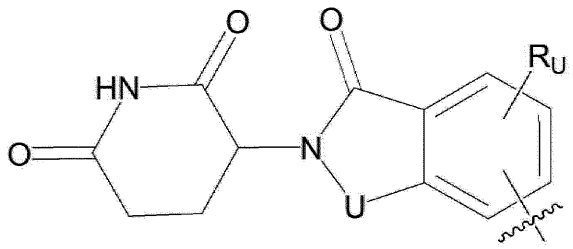


前記式Ｉ中、

ＵＬＭは、以下の式１で表される部分であり；

【化２】

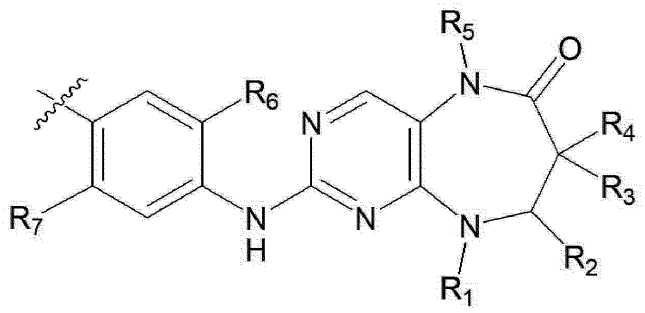
［化１］



ＰＴＭは、以下の式２で表される部分であり；

【化３】

［化２］



Ｌｉｎｋｅｒは、ＵＬＭとＰＴＭを化学的に連結する基であり；

Ｕは、－ＣＨ$_2$－または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；

Ｒ$_U$は、－Ｈまたは－ハロであり；

Ｒ$_1$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキルまたは３～７員シクロアルキルであり；

Ｒ$_2$は、－Ｈであり；

Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、それぞれ独立して、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルケニル、または－ハロであり、またはＲ$_3$およびＲ$_4$は、互いに連結され、３～６員環を形成するものであり；

Ｒ$_5$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキルであり；

Ｒ$_6$は、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－Ｏ－Ｒ$_P$、または－ハロであり；

Ｒ$_7$は、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、－ハロ、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり｛ここで、前記５～６員ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のＨは、－Ｃ$_{1-4}$アルキルで置換されてもよい｝、または前記Ｌｉｎｋｅｒと連結され、５～６員環を形成するものであり；

Ｒ$_P$は、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$ヒドロキシアルキル、または－Ｃ$_{1-4}$ハロアルキルである。

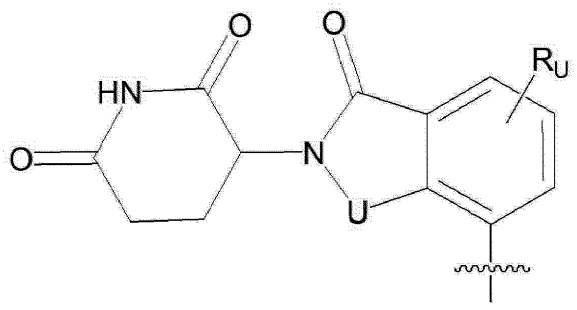
【００１４】

本発明の一実施態様において、

ＵＬＭは、以下の式１－１または式１－２で表される部分であり；

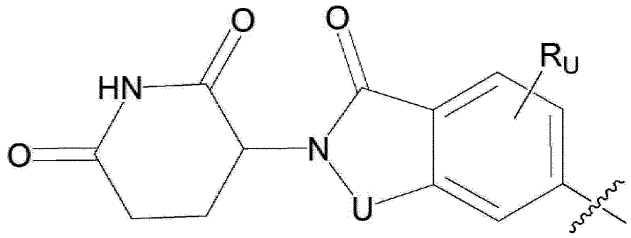
【化４】

［化１－１］



【化５】

［化１－２］

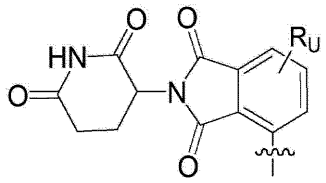
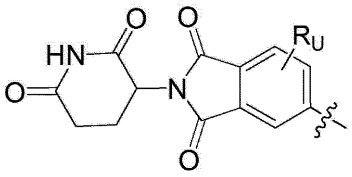
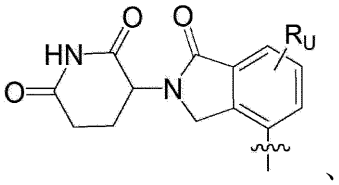


Ｕは、－ＣＨ$_2$－または－Ｃ（＝Ｏ）－であり；および
Ｒ$_U$は、－Ｈまたは－ハロである。

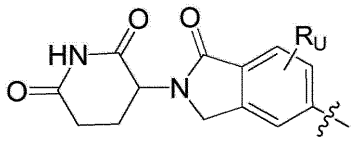
【００１５】

本発明の一実施態様において、
ＵＬＭは、

【化６】


、

、

、

または

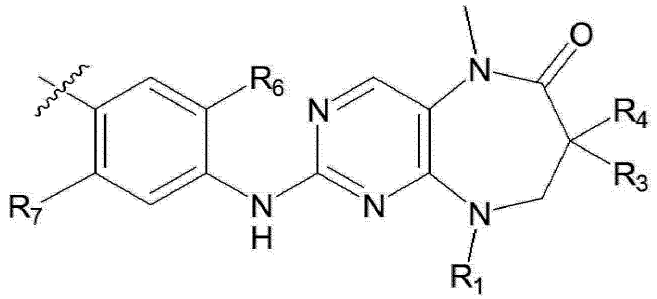


であり；
Ｒ$_U$は、－Ｈまたは－ハロである。

【００１６】

本発明の一実施態様において、
ＰＴＭは、

【化７】



であり；
Ｒ$_1$は、－イソプロピル、－シクロプロピル、－シクロブチル、または－シクロペンチルであり；
Ｒ$_3$およびＲ$_4$は、それぞれ独立して、－Ｈ、－Ｃ$_{1-4}$アルキル、－Ｃ$_{1-4}$アルケニル、または－ハロであり、またはＲ$_3$およびＲ$_4$は、互いに連結され、３員環を形成するものであり；

R_6は、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－O－R_P、または－ハロであり；

R_7は、－H、－C_{1-4}ハロアルキル、－ハロ、または５～６員ヘテロシクロアルキルであり｛ここで、前記５～６員ヘテロシクロアルキルの一つ以上のHは、－C_{1-4}アルキルで置換されてもよい｝、または前記Ｌｉｎｋｅｒと連結され、５～６員ヘテロシクロアルキル環を形成するものであり；

R_Pは、－H、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ヒドロキシアルキル、または－C_{1-4}ハロアルキルである。

【００１７】

本発明の一実施態様において、

Ｌｉｎｋｅｒは、－L_U－L_1－L_2－L_3－L_P－であり；

L_Uは、－（CH_2）x－、－C≡C－、－NH－、－O－、－S－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、L_Uは、ＵＬＭと連結され［このとき、前記L_Uがヌルである場合（ｎｕｌｌ）L_1がＵＬＭと直接連結される］、前記xは、０、１、２、３、または４である｝；

L_1は、ヘテロシクロアルキルまたはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_1がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_UとL_2が直接連結され、前記ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のHは、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、－C_{1-4}アルコキシ、－OH、－ハロ、または＝Oで置換されてもよい｝；

L_2は、－（CH_2）y_1－、－（CH_2）y_2－C（＝O）－（CH_2）y_3－、－C（＝O）－（CH_2）y_1－C（＝O）－、－（CH_2）y_2－O－（CH_2）y_3－C（＝O）－、－（CH_2）y_2－NH－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_2－N（C_{1-4}アルキル）－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_2－O－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_1－（O－C_{1-4}アルキル）z－O－C_{1-4}アルキル－、－（CH_2）y_2－C_{1-4}アルケニル－（CH_2）y_3－、または－（CH_2）y_2－フェニル－（CH_2）y_3－であり｛ここで、前記y_1～y_3は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、５、または６であり、前記zは、１、２、３、４、５、または６である｝；

L_3は、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、フェニル、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_3がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_2とL_pが直接連結され、前記ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはフェニル環の一つ以上のHは、－C_{1-4}アルキル、－C_{1-4}ハロアルキル、または－ハロで置換されてもよい｝；

L_Pは、－（CH_2）z－NR_L－C（＝O）－、－シクロアルキル－NH－C（＝O）－、－ヘテロシクロアルキル－NH－C（＝O）－、－C（＝O）－、－（CH_2）z－O－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_Pの－（C＝O）－または－O－がＰＴＭと連結され［このとき、前記L_Pがヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_3のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルがＰＴＭと直接連結される］、前記－（CH_2）z－NR_L－C（＝O）－のNR_Lは、R_7と連結され、５～６員環を形成することができ、前記zは、０、１、２、３、または４である｝；

R_Lは、－Hまたは－C_{1-4}アルキルである。

【００１８】

本発明の一実施態様において、

L_Uは、－（CH_2）x－、－C≡C－、－NH－、－O－、－S－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、L_Uは、ＵＬＭと連結され［このとき、前記L_Uがヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_1がＵＬＭと直接連結される］、前記xは、０または１である｝；

L_1は、４～１２員ヘテロシクロアルキルまたはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_1がヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_UとL_2が直接連結され、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、単環、架橋（ｂｒｉｄｇｅｄ）二重環、またはスパイロ（ｓｐｉｒｏ）環であり、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み

、前記４～１２員ヘテロシクロアルキル環の一つ以上のＨは、－ＯＨまたは－ハロで置換されてもよい｝；

L_2は、－（CH_2）y_1－、－（CH_2）y_2－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）y_3－、－Ｃ（＝Ｏ）－（CH_2）y_1－Ｃ（＝Ｏ）－、－（CH_2）y_2－Ｏ－（CH_2）y_3－Ｃ（＝Ｏ）－、－（CH_2）y_2－Ｎ（C_{1-4}アルキル）－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_2－Ｏ－（CH_2）y_3－、－（CH_2）y_1－（Ｏ－C_{1-4}アルキル）ｚ－Ｏ－C_{1-4}アルキル－、－（CH_2）y_2－C_{1-4}アルケニル－（CH_2）y_3－、または－（CH_2）y_2－フェニル－（CH_2）y_3－であり｛ここで、前記y_1～y_3は、それぞれ独立して、０、１、２、３、４、または５であり、前記ｚは、１、２、３、４、または５である｝；

L_3は、４～６員シクロアルキル、４～１２員ヘテロシクロアルキル、フェニル、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_3がヌルである場合（ｎｕｌｌ）L_2とL_Pが直接連結され、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、単環、架橋（ｂｒｉｄｇｅｄ）二重環、またはスパイロ（ｓｐｉｒｏ）環であり、前記４～１２員ヘテロシクロアルキルは、環内の一つ以上のＮ原子を含み、前記４～６員シクロアルキル、４～１２員ヘテロシクロアルキル、またはフェニル環の一つ以上のＨは、－ハロで置換されてもよい｝；

L_Pは、－（CH_2）ｚ－NR_L－Ｃ（＝Ｏ）－、－シクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、－ヘテロシクロアルキル－ＮＨ－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）－、－（CH_2）ｚ－Ｏ－、またはヌルであり（ｎｕｌｌ）｛ここで、前記L_Pの－（Ｃ＝Ｏ）－または－Ｏ－がＰＴＭと連結され［このとき、前記L_Pがヌルである場合（ｎｕｌｌ）、L_3のシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルがＰＴＭと直接連結される］、前記－（CH_2）ｚ－NR_L－Ｃ（＝Ｏ）－のNR_Lは、R_7と連結され、５～６員ヘテロシクロアルキル環を形成することができ、前記ｚは、０または１である｝；

R_Lは、－Ｈまたは－C_{1-4}アルキルである。

【００１９】

本発明の具体的な実施形態によれば、式Ｉで表される化合物は、化合物１～２２５からなる群より選択された化合物である。

【００２０】

本発明において薬学的に許容可能な塩とは、患者に対して比較的毒性がなく、無害な有効作用を有する濃度であり、この塩に起因する副作用が、式Ｉで表される化合物の有益な効力を低下させない任意の有機酸または無機酸付加塩を意味する。例えば、薬学的に許容可能な塩は、無機酸としては、塩酸、リン酸、硫酸、または硝酸などであってもよく、有機酸としては、メタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、コハク酸、シュウ酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、マンデル酸、プロピオン酸、クエン酸、乳酸、グリコール酸、グルコン酸、ガラクツロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グルクロン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、カーボン酸、バニリン酸またはヨウ化水素酸であってもよいが、これらに限定されるものではない。

【００２１】

<u>ＰＬＫ１の選択的分解誘導化合物の用途</u>

本発明の一実施態様は、式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含むＰＬＫ１分解誘導用組成物である。式Ｉは、前記で定義したとおりである。

【００２２】

本発明の実験例において、本発明における化合物は、ＰＬＫ１タンパク質分解を効果的に誘導することが確認された。

【００２３】

本発明におけるＰＬＫ１分解誘導ＰＲＯＴＡＣ化合物は、作用機序の観点から標的タンパク質であるＰＬＫ１を根本的に分解することができるので、ＰＬＫ１の単純な活性を阻害する従来のＰＬＫ１低分子阻害剤と比べても優れたＰＬＫ１阻害効果を達成する。

【００２４】

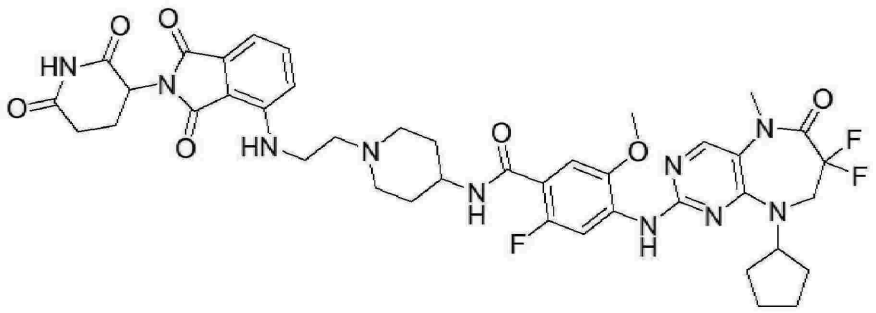
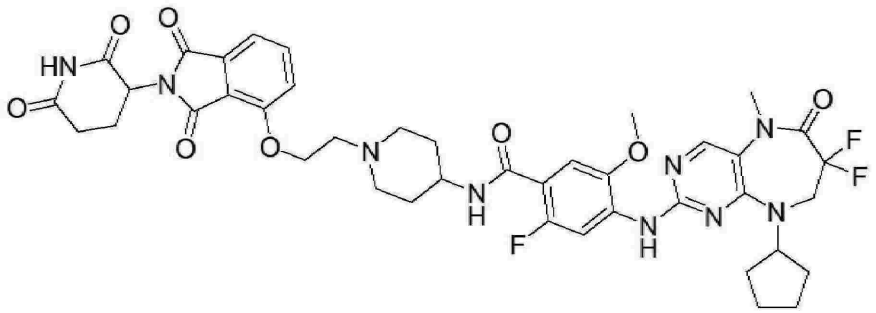
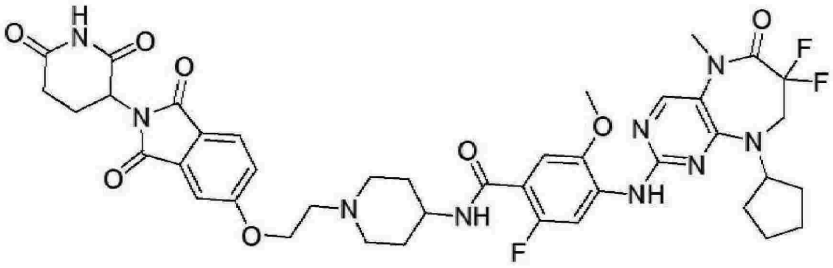
したがって、本発明の式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む組

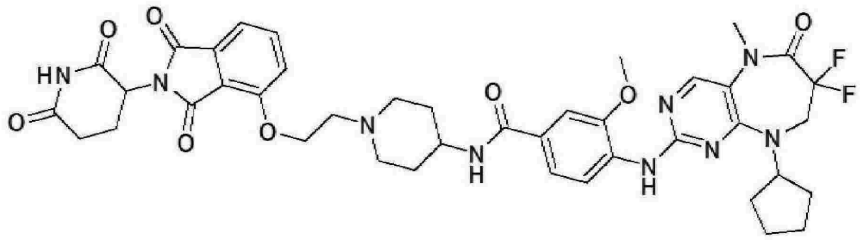
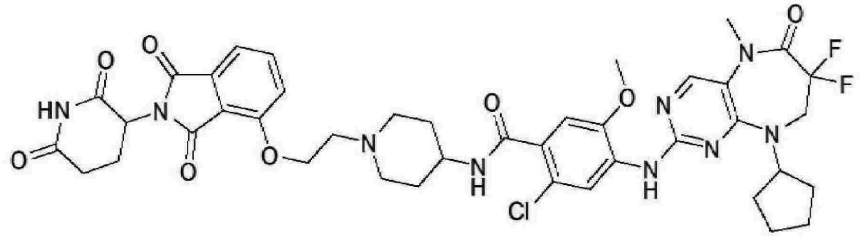
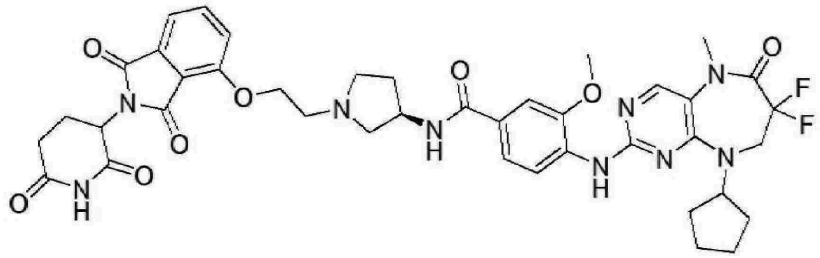
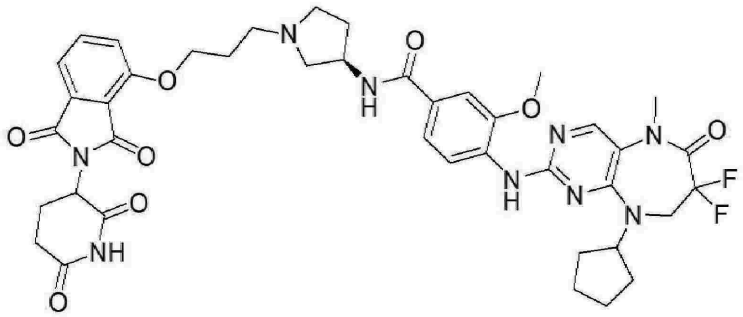
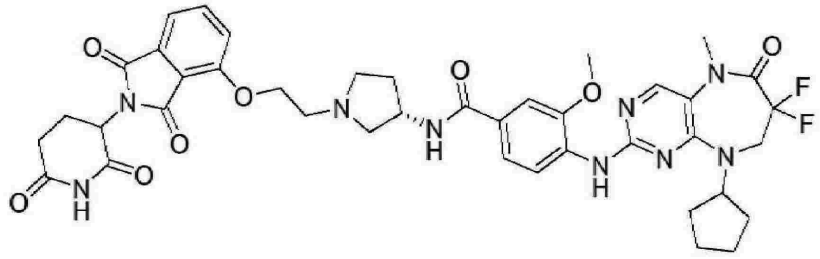
成物は、ＰＬＫ１の選択的分解に有用に用いられることができる。
【００２５】
本発明の一実施態様は、式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含むＰＬＫ１関連疾患の予防または治療用医薬組成物である。本発明のまた他の実施形態は、このような組成物を投与し、ＰＬＫ１関連の疾患を予防または治療する方法である。式Ｉは、前記で定義したとおりである。
【００２６】
本発明におけるＰＬＫ１関連疾患とは、ＰＬＫ１の分解誘導または活性阻害から治療、軽減、遅延、阻害または予防することができる任意の疾患または病態を意味する。一実施形態において、ＰＬＫ１関連疾患は、癌（悪性腫瘍）、良性腫瘍、神経疾患、またはその他の過剰な細胞分裂により引き起こされる遺伝的または非遺伝的疾患であってもよい。
【００２７】
前記癌は、ＰＬＫ１の活性の阻害により予防または治療効果を示すことができるすべての癌を含み、固形癌または血液癌であってもよい。例えば、前記癌は、扁平上皮癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、肺腺癌、肺扁平上皮癌、腹膜癌、皮膚癌、皮膚または眼内黒色腫、直腸癌、肛門周囲腺癌、食道癌、小腸癌、内分泌腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、慢性または急性白血病、リンパ球リンパ腫、肝細胞癌、胃腸癌、胃癌、膵臓癌、膠芽腫、頸部癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、肝腫瘍、乳癌、結腸癌、大腸癌、子宮内膜または子宮癌、唾液腺癌、腎臓癌、前立腺癌、外陰癌、甲状腺癌、頭頸部癌、脳癌、骨肉腫、固形癌、血液癌、骨癌、マクロファージリンパ腫、副腎皮質腫瘍、Ｔ－細胞性リンパ腫／白血病、神経内分泌癌、神経内分泌腫瘍、胆管癌、神経芽細胞腫、膠芽細胞腫、神経膠腫などからなる群より選択された１種以上であってもよいが、これらに限定されるものではない。前記癌は、原発性癌だけでなく、転移性癌も含む。
【００２８】
前記良性腫瘍は、ＰＬＫ１の活性の阻害により予防または治療効能を奏することができるすべての良性腫瘍、いわゆる癌の前工程の良性腫瘍を含み、固形腫瘍または血液腫瘍であってもよい。例えば、前記腫瘍は、バレット食道、結腸腺腫およびポリープ、乳腺繊維腺腫および嚢胞、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（ＭＧＵＳ）、モノクローナルリンパ球増加症などからなる群から選択される１種以上であってもよいが、これらに限定されるものではない。
【００２９】
前記神経疾患は、ＰＬＫ１の活性の阻害により予防または治療効果を奏することができる全ての神経疾患を含み、具体的には中枢神経系疾患、退行性神経疾患、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、ハンチントン病、老人性認知症、てんかん、ルー・ゲーリック、脳卒中、および脳または脊髄損傷による神経損傷と軸索変性関連疾患の中から選択された１種以上であってもよいが、これらに限定されるものではない。
【００３０】
本発明の医薬組成物は、式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩に加えて、同一または類似の薬効を示す有効成分を１種以上をさらに含むことができる。
【００３１】
本発明の一実施形態は、式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容可能な塩をヒトを含む哺乳類に投与することによりＰＬＫ１タンパク質を分解する方法である。
【００３２】
本発明のまた他の実施形態は、式Ｉで表される化合物またはその薬学的に許容される塩をｉｎ　ｖｉｔｒｏで試料に投与することにより、ＰＬＫ１タンパク質を分解する方法である。前記試料は、細胞、細胞培養物、ヒトを含む哺乳動物の体液または組織であってもよいが、これらに限定されるものではない。
【発明の効果】
【００３３】
本発明における化合物は、ＰＬＫ１分解を誘導する効果を奏する。したがって、本発明

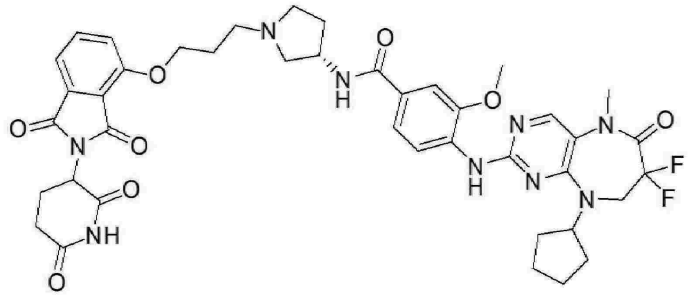
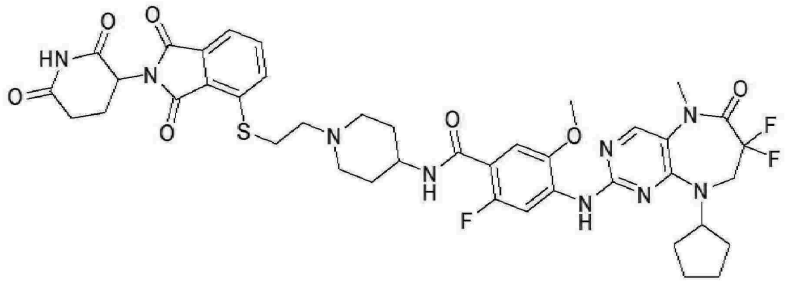
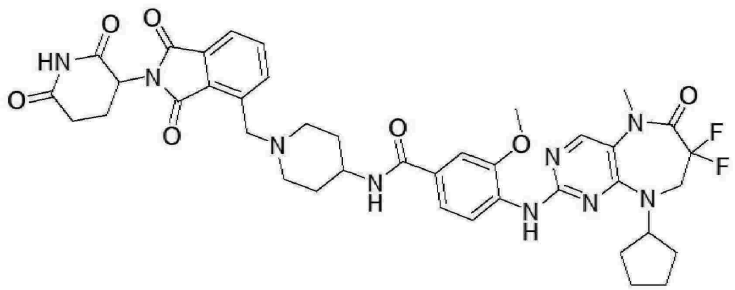
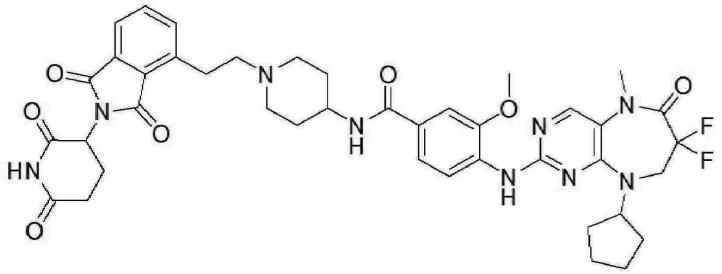
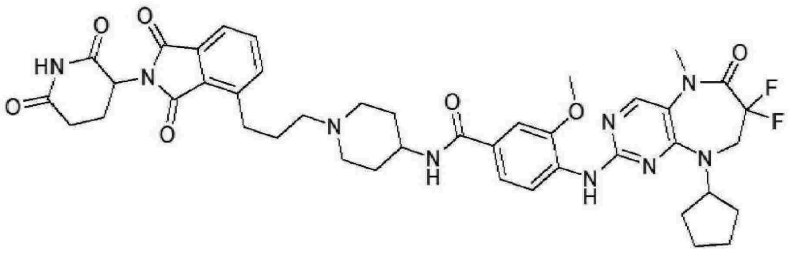
の化合物は、ＰＬＫ１関連疾患の予防または治療に有効に用いられることができる。
【図面の簡単な説明】
【００３４】
【図１】本発明における化合物１～４９のルシフェラーゼ解析の結果を示す。
【図２】本発明における化合物５０～９０のルシフェラーゼ解析の結果を示す。
【図３】本発明における化合物９１～１３１のルシフェラーゼ解析の結果を示す。
【図４】本発明における化合物１３３～１８０のルシフェラーゼ解析の結果を示す。
【図５】本発明における化合物１８２～２２５のルシフェラーゼ解析の結果を示す。
【発明を実施するための形態】
【００３５】
特に断りがない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学用語は、本開示が属する技術分野における当業者によって一般的に理解される用語と同じ意味を有する。本明細書にて使用される用語は、特定の実施形態を説明するためのものであり、本開示を限定しようとする意図ではない。
【００３６】
本発明は、次の表に示す化合物１～225の合成方法を提供する。
【００３７】

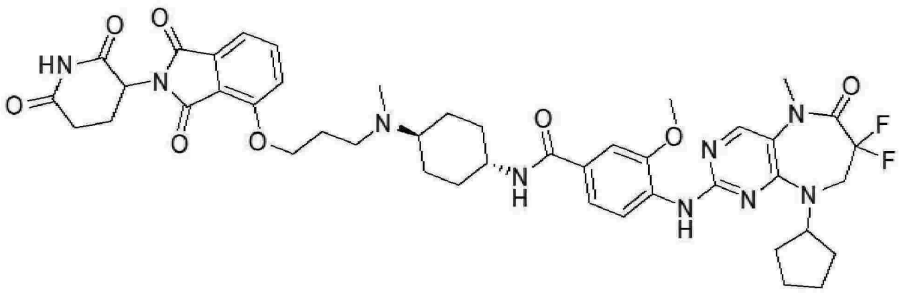
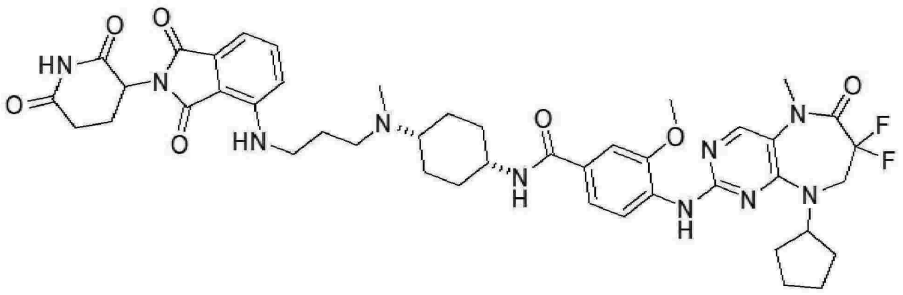
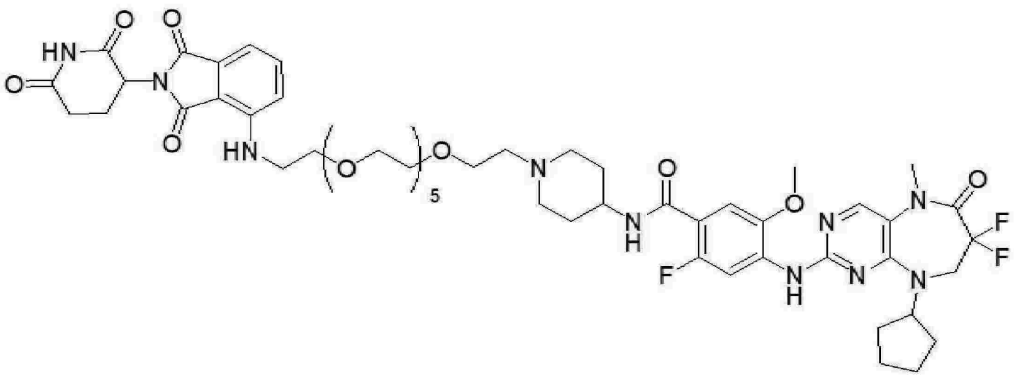
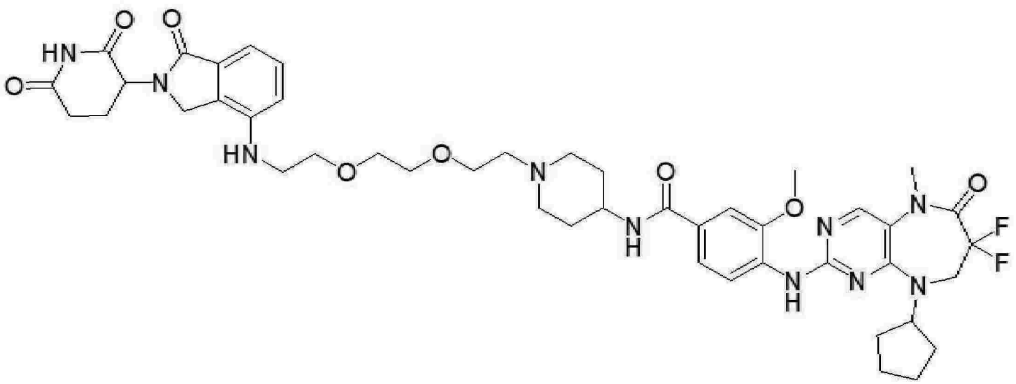
【表１】

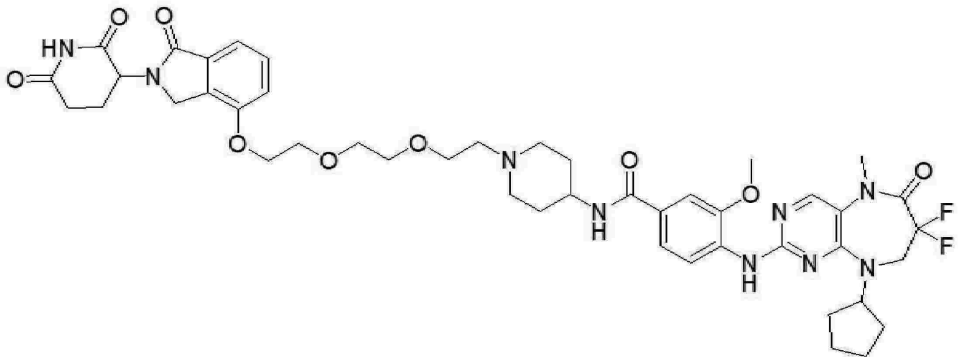
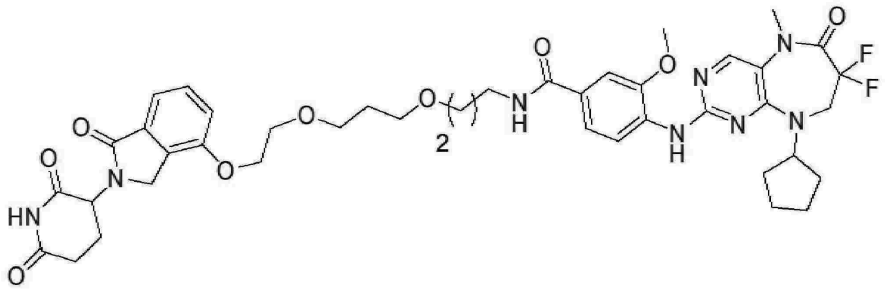
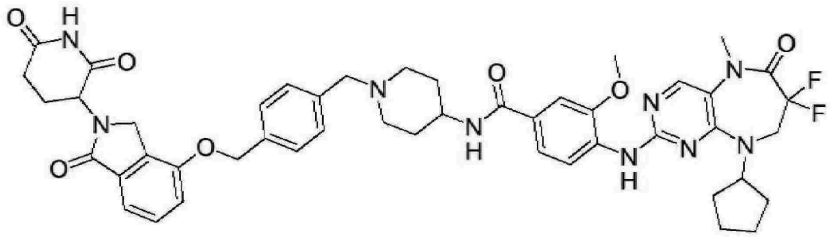
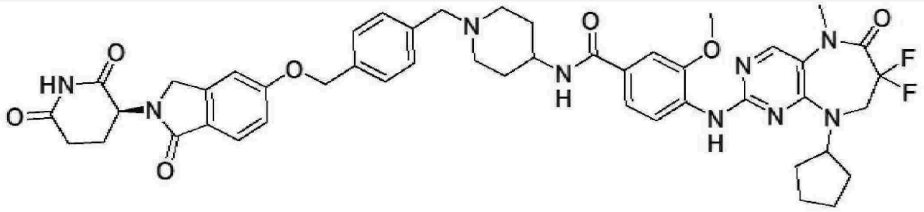
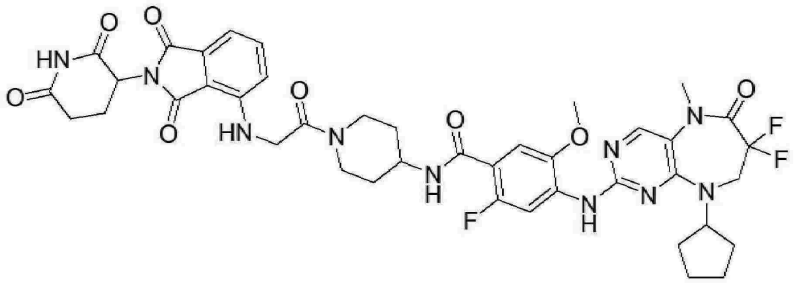
［表１］

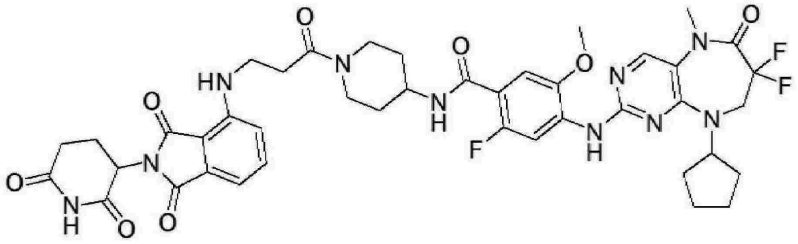
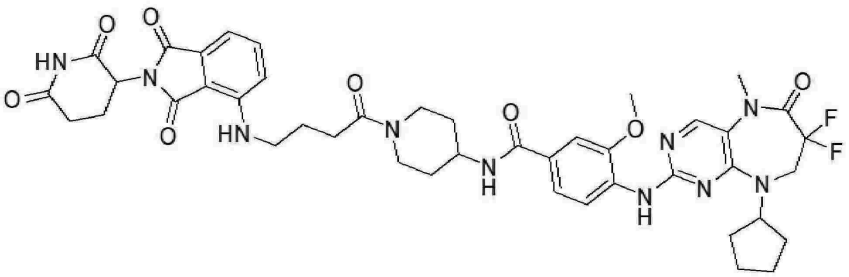
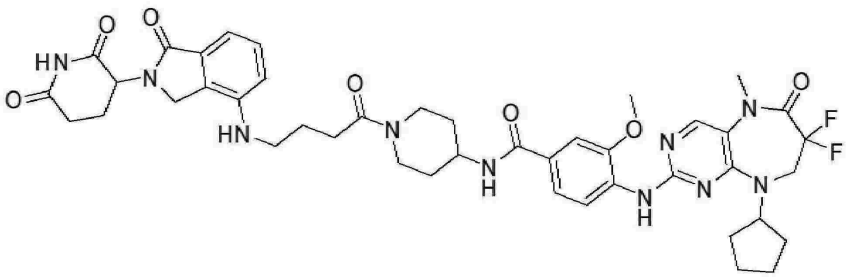
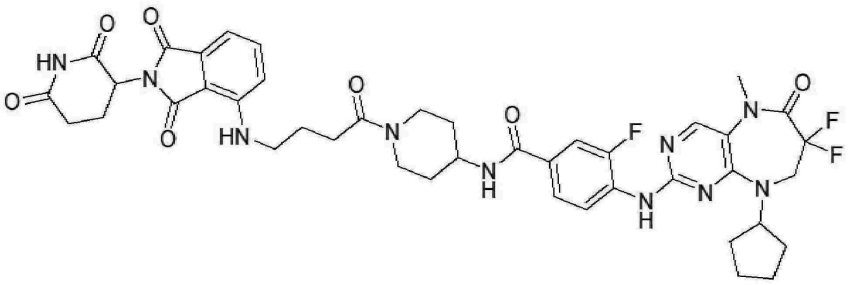
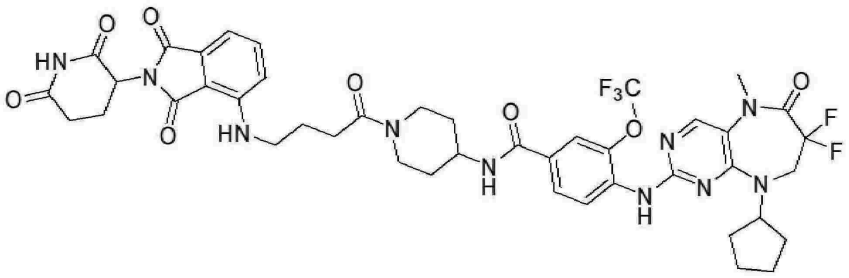
化合物	構造
1	
2	
3	
4	

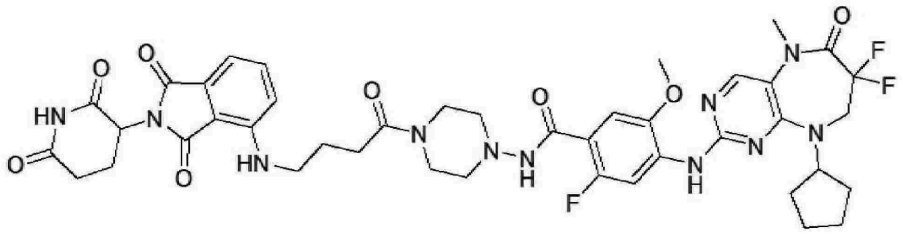
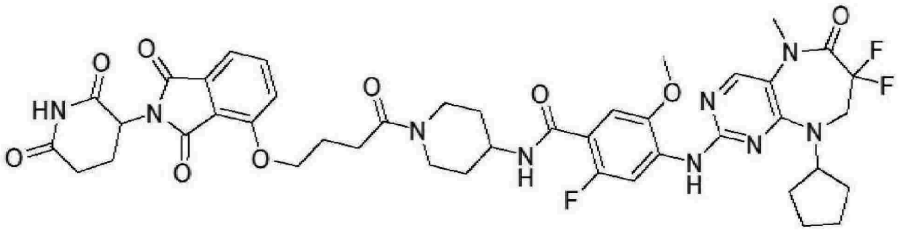
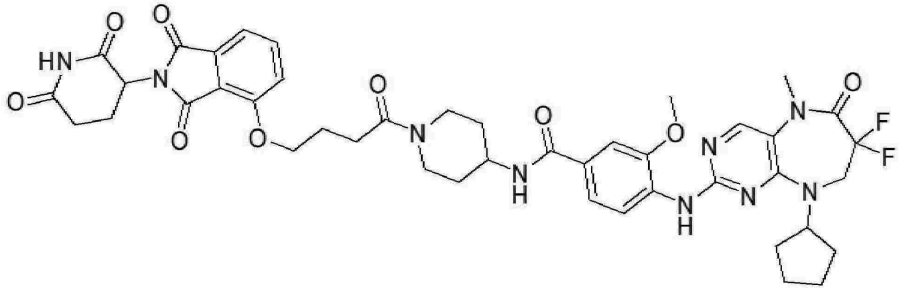
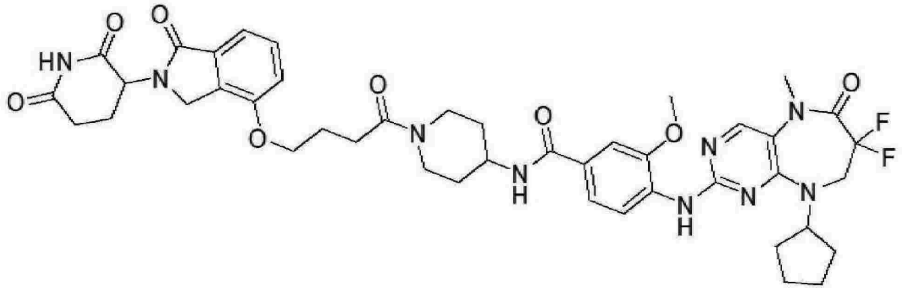
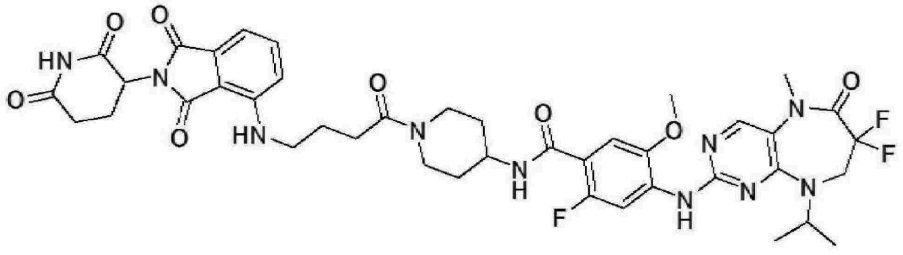
5	
6	
7	
8	
9	

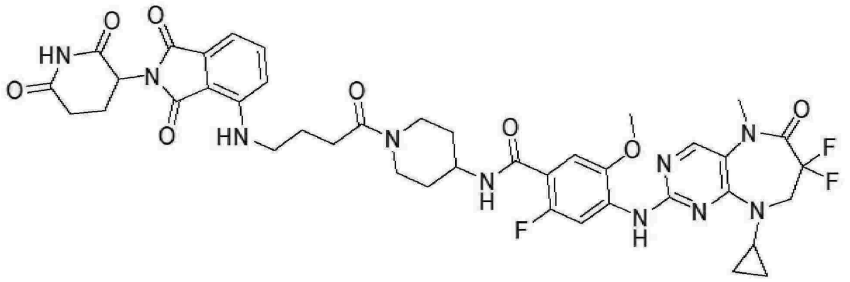
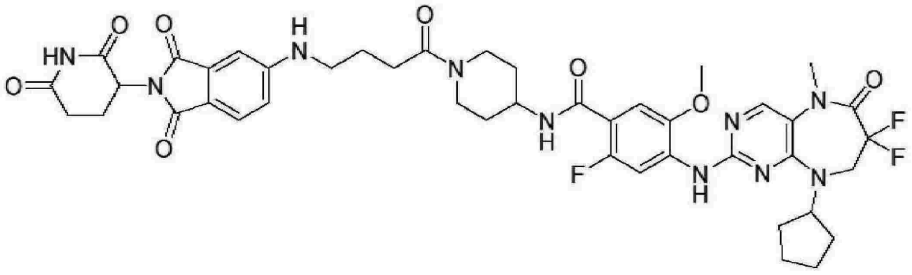
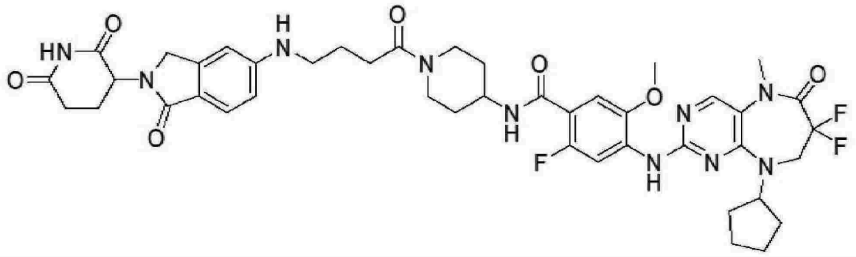
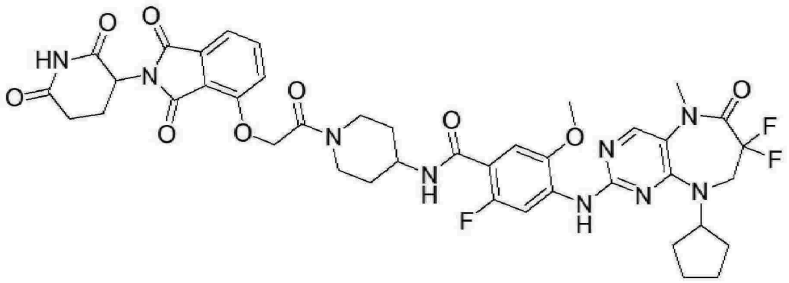
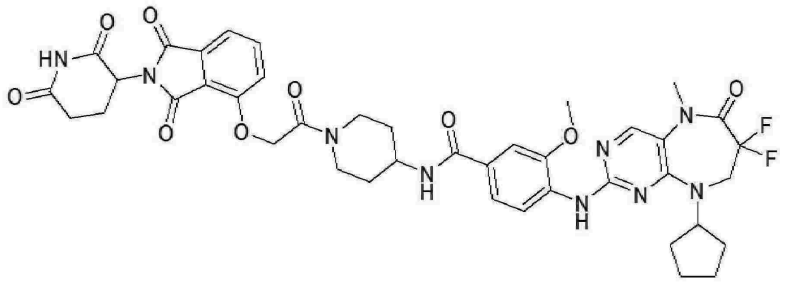
10	
11	
12	
13	
14	

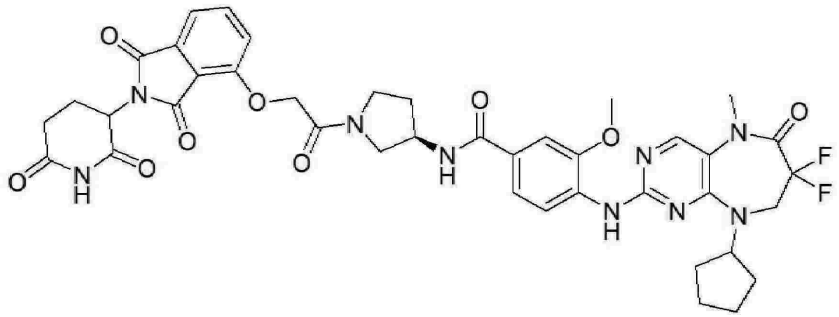
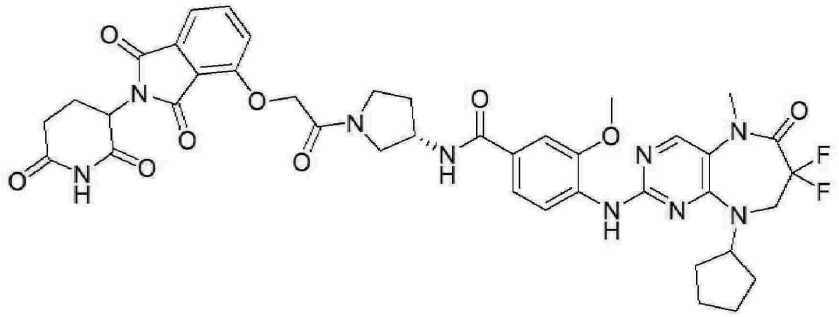
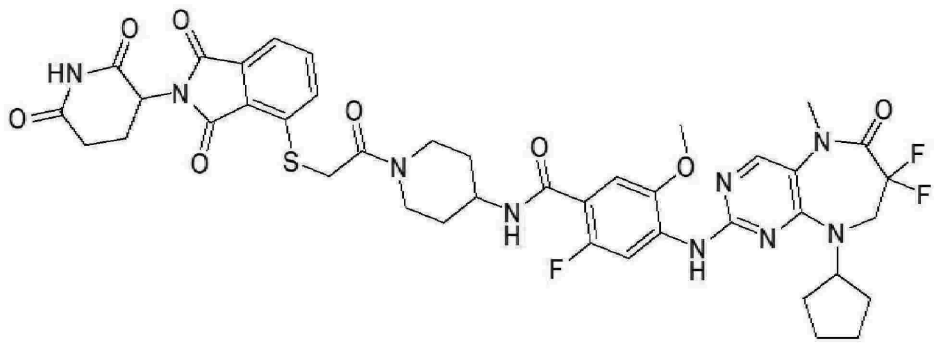
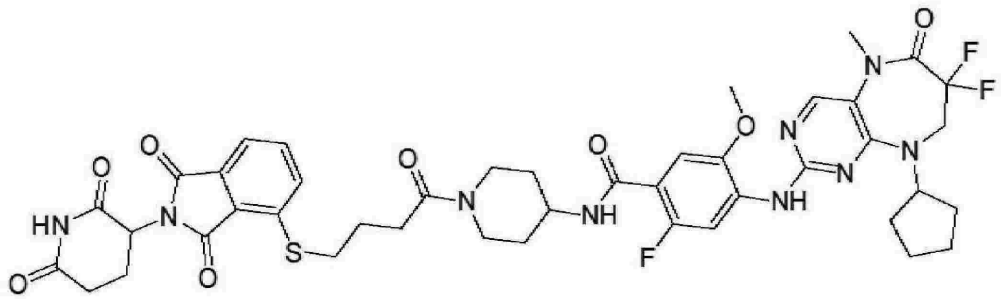
15	
16	
17	
18	

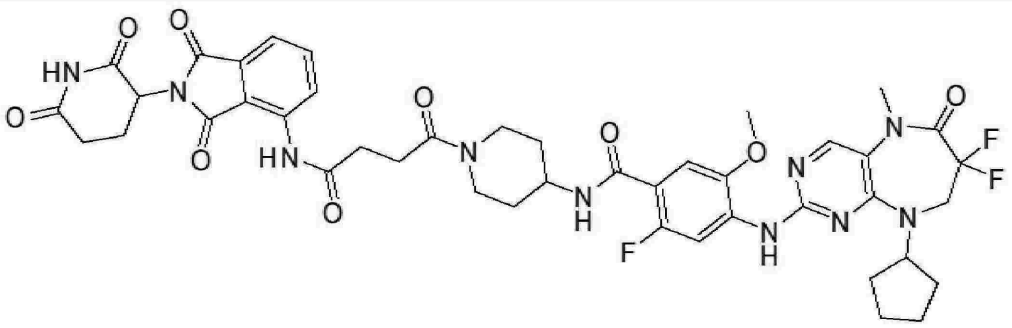
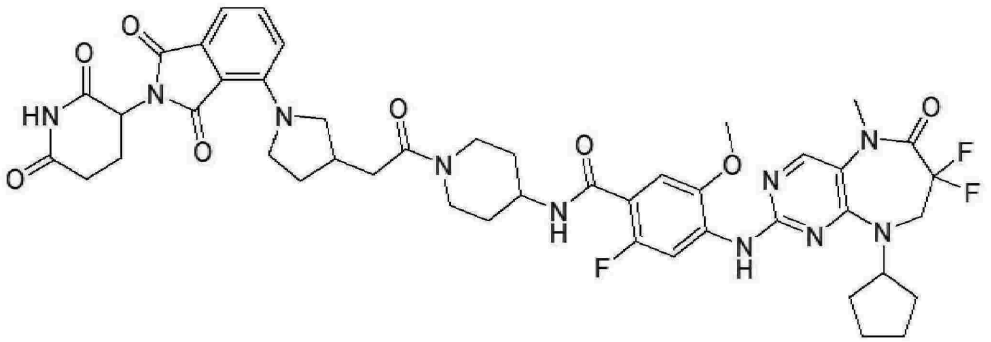
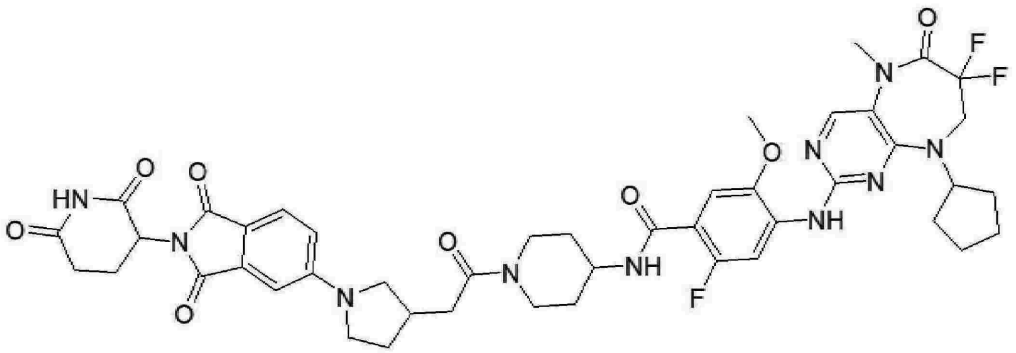
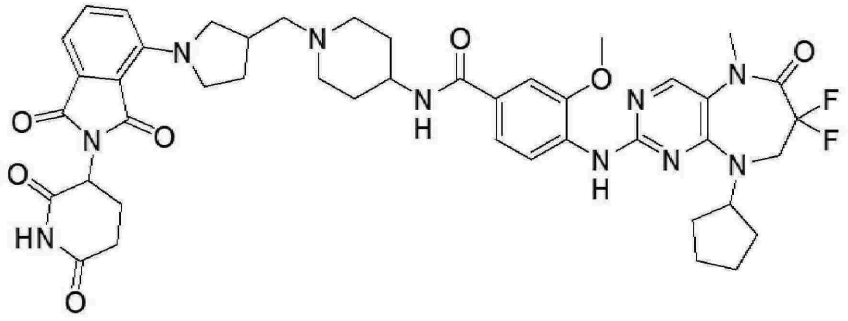
19	
20	
21	
22	
23	

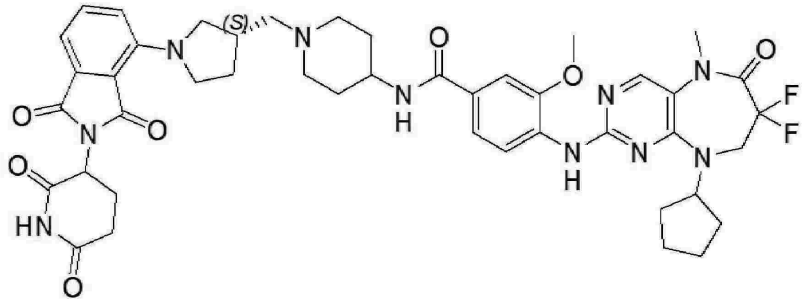
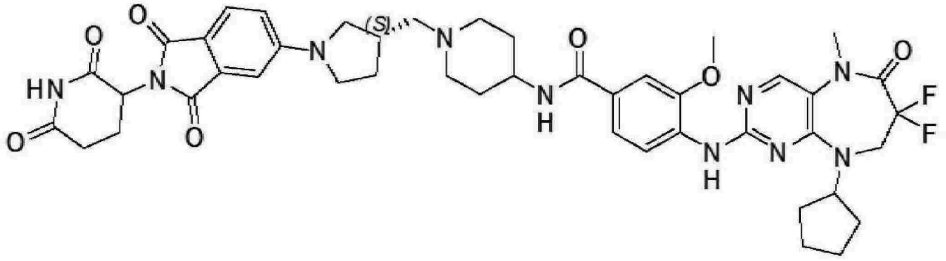
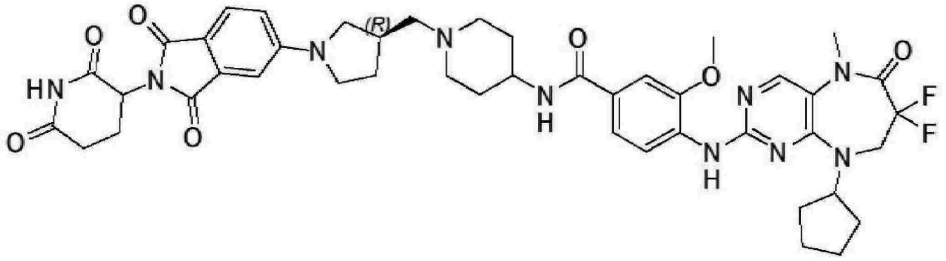
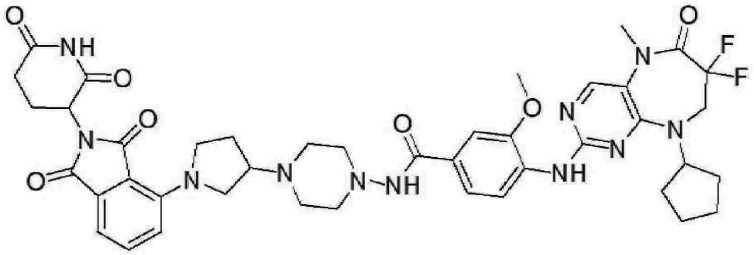
24	
25	
26	
27	
28	

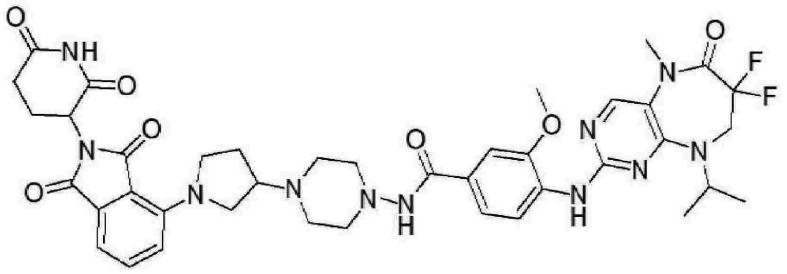
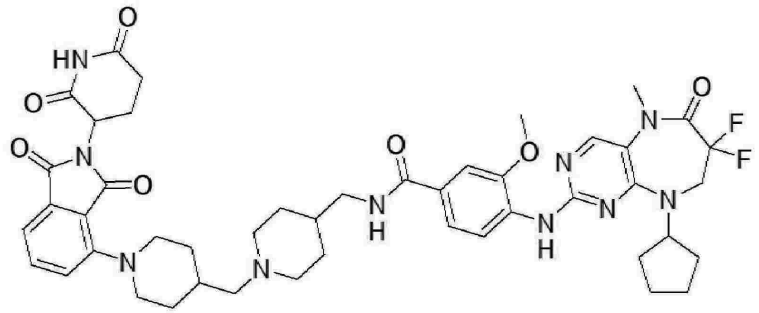
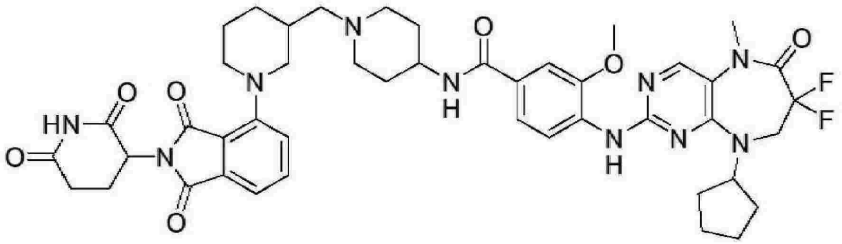
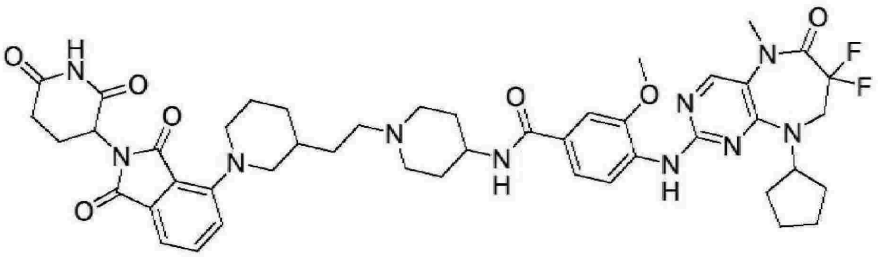
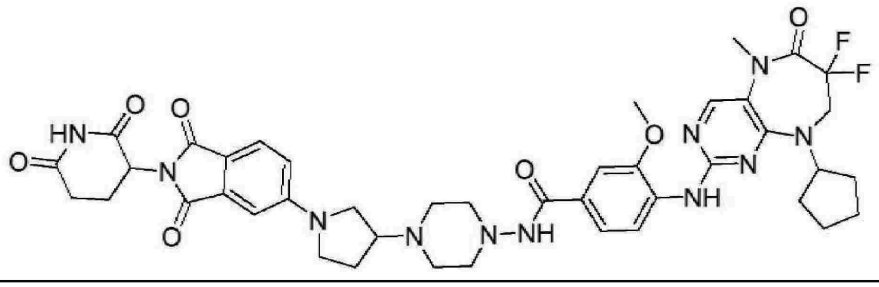
29	
30	
31	
32	
33	

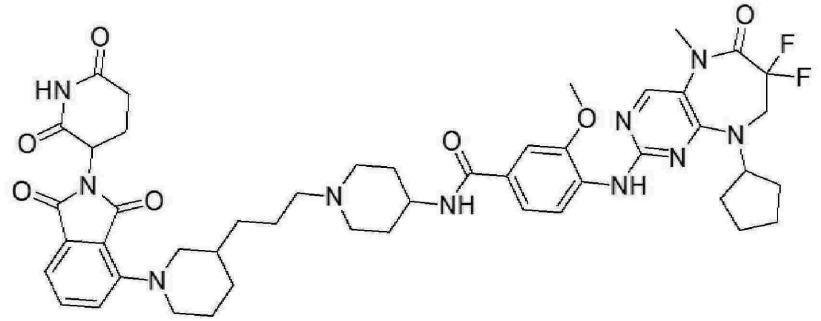
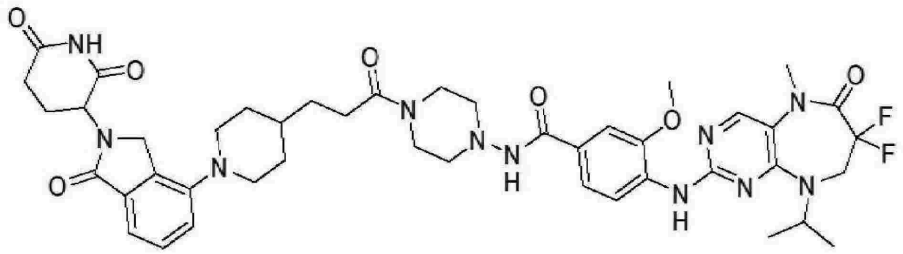
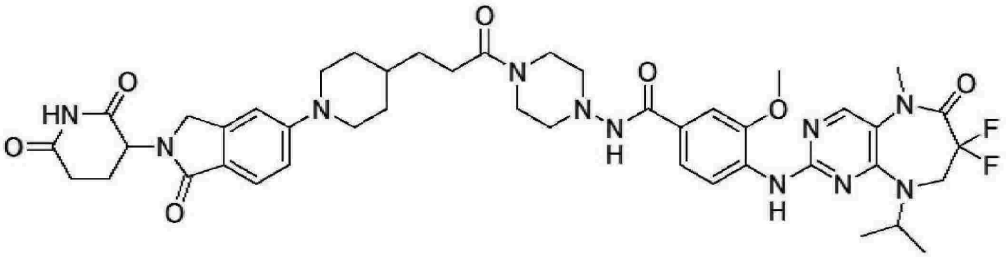
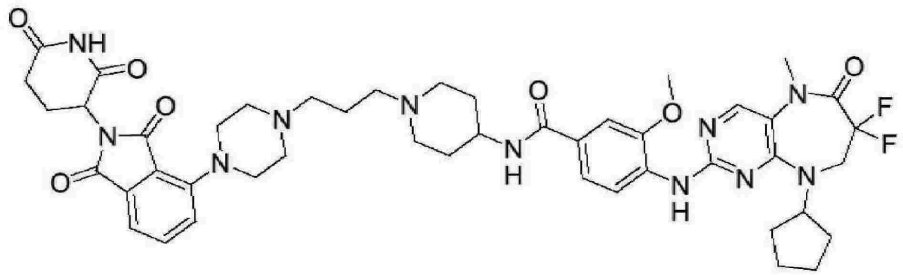
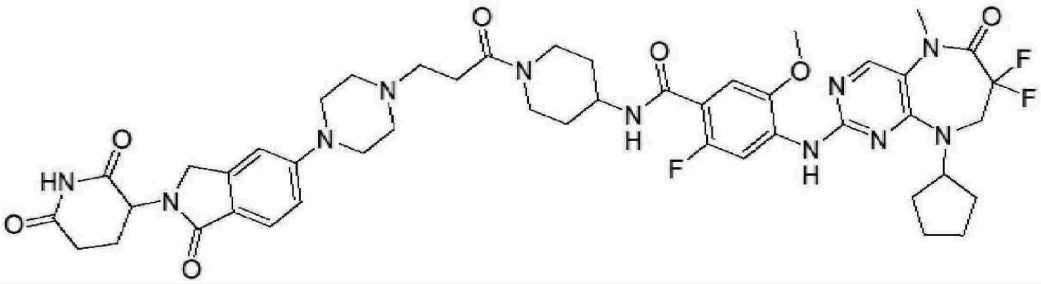
34	
35	
36	
37	
38	

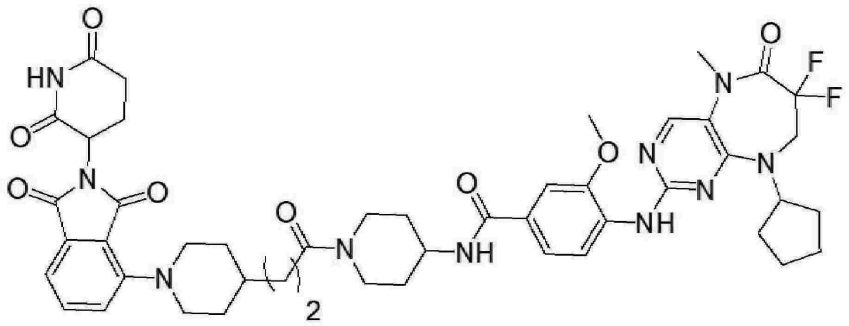
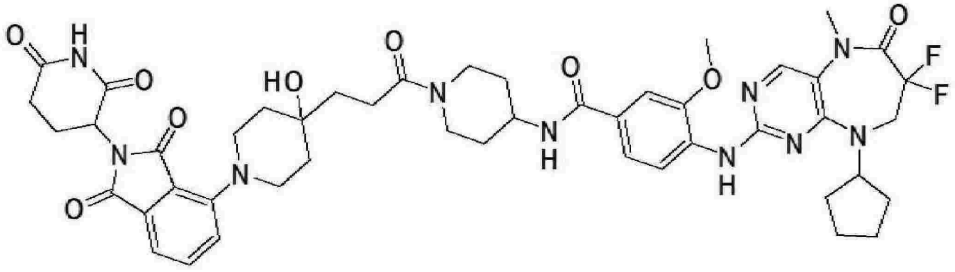
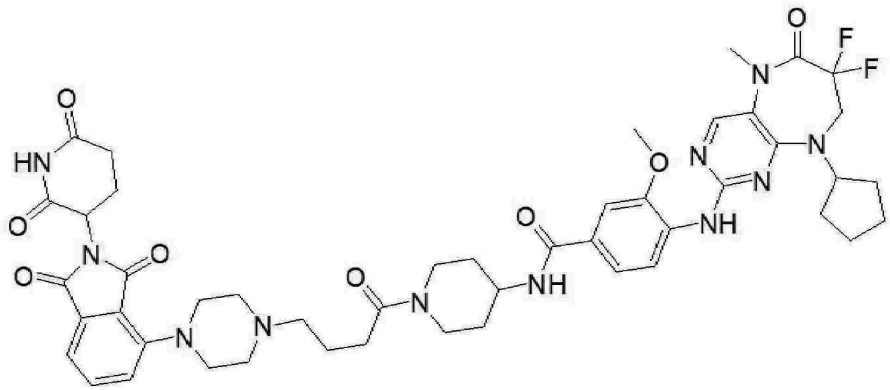
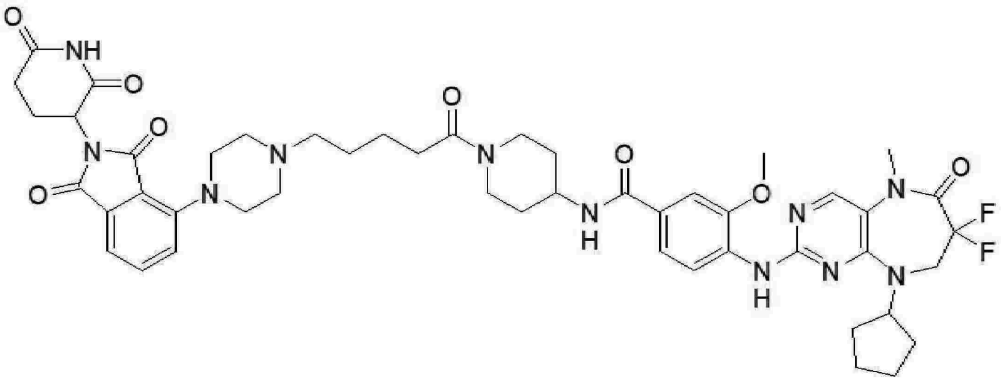
39	
40	
41	
42	

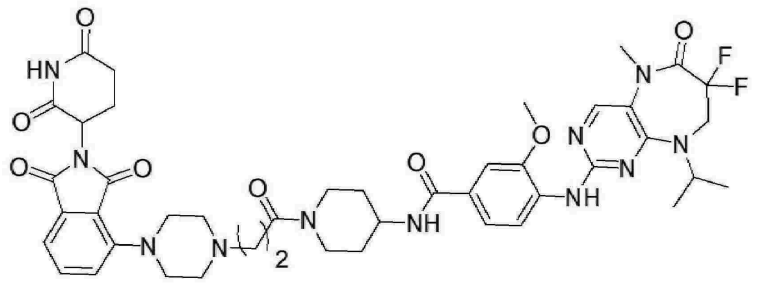
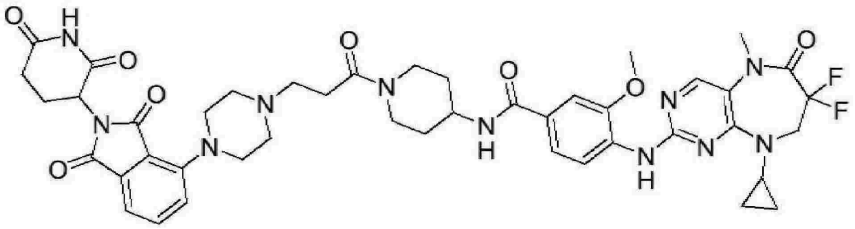
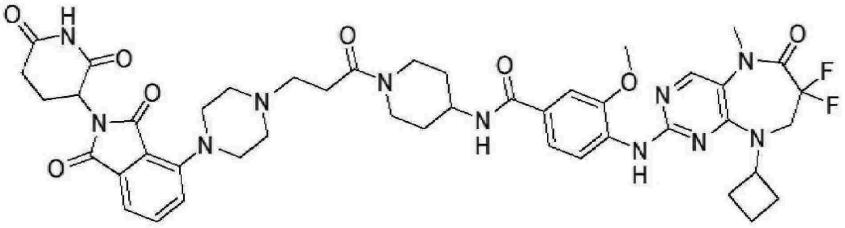
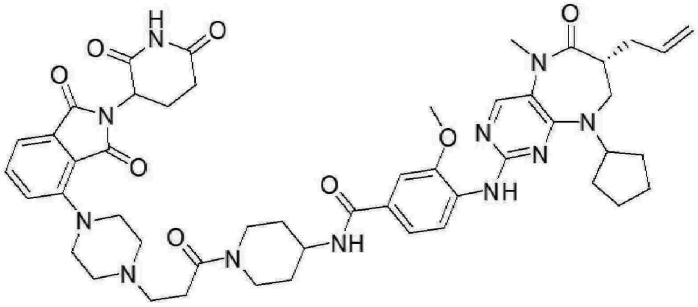
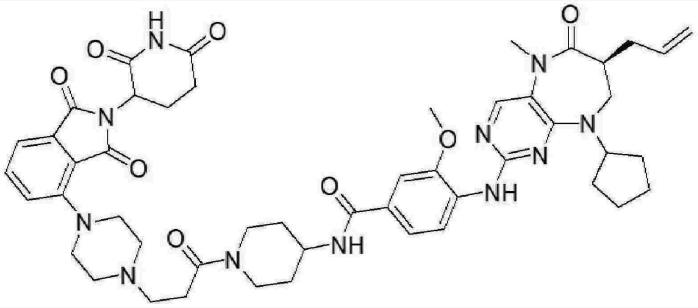
43	
44	
45	
46	

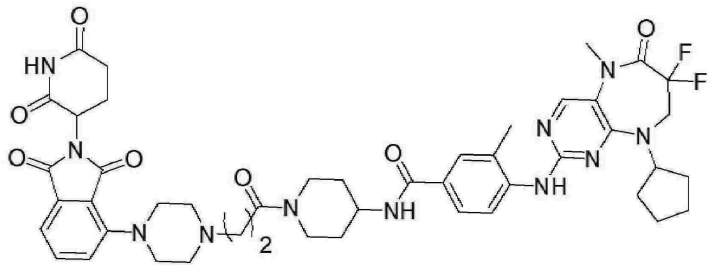
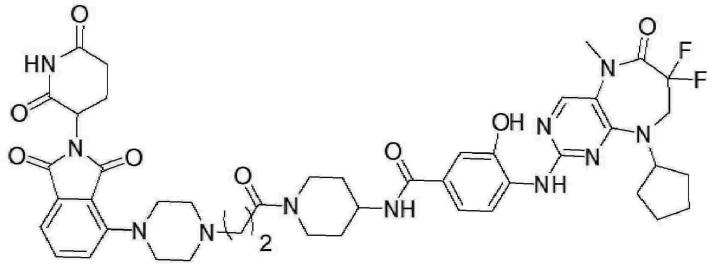
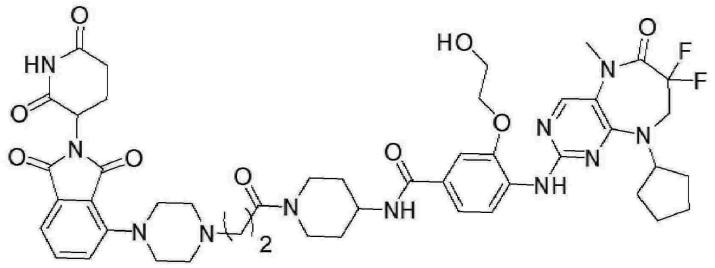
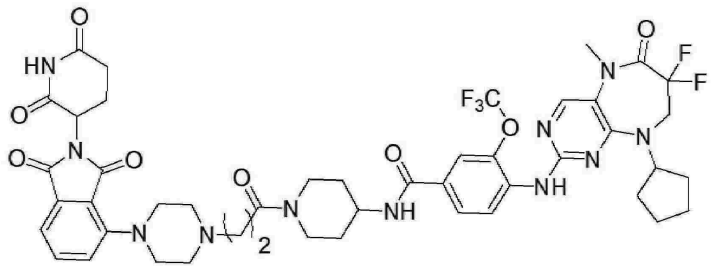
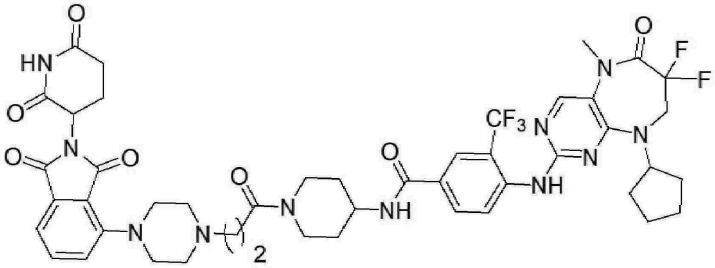
47	
48	
49	
50	
51	

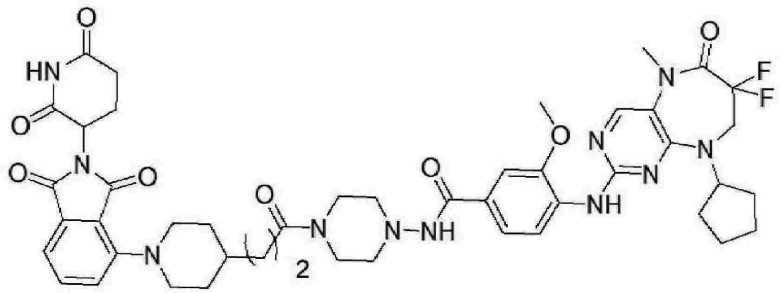
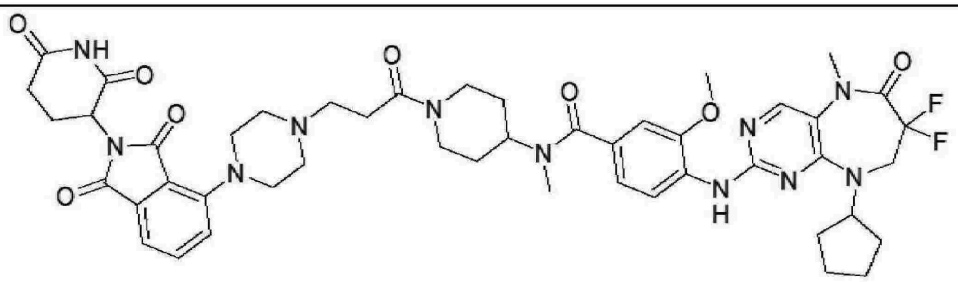
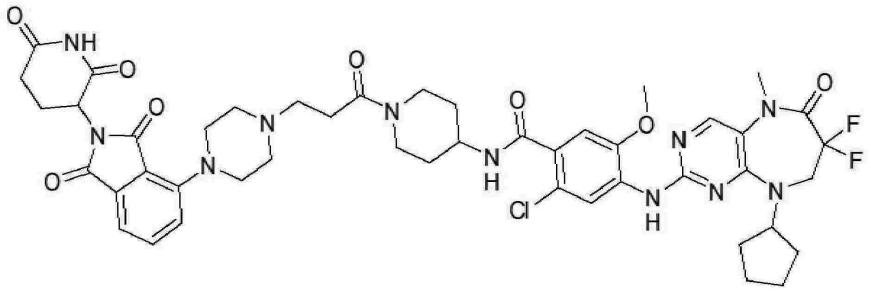
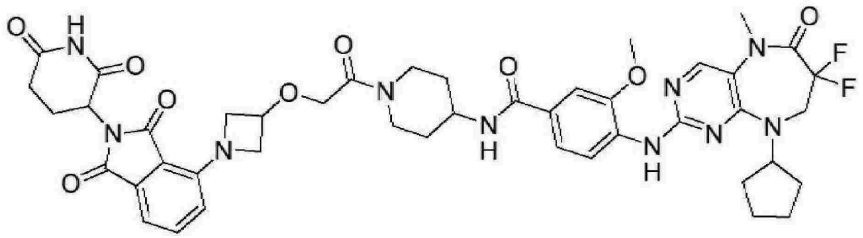
52	
53	
54	
55	
56	

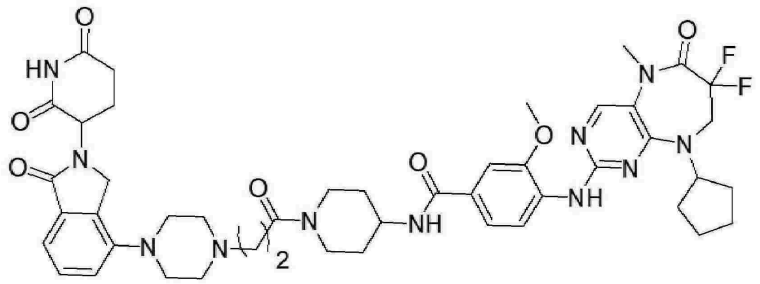
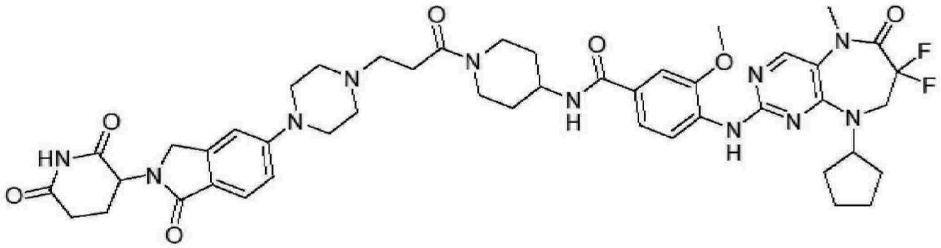
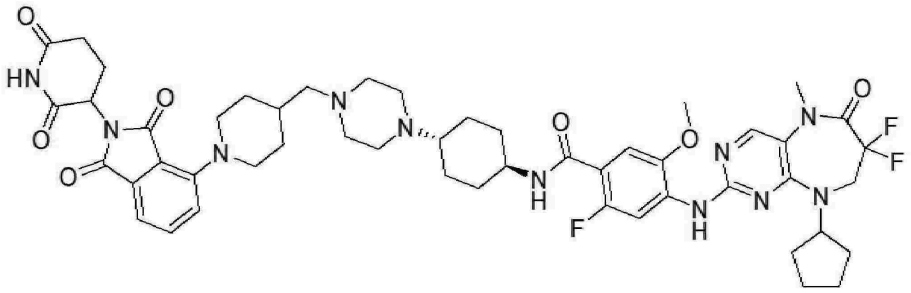
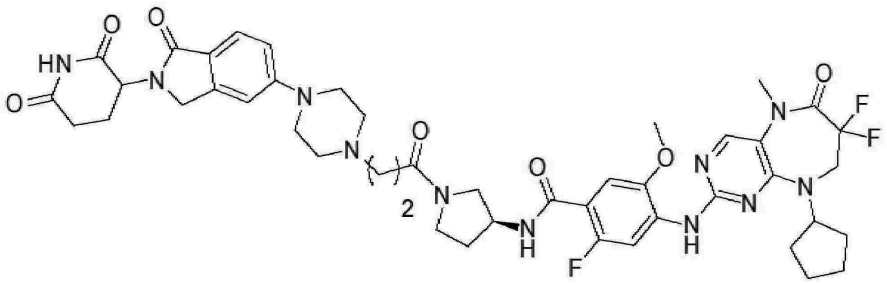
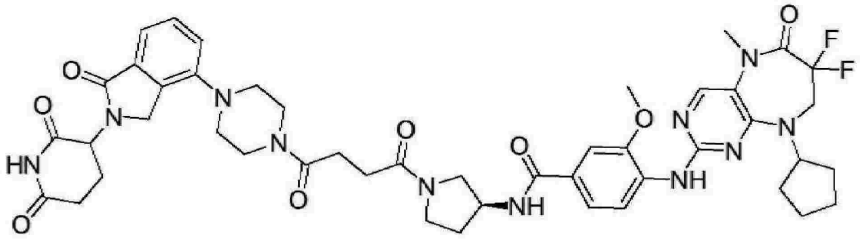
57	
58	
59	
60	
61	

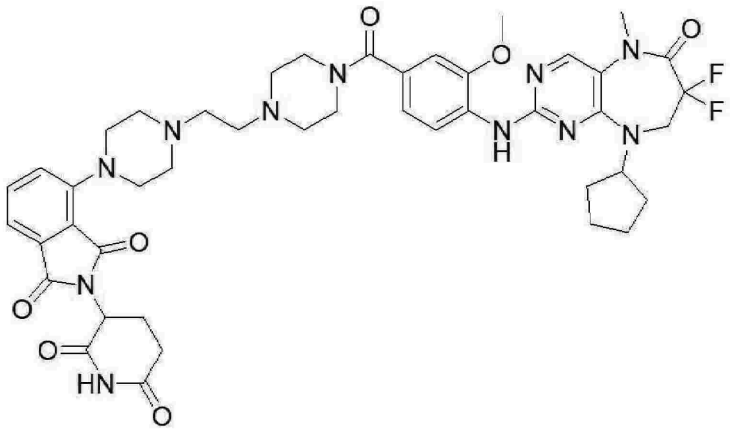
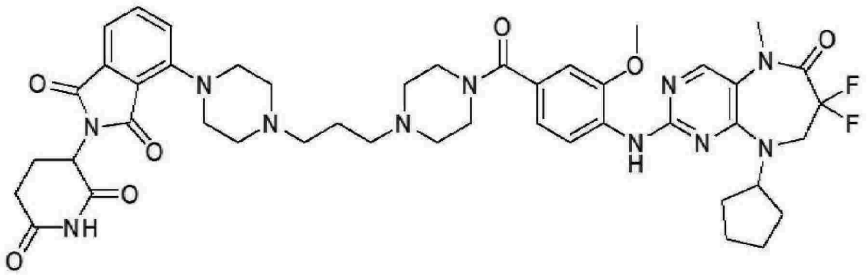
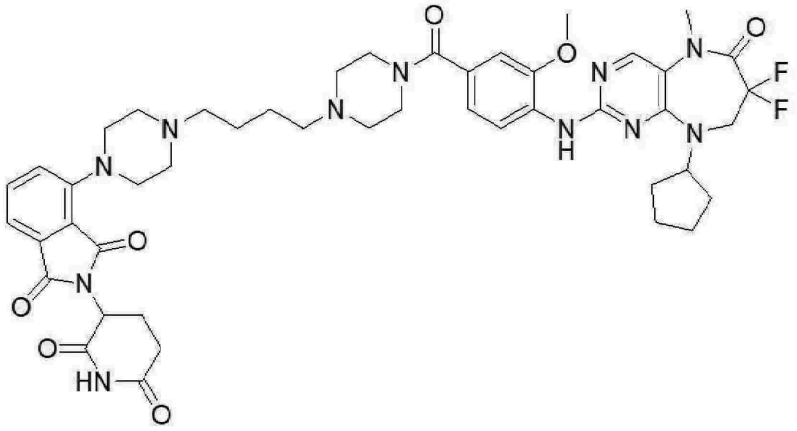
62	
63	
64	
65	

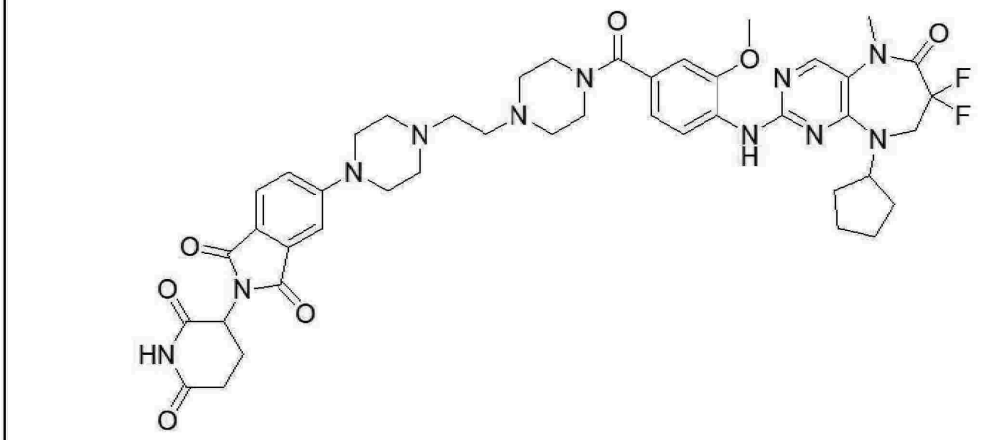
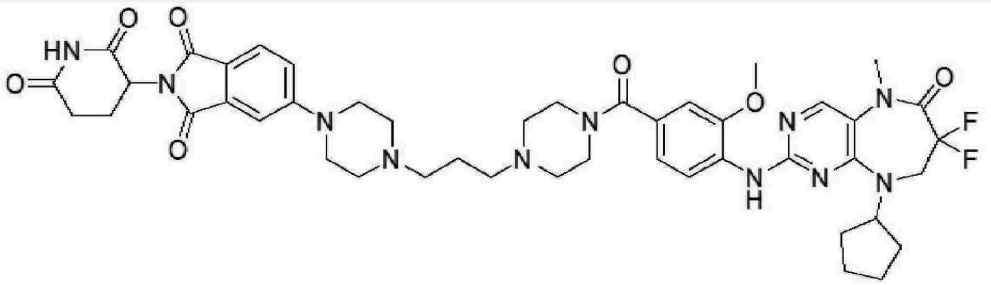
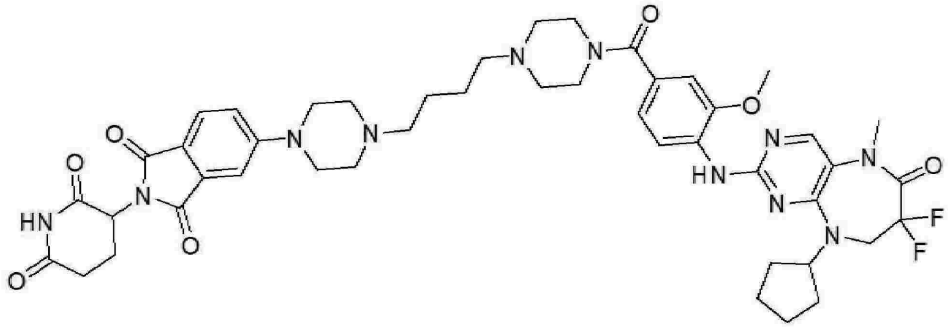
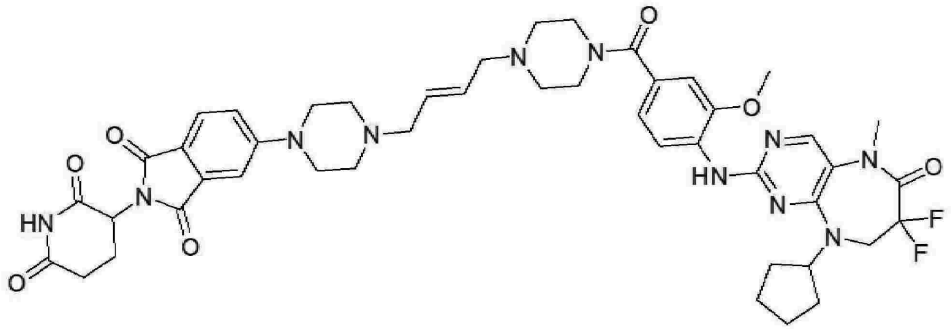
66	
67	
68	
69	
70	

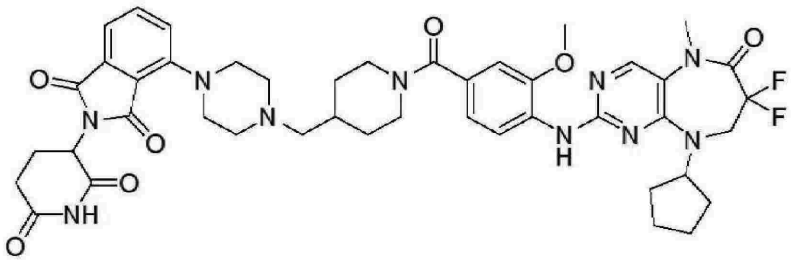
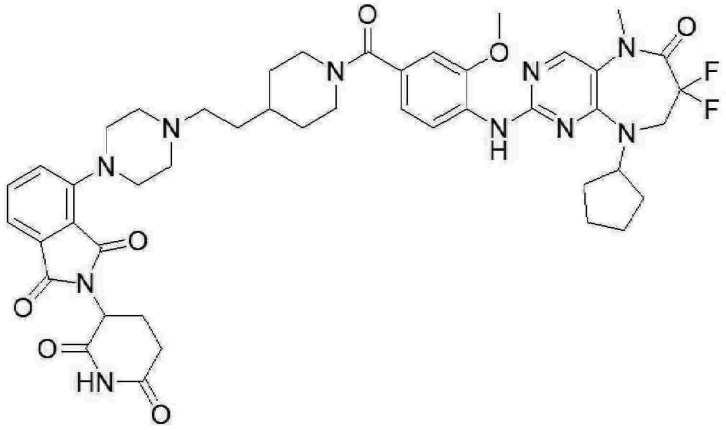
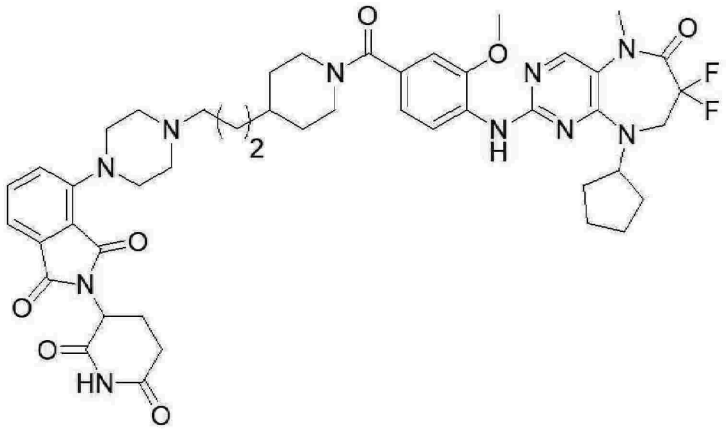
71	
72	
73	
74	
75	

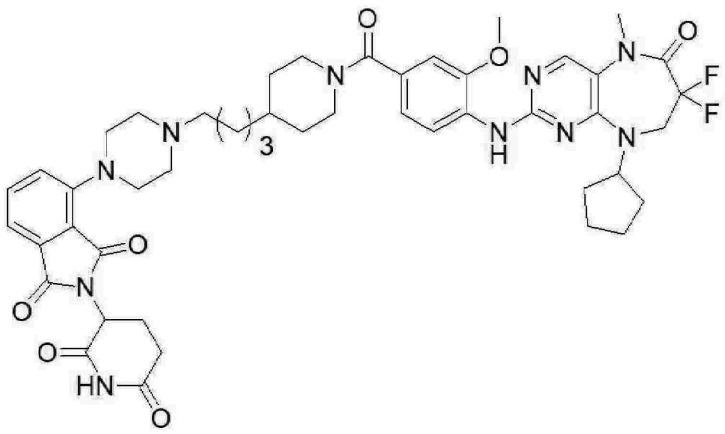
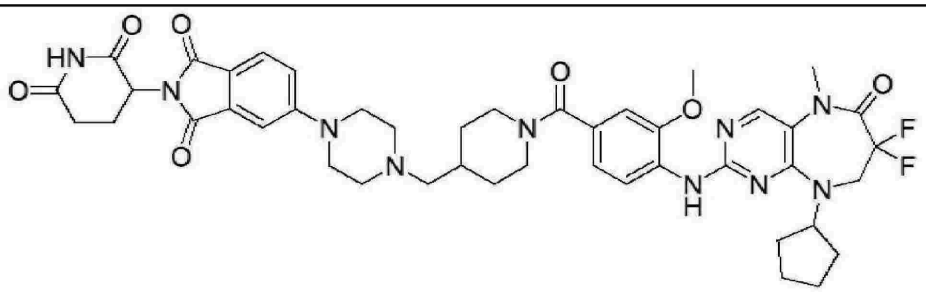
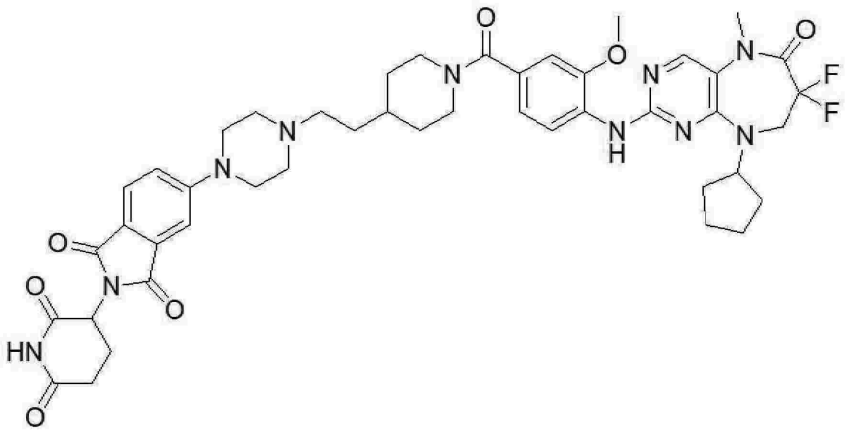
76	
77	
78	
79	
80	

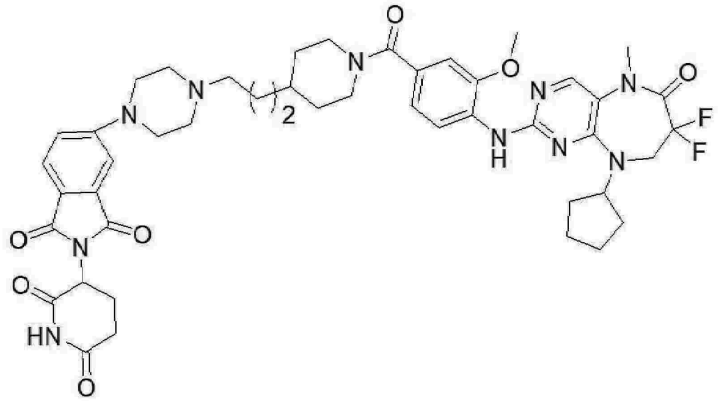
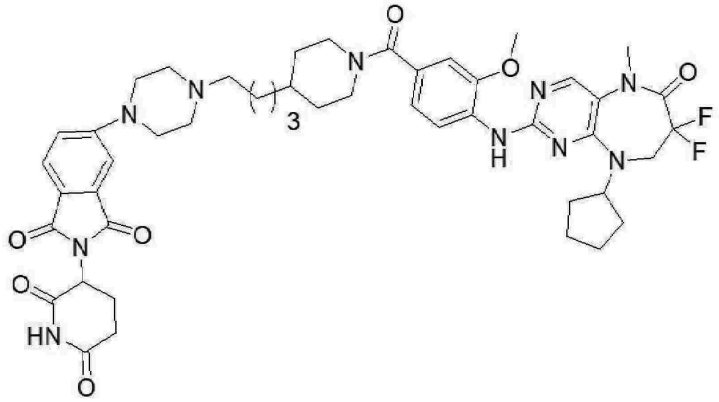
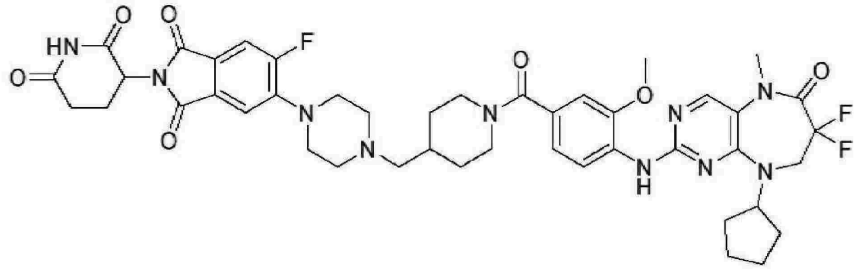
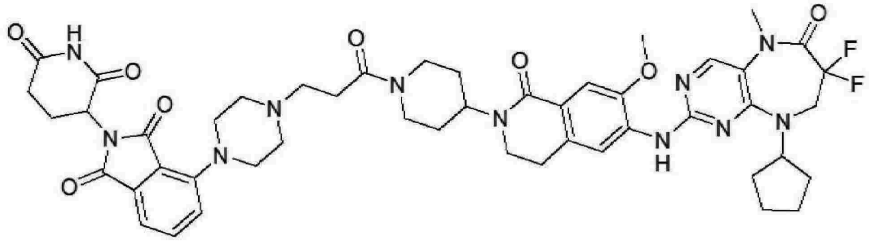
81	
82	
83	
84	
85	

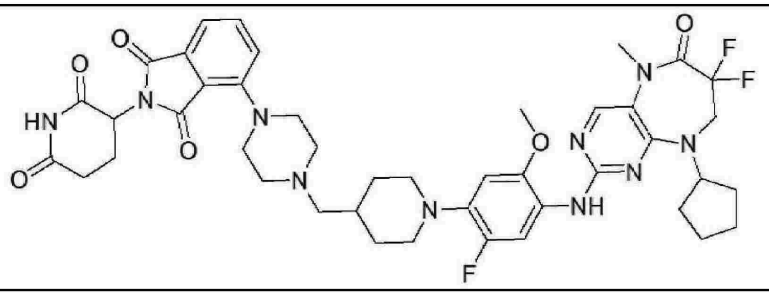
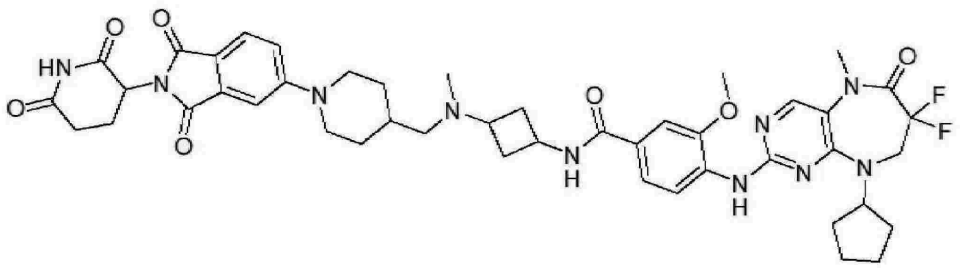
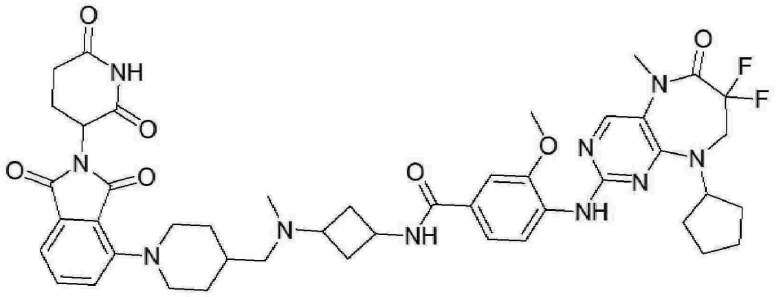
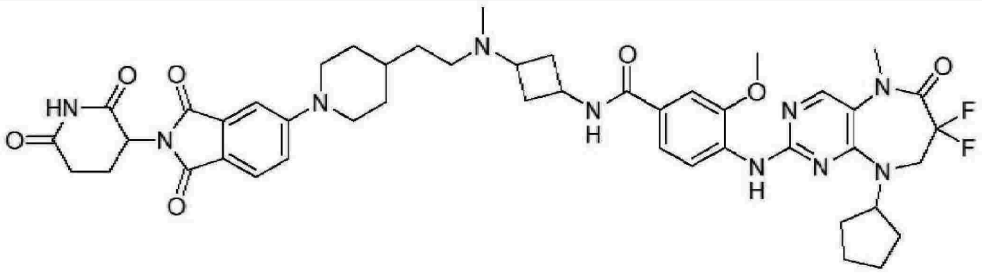
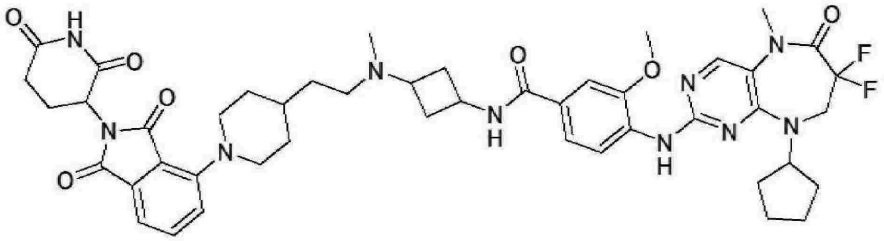
86	
87	
88	

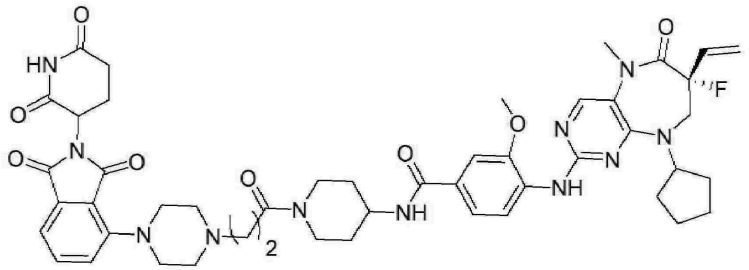
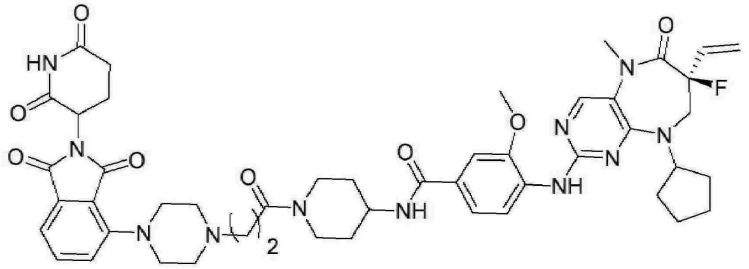
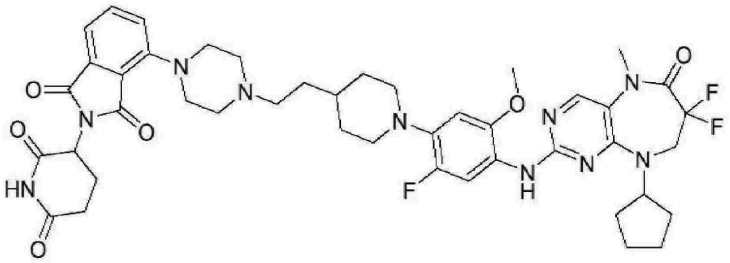
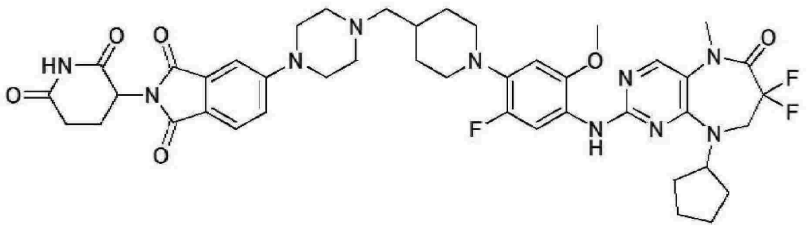
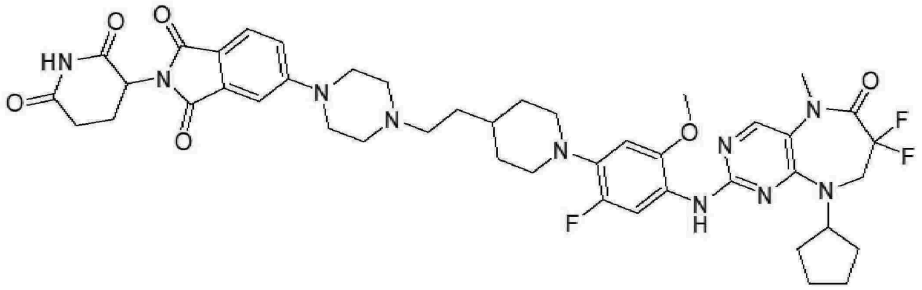
89	
90	
91	
92	

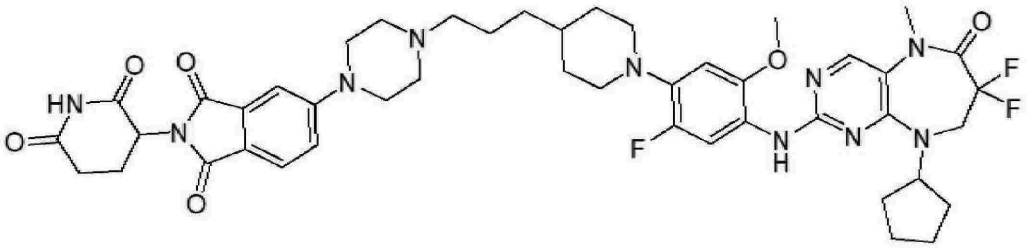
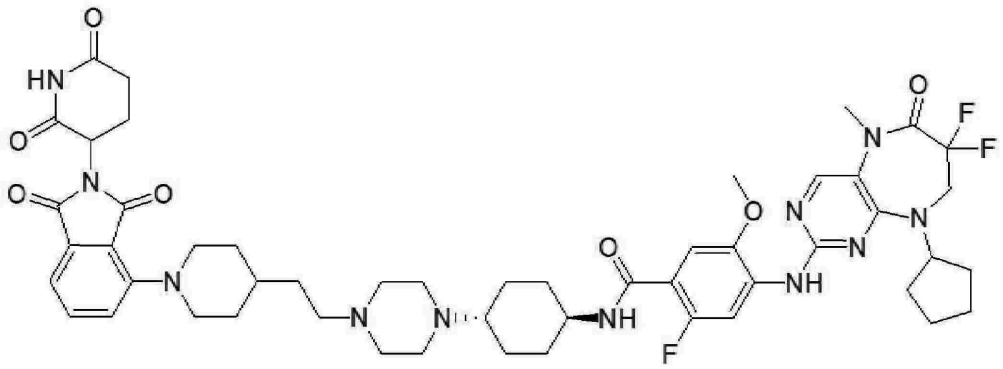
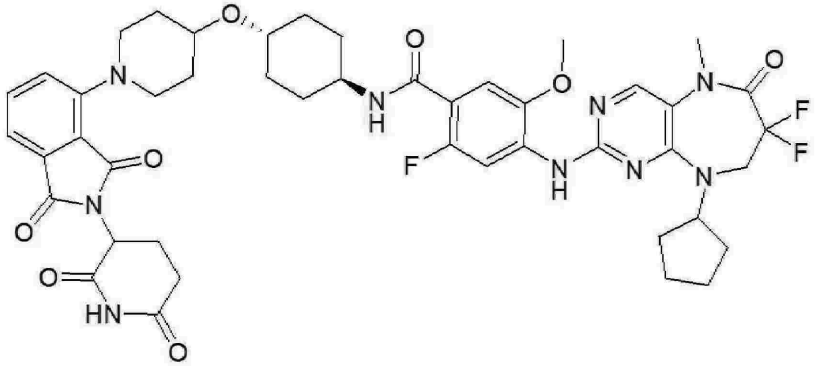
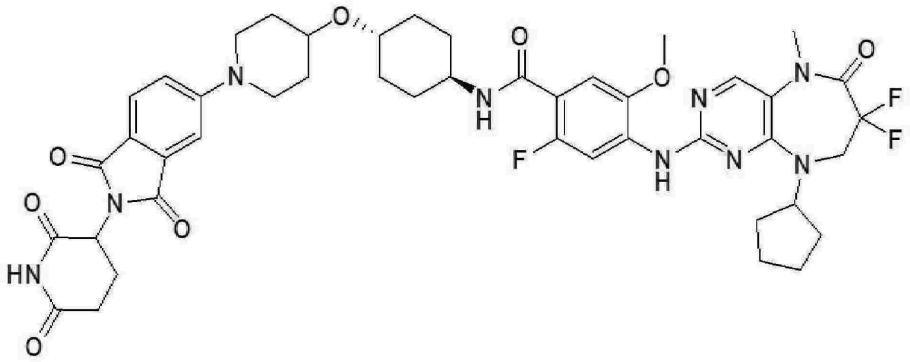
93	
94	
95	

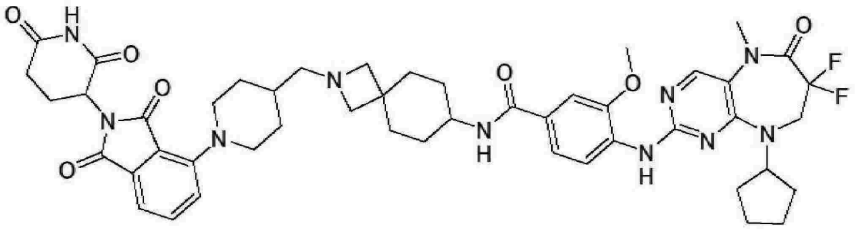
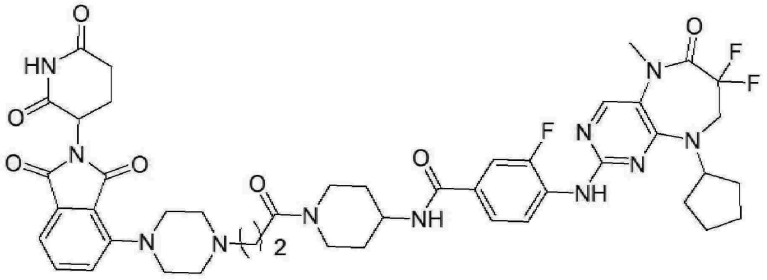
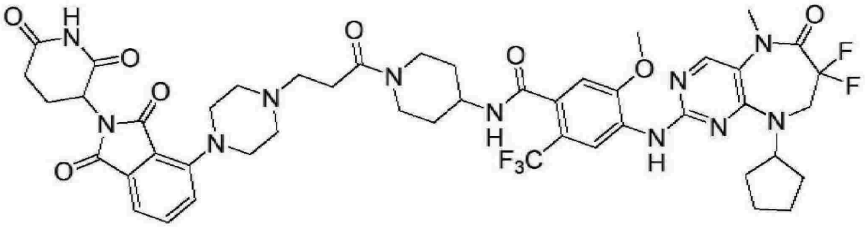
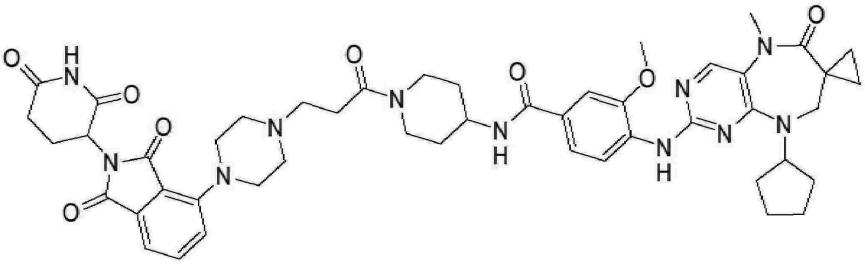
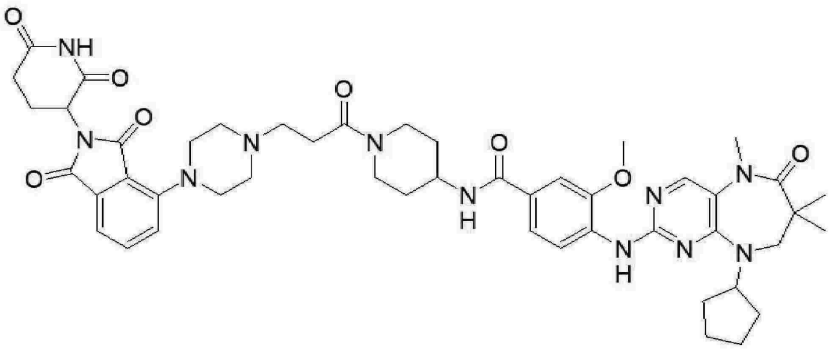
96	
97	
98	

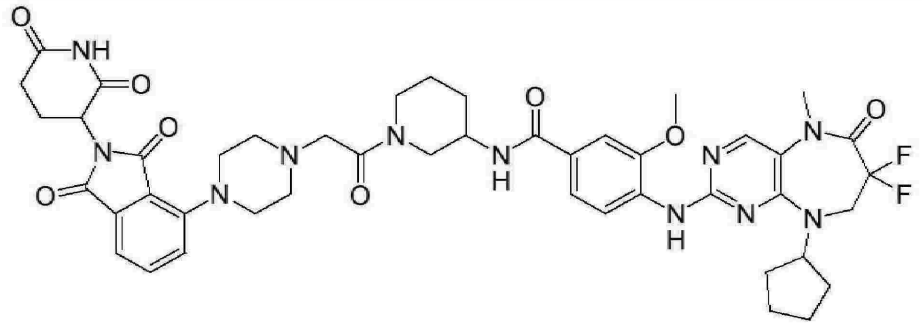
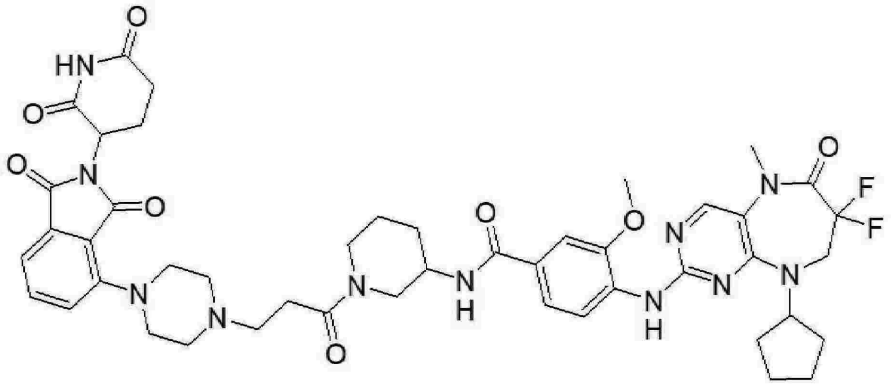
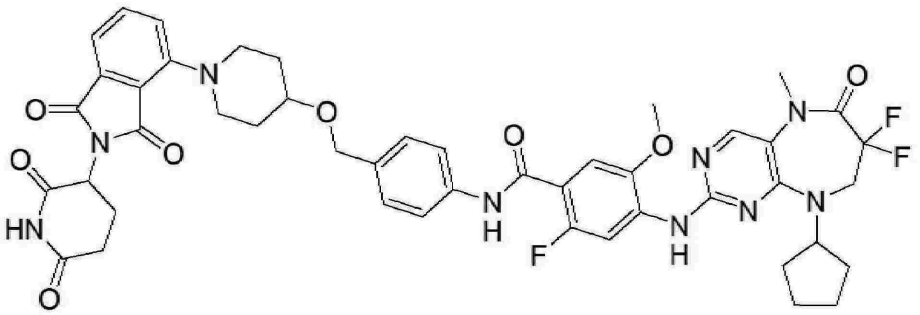
99	
100	
101	
102	

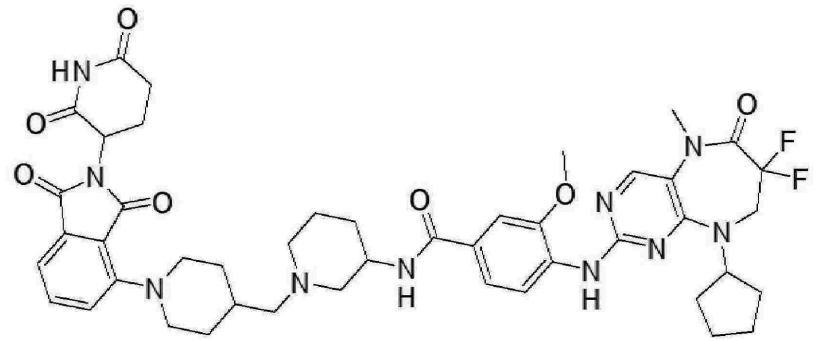
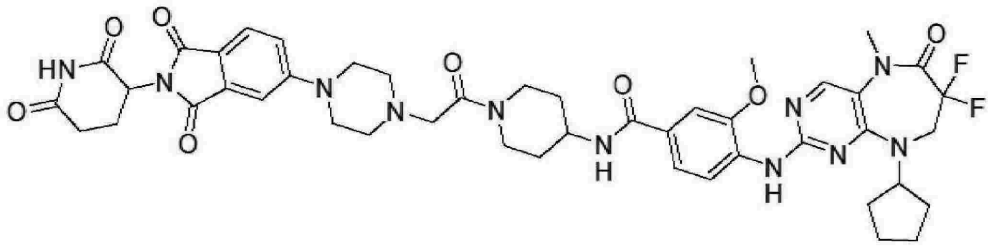
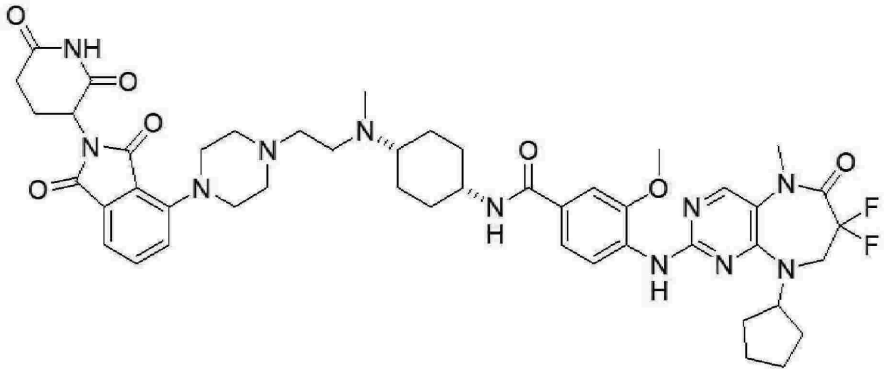
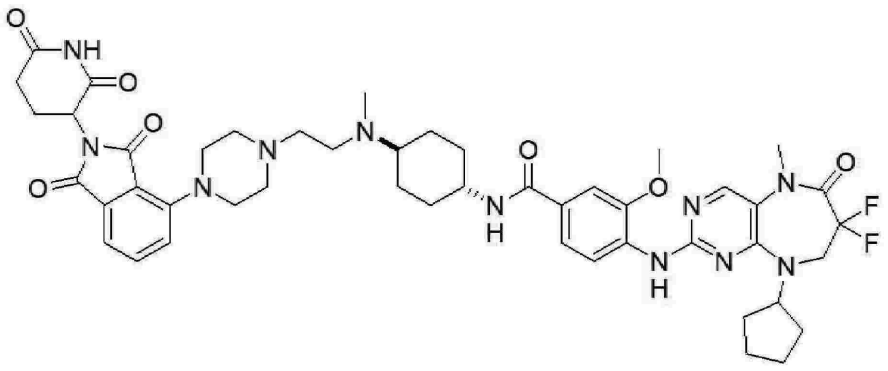
103	
104	
105	
106	
107	

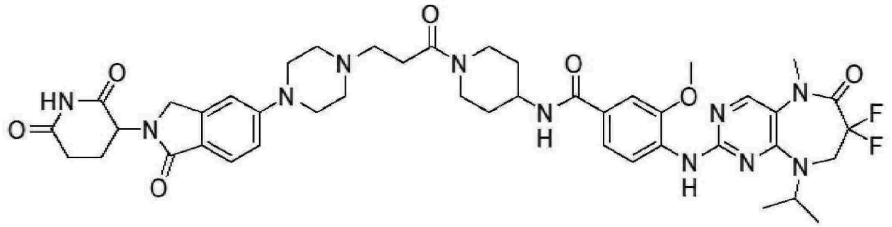
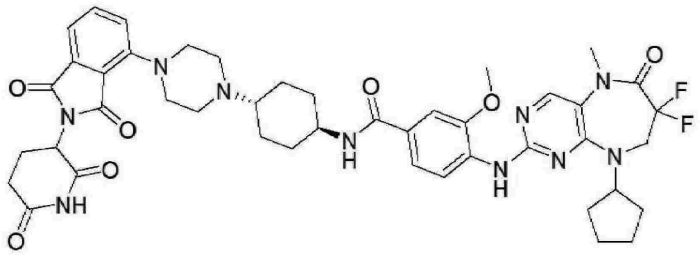
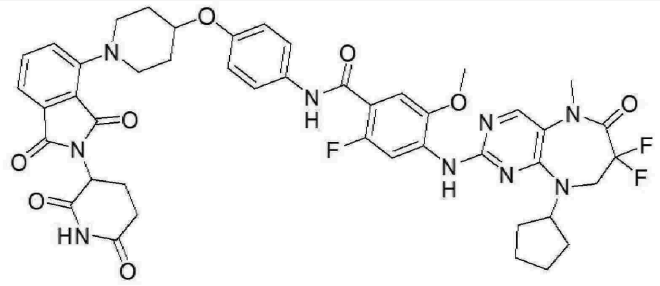
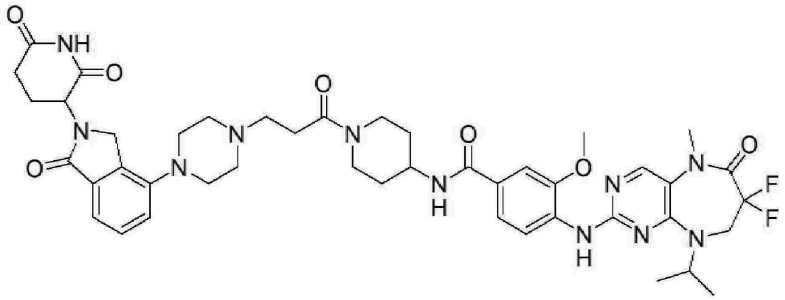
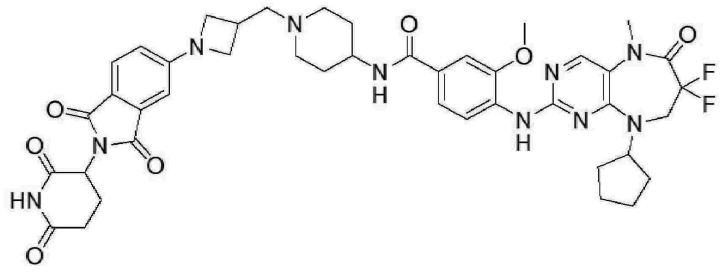
108	
109	
110	
111	
112	

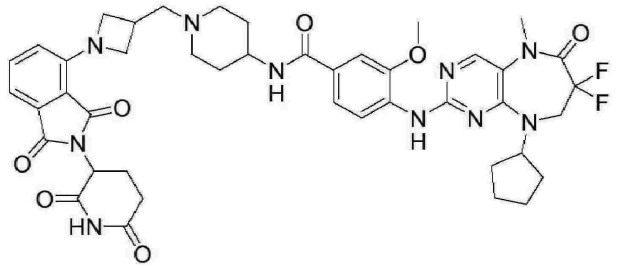
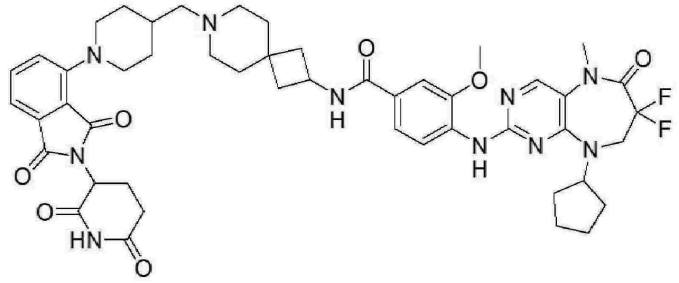
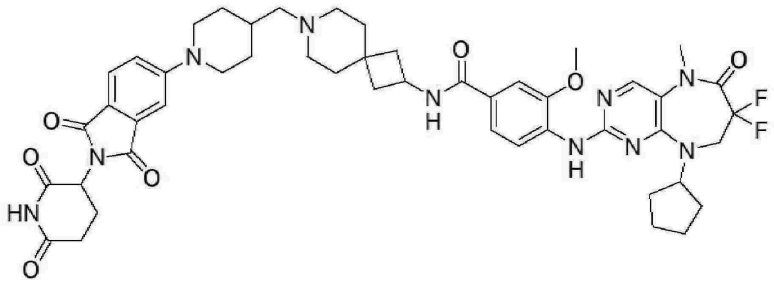
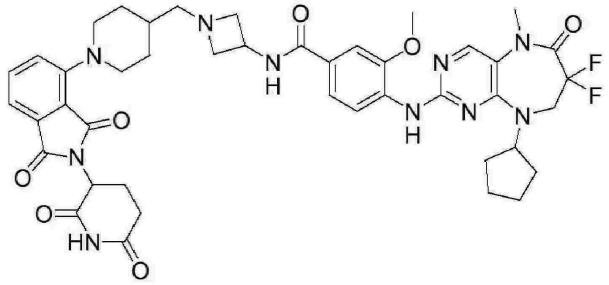
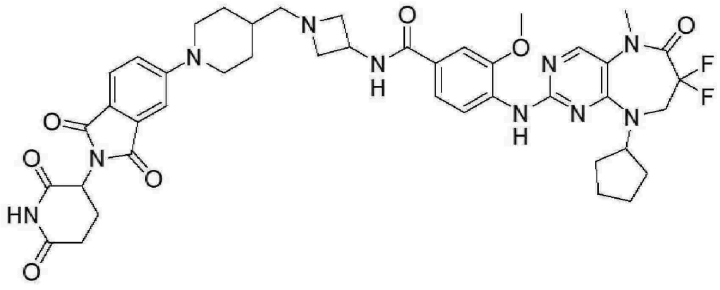
113	
114	
115	
116	

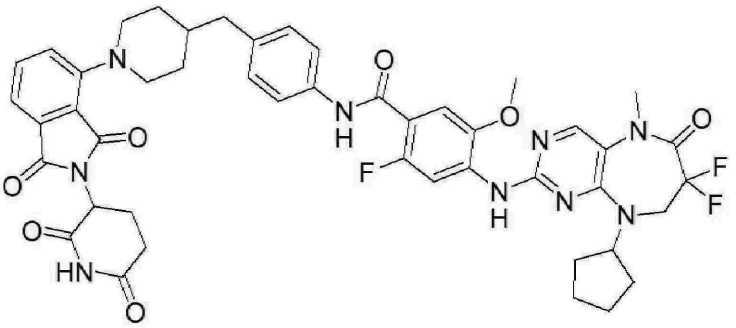
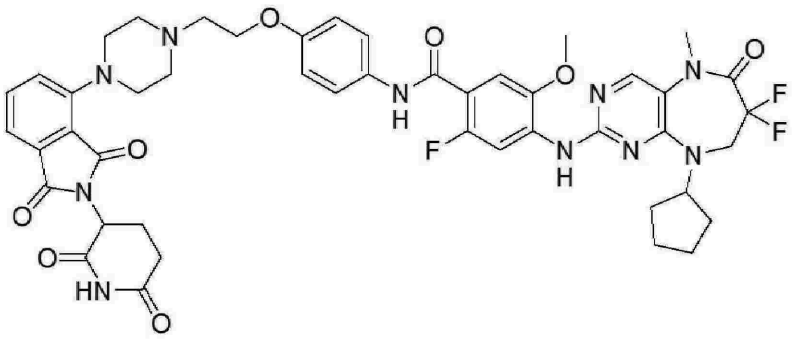
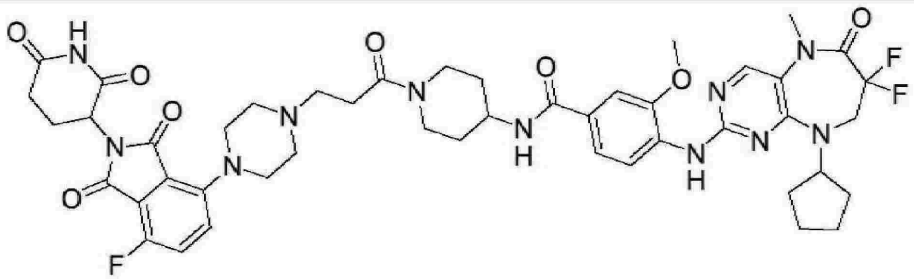
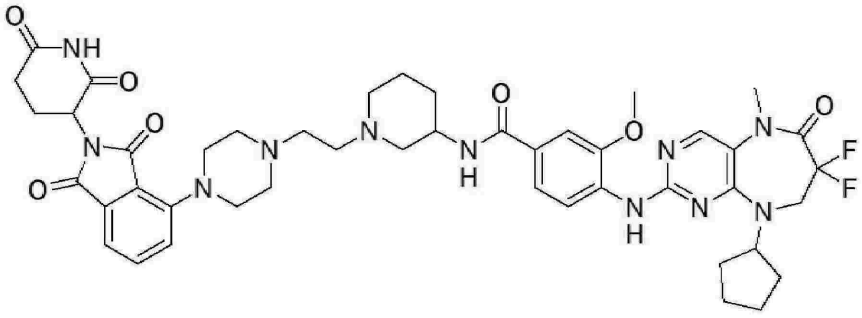
117	
118	
119	
120	
121	

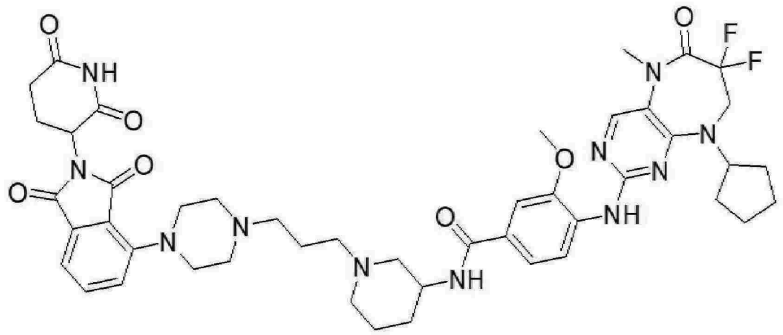
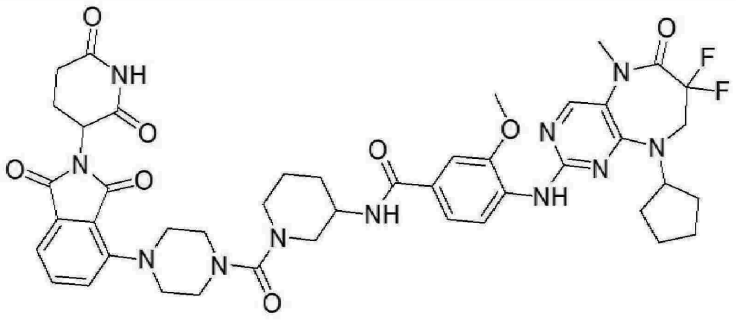
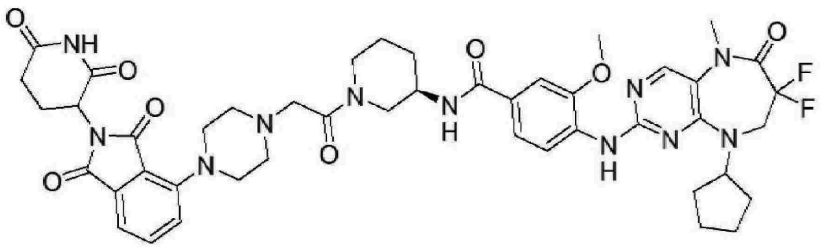
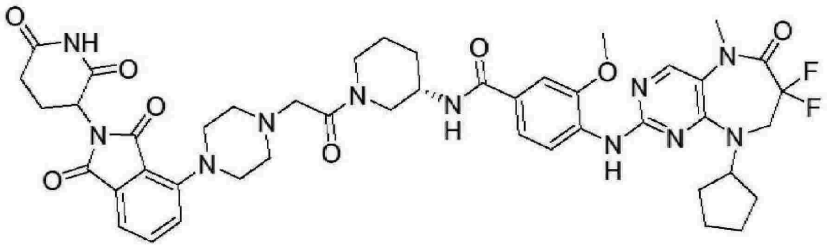
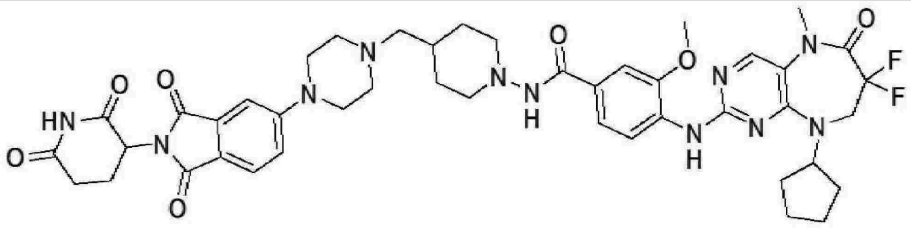
122	
123	
124	
125	

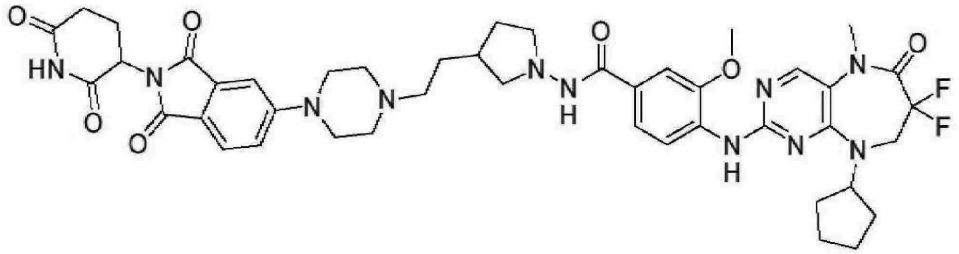
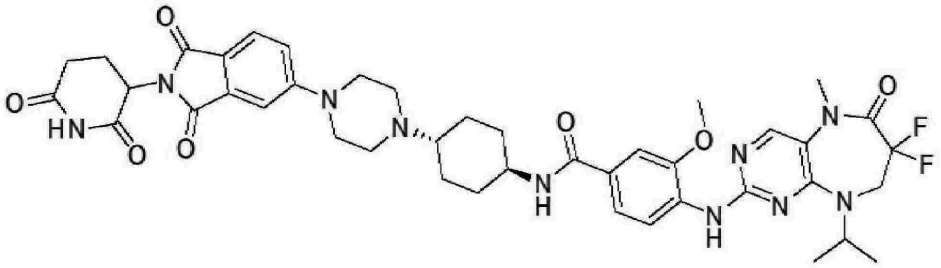
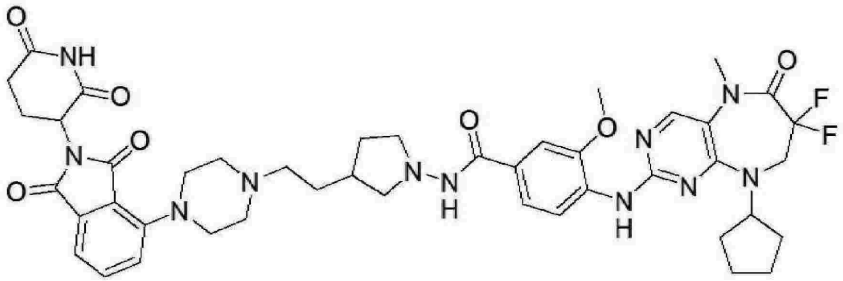
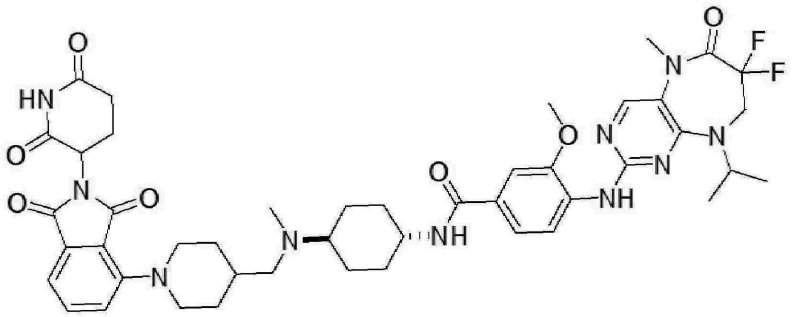
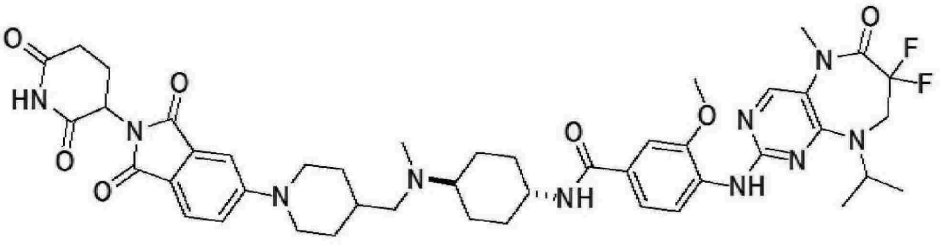
126	
127	
128	
129	

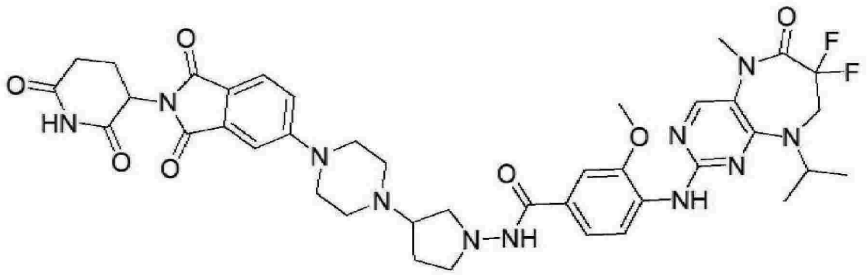
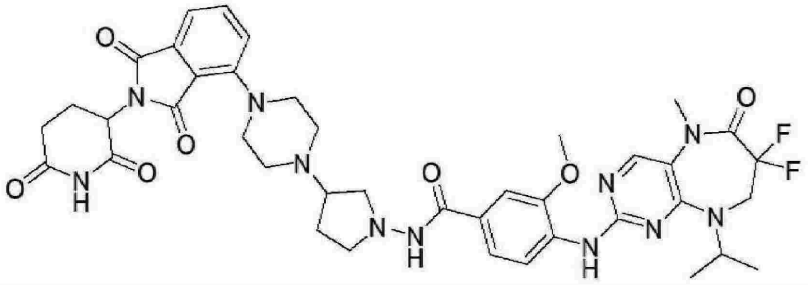
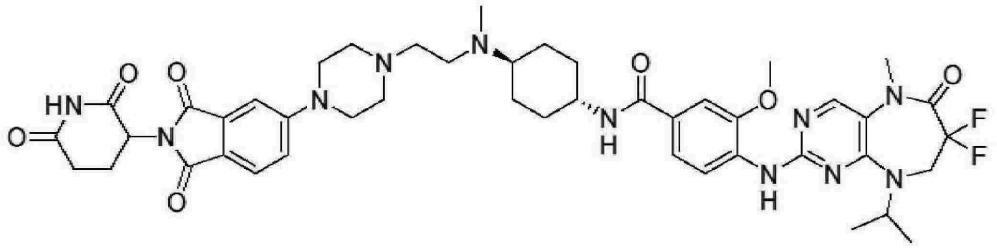
130	
131	
132	
133	
134	

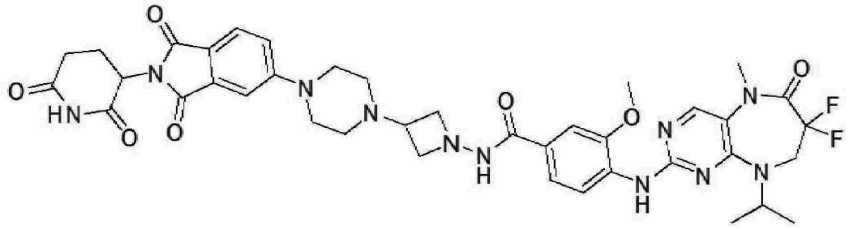
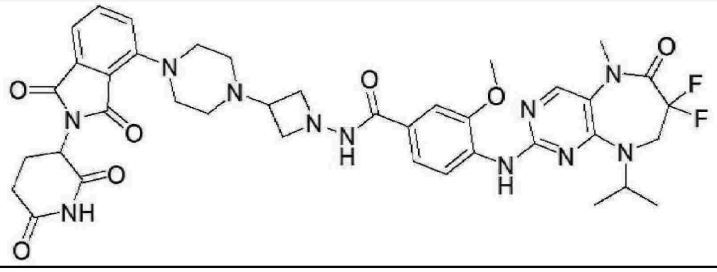
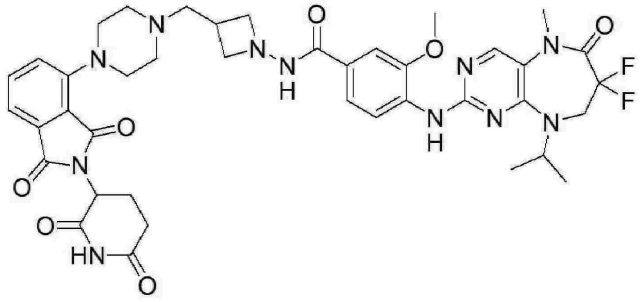
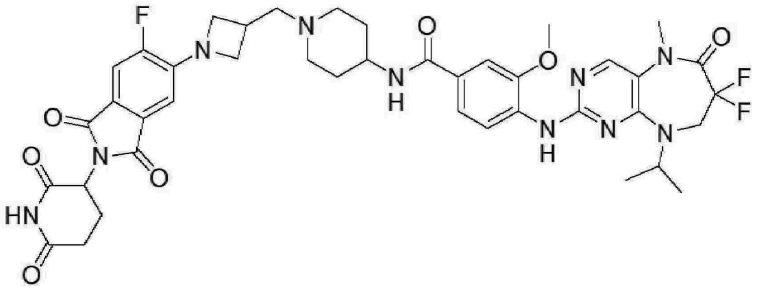
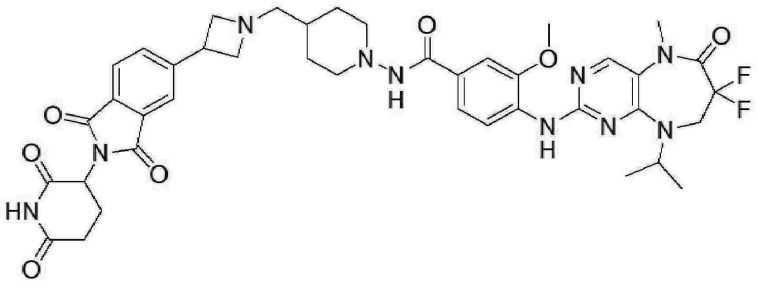
135	
136	
137	
138	
139	

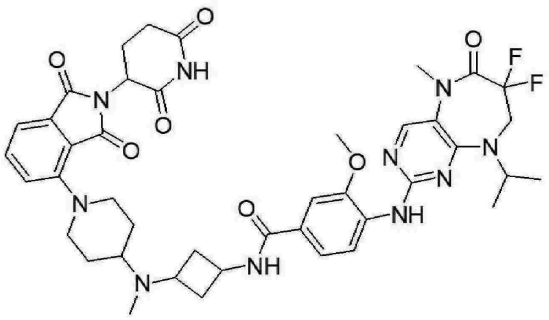
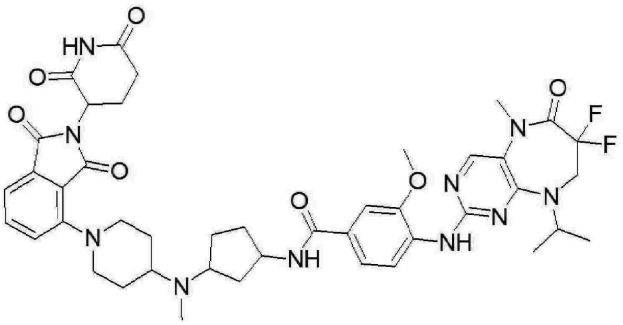
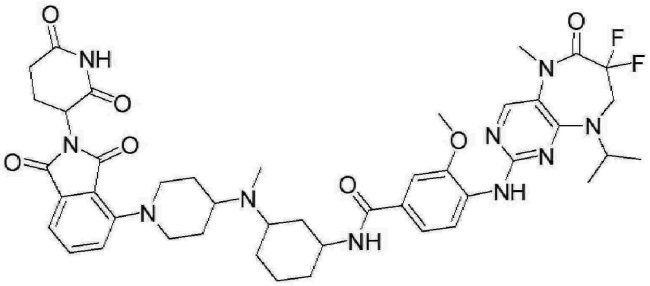
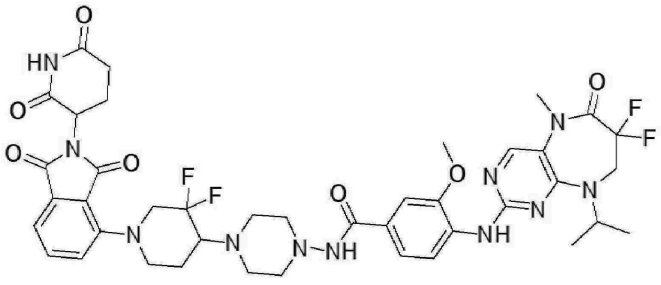
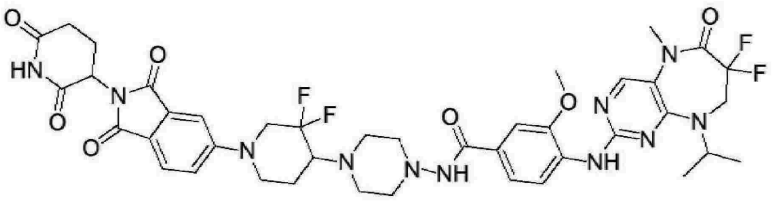
140	
141	
142	
143	

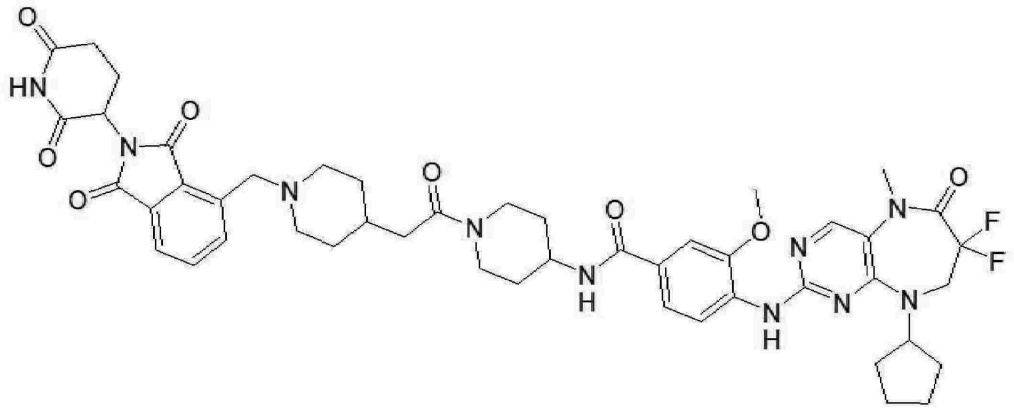
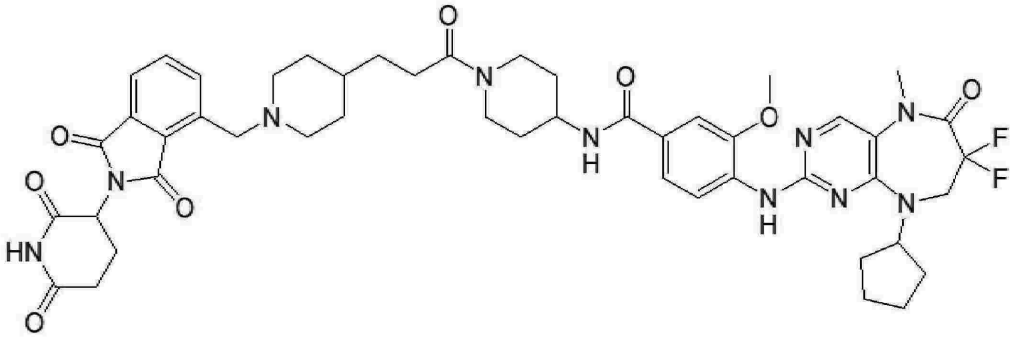
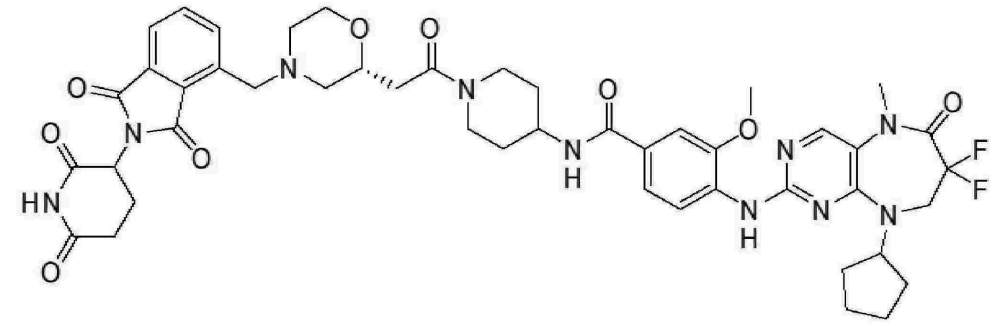
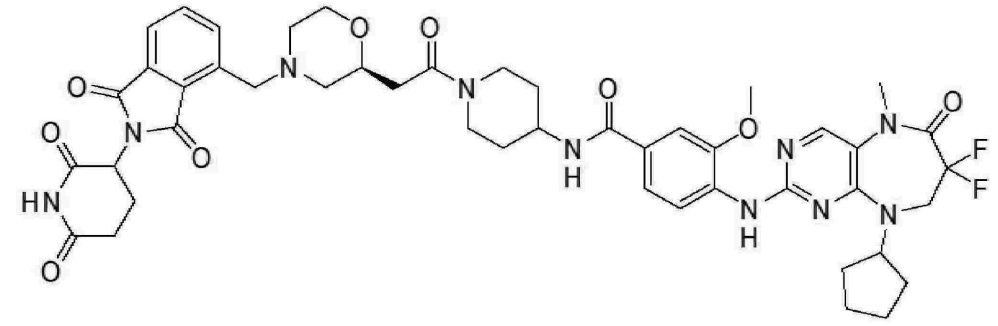
144	
145	
146	
147	
148	

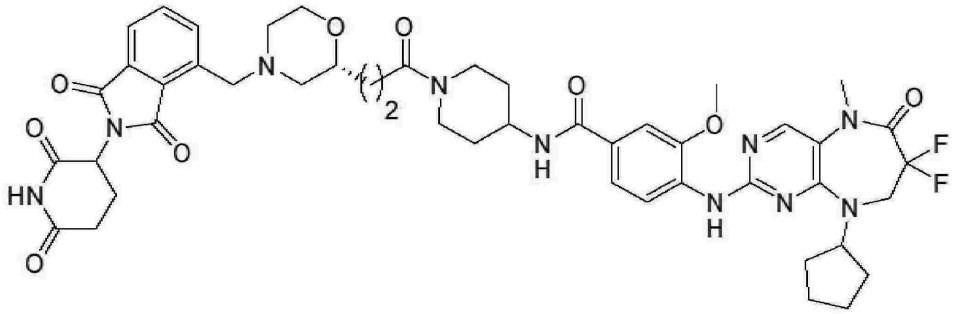
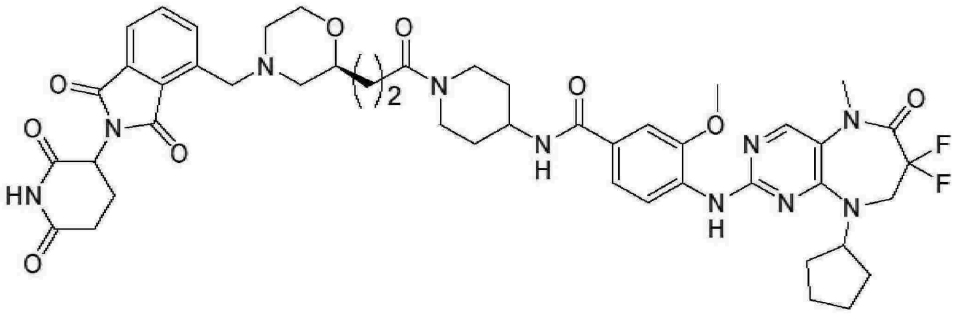
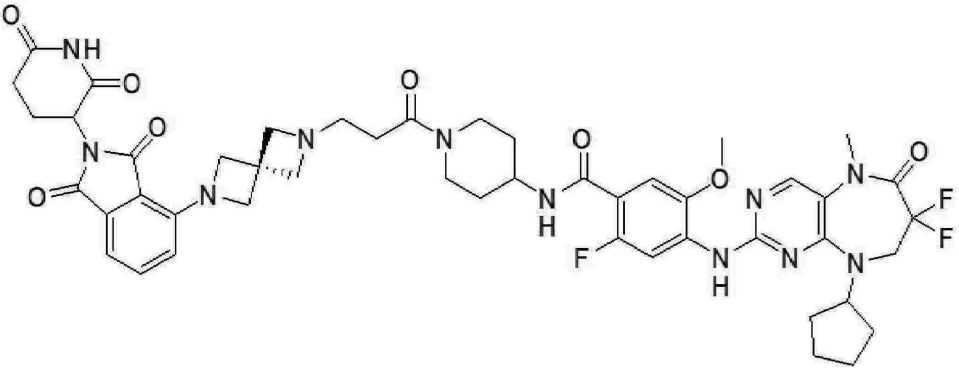
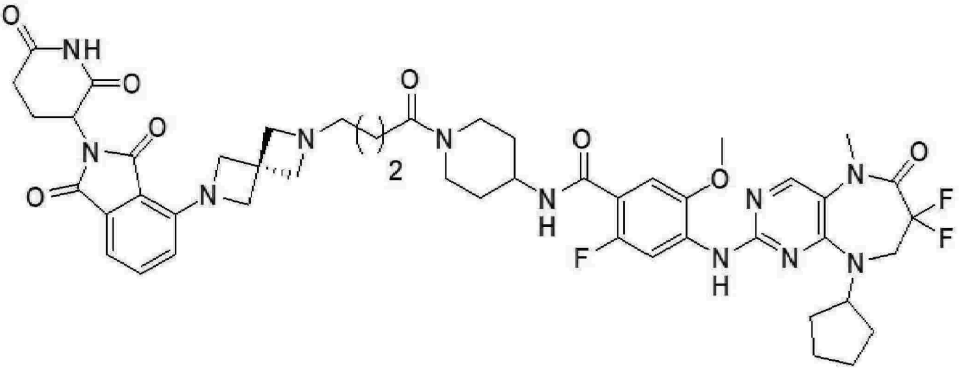
149	
150	
151	
152	
153	

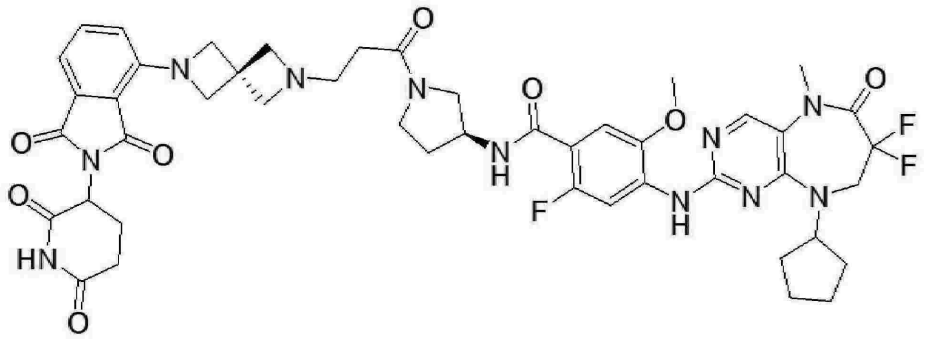
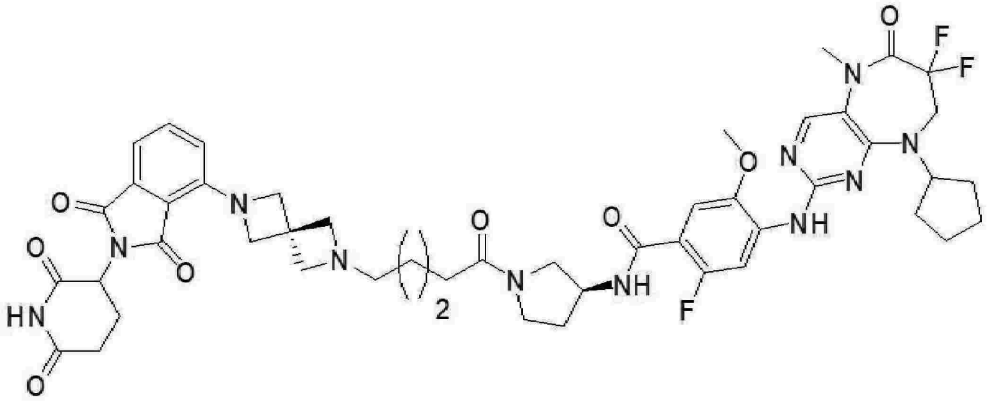
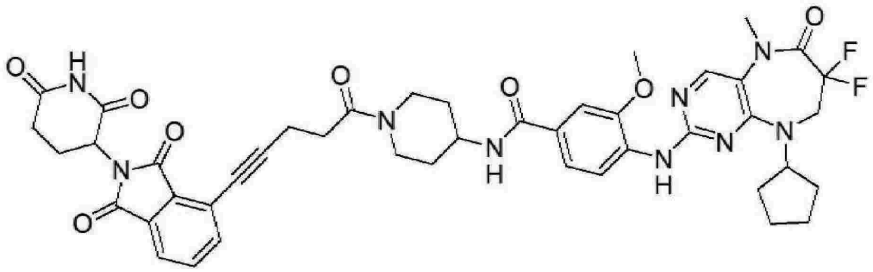
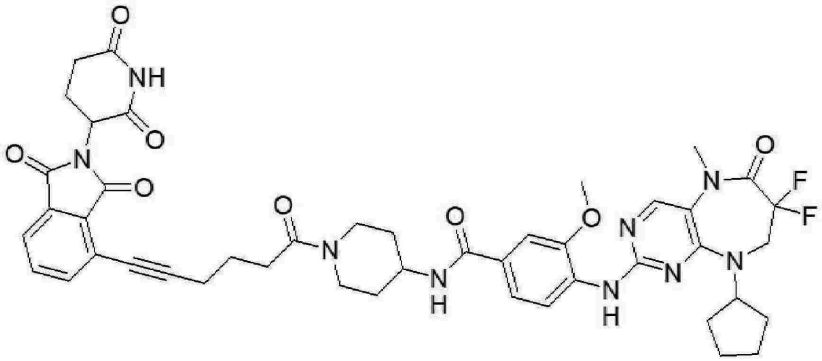
154	
155	
156	
157	
158	

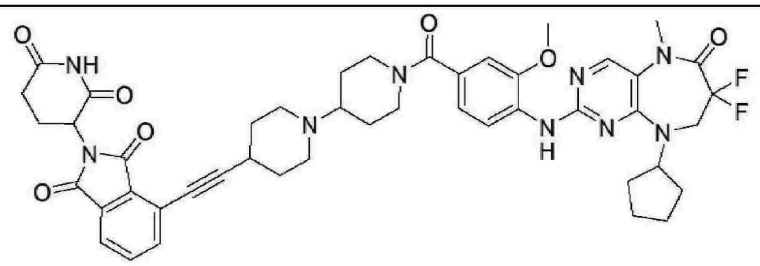
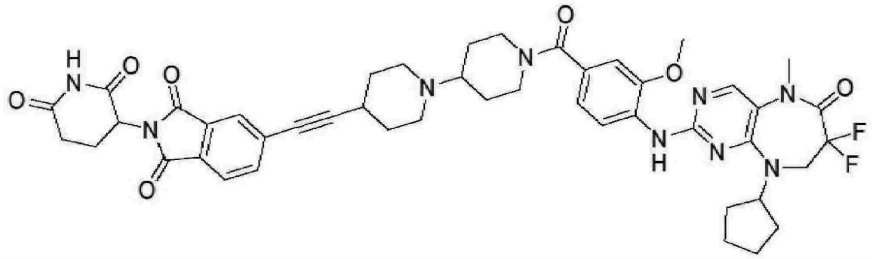
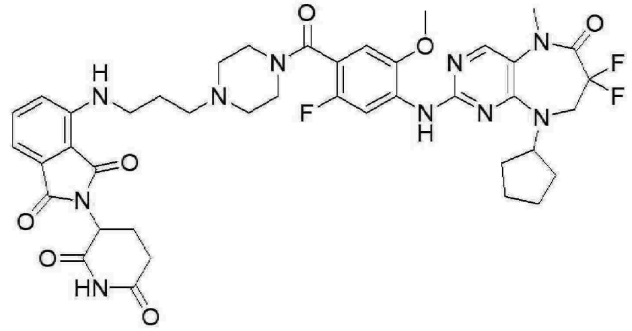
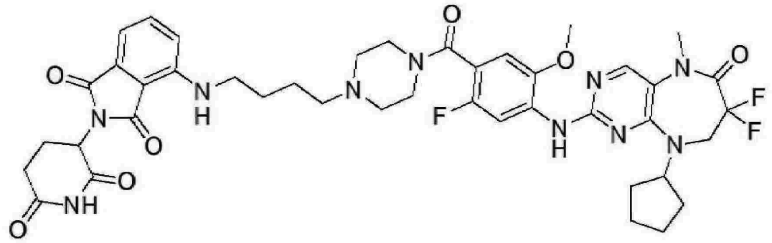
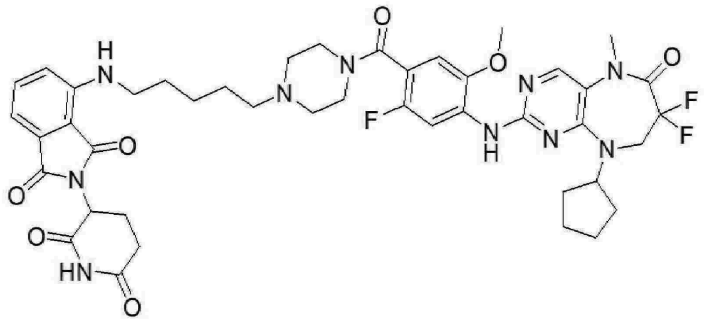
159	
160	
161	
162	
163	

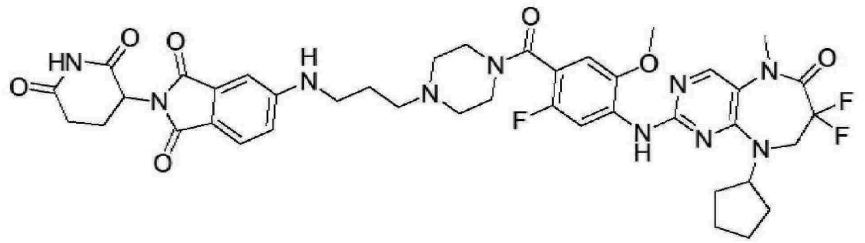
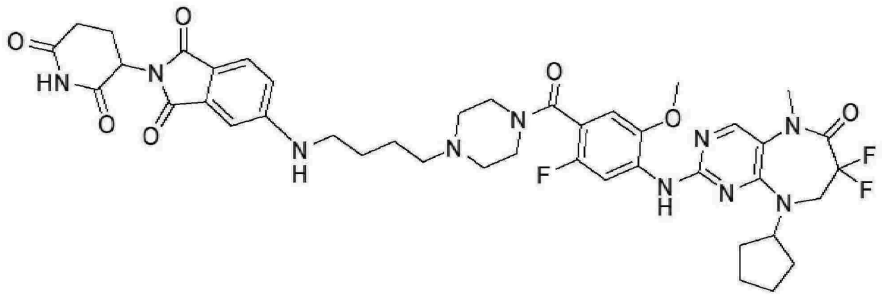
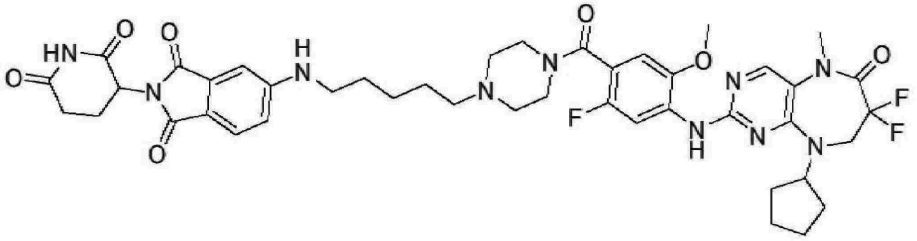
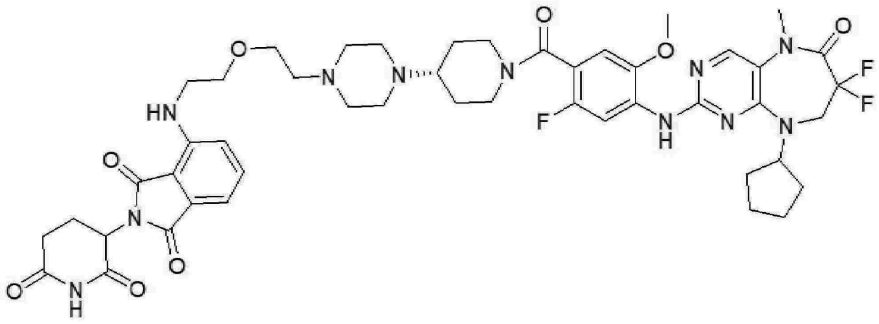
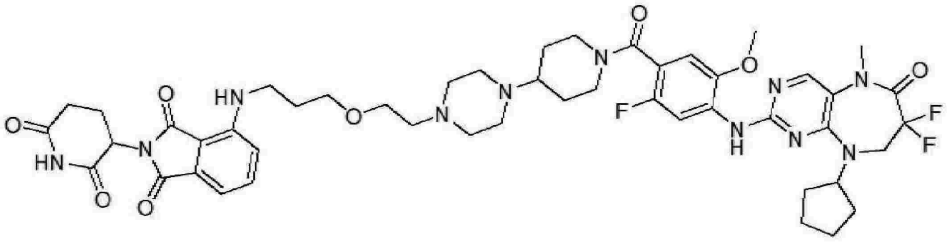
164	
165	
166	
167	
168	

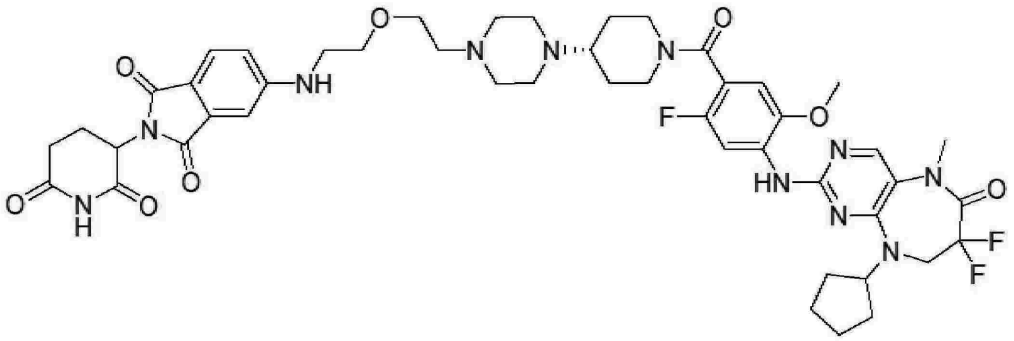
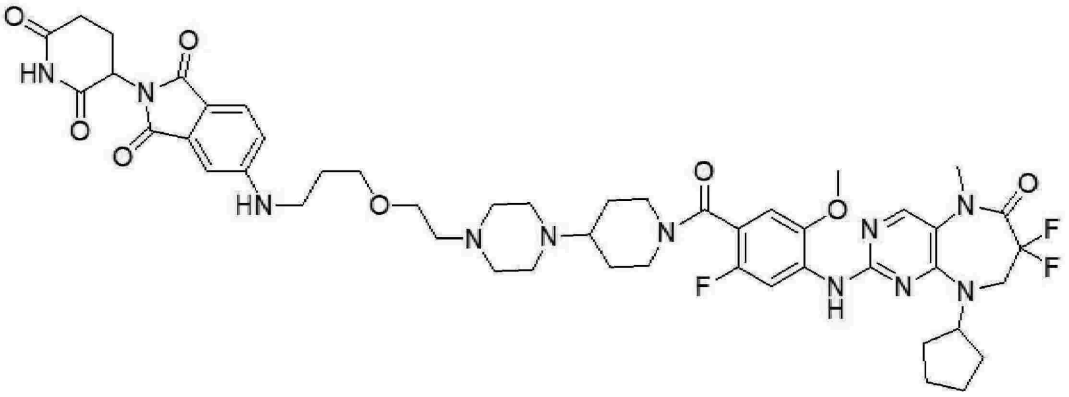
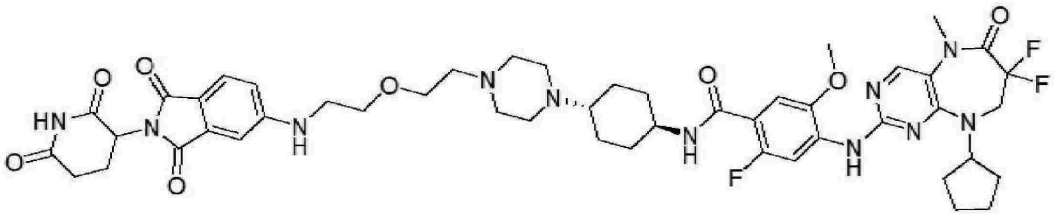
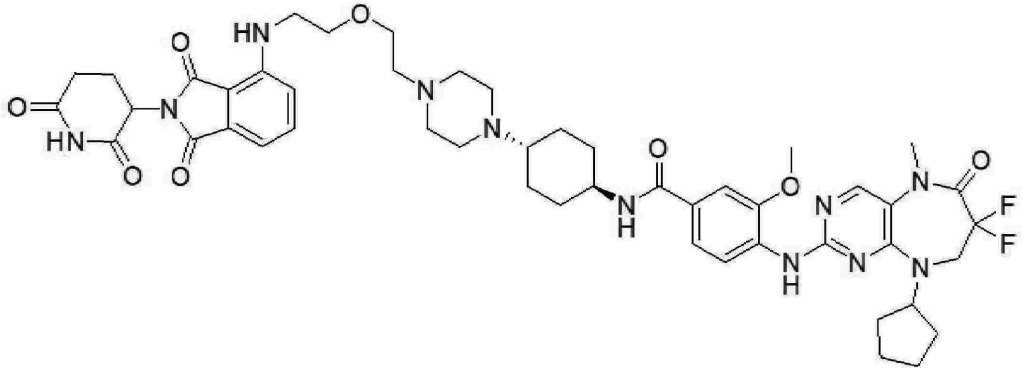
169	
170	
171	
172	

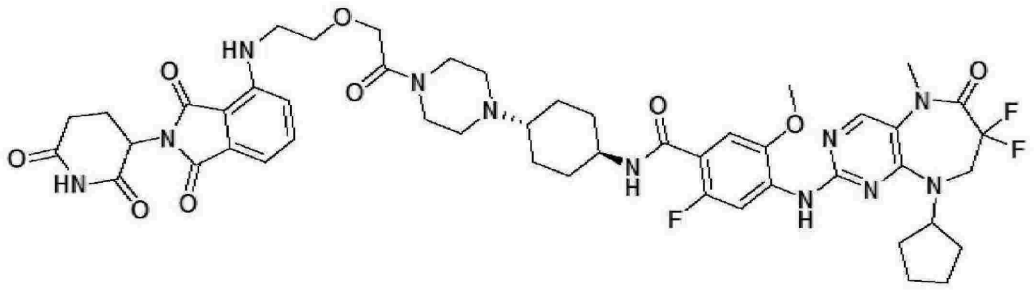
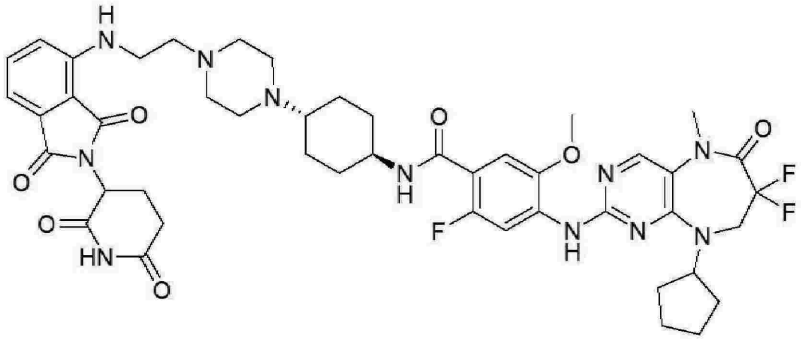
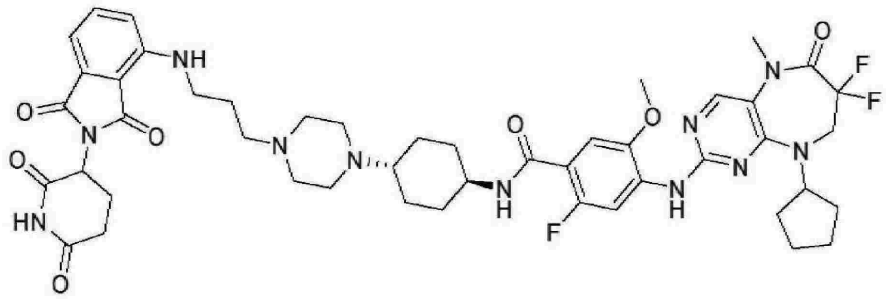
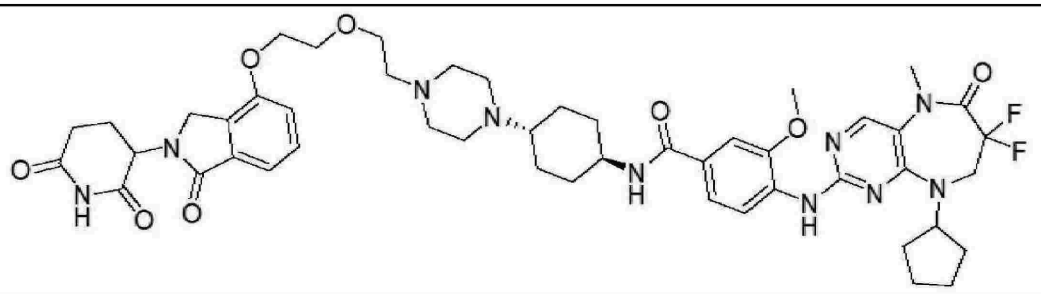
173	
174	
175	
176	

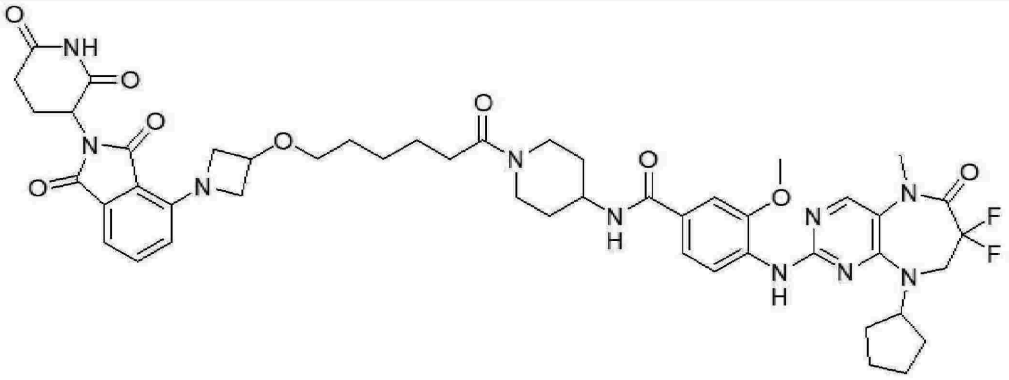
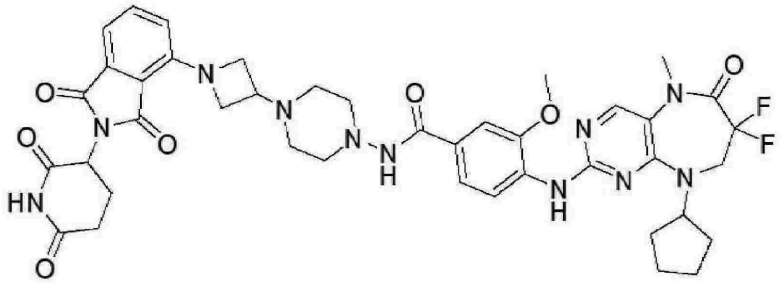
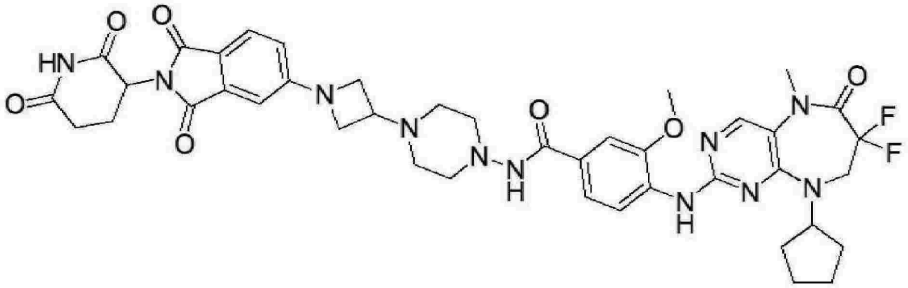
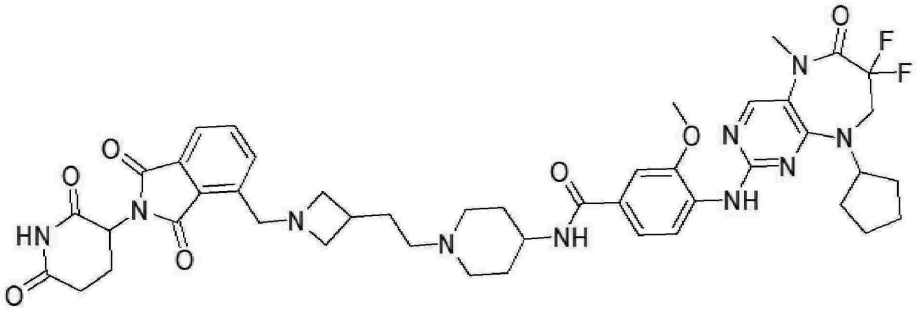
177	
178	
179	
180	

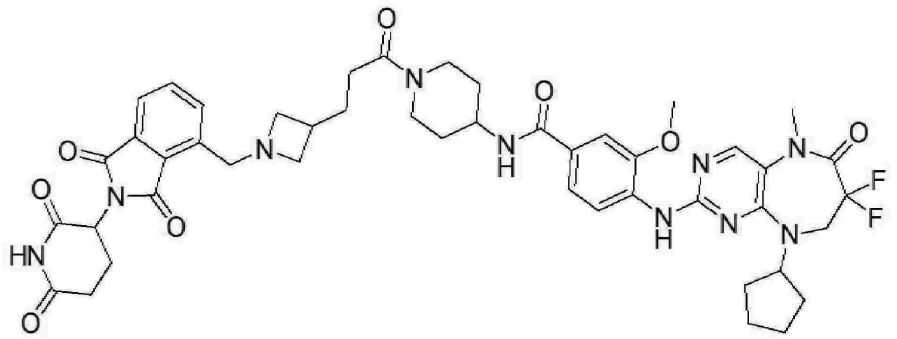
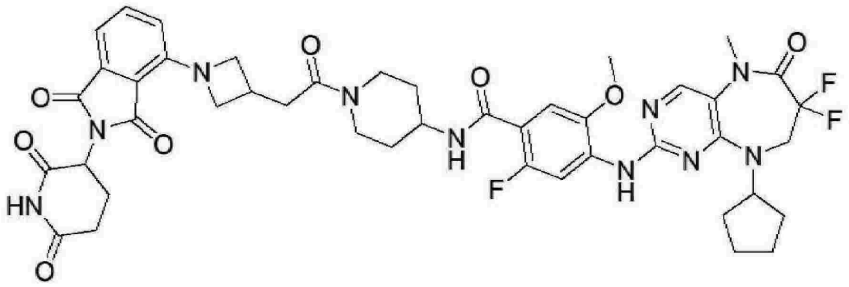
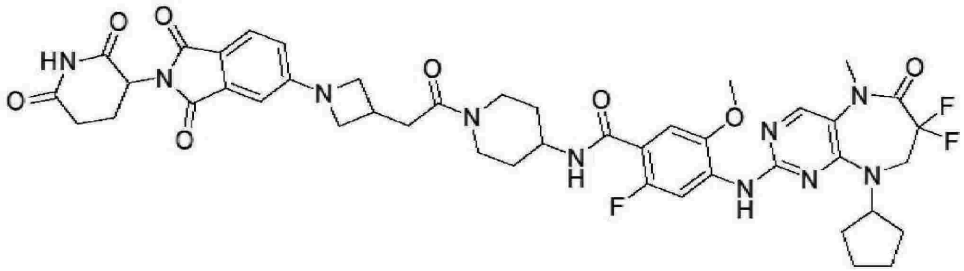
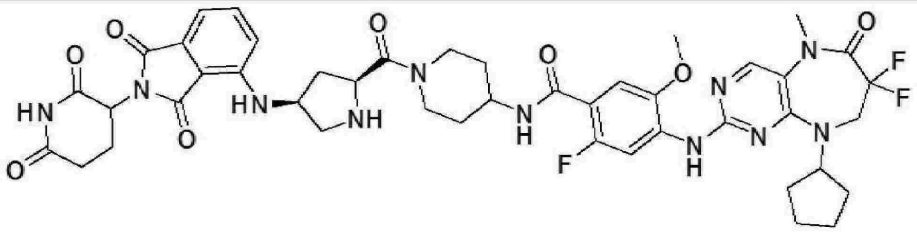
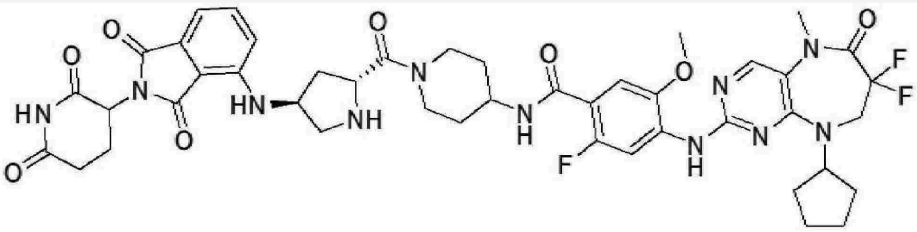
181	
182	
183	
184	
185	

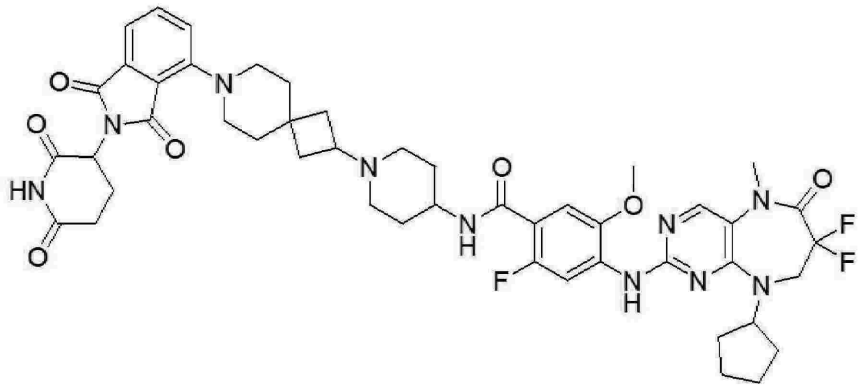
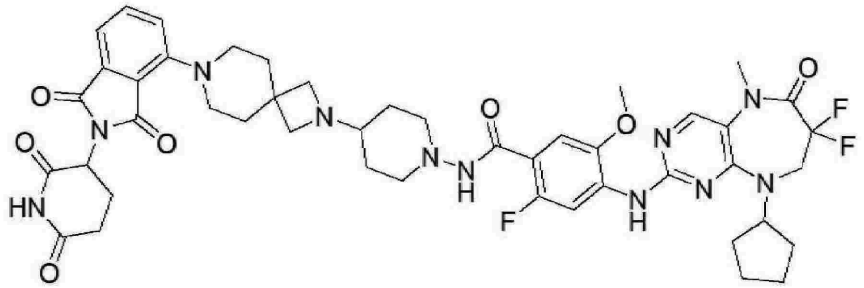
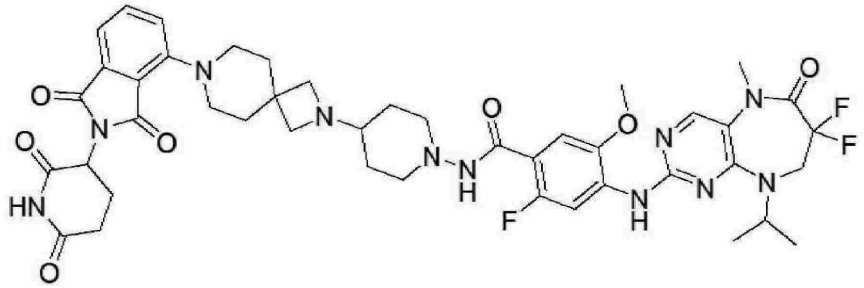
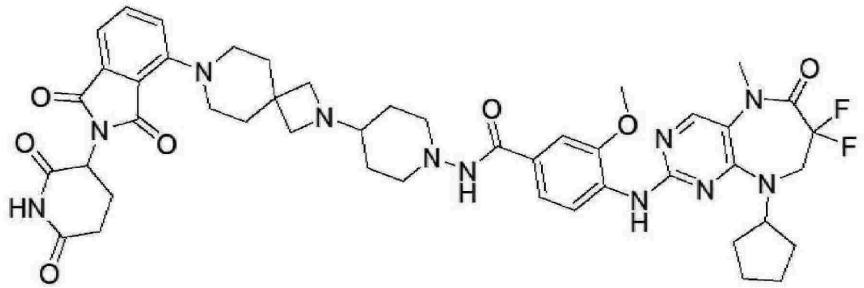
186	
187	
188	
189	
190	

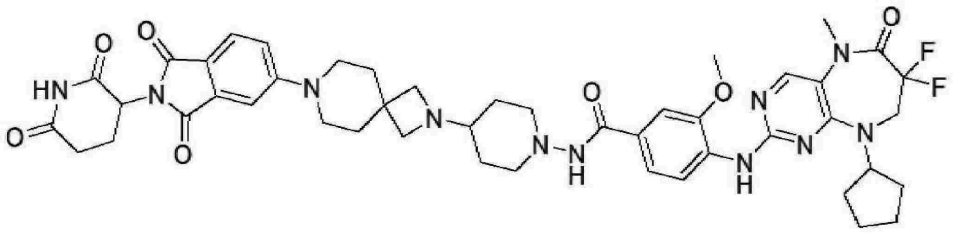
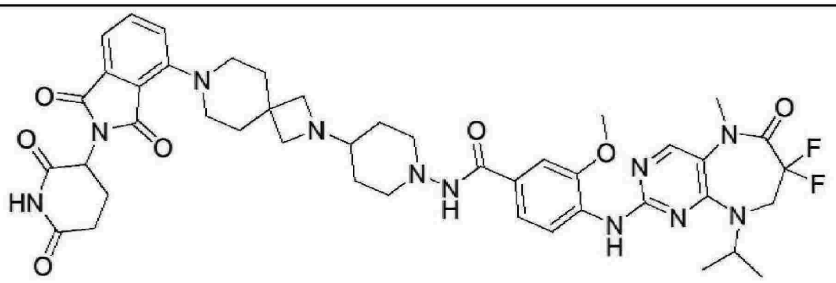
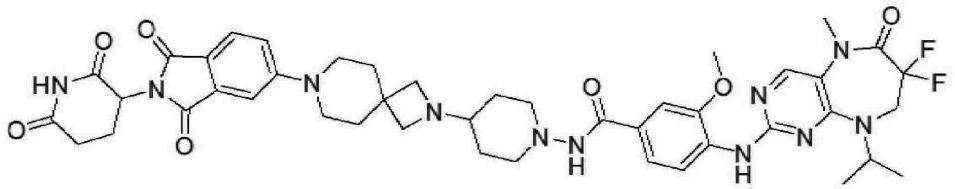
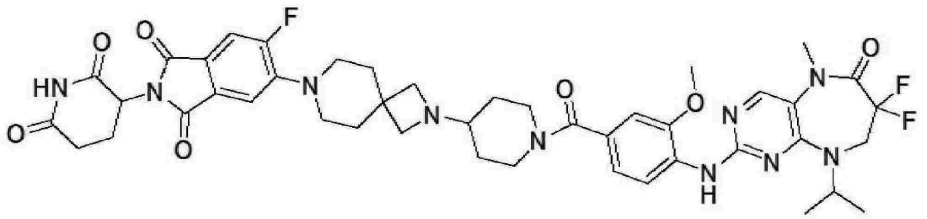
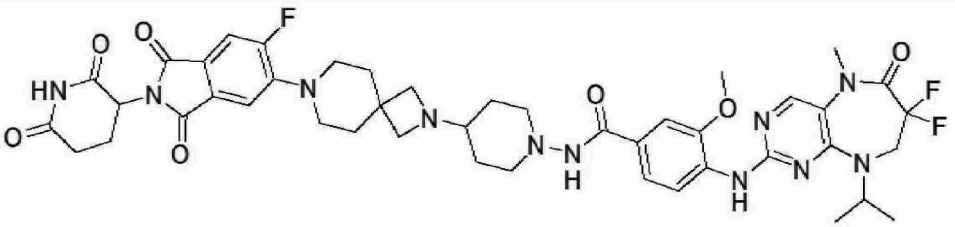
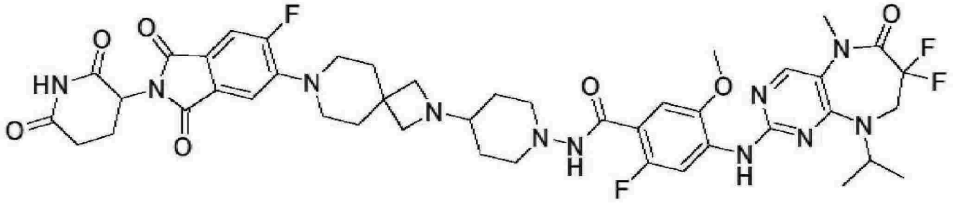
191	
192	
193	
194	

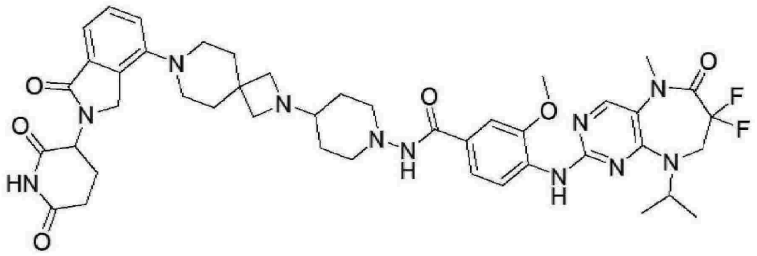
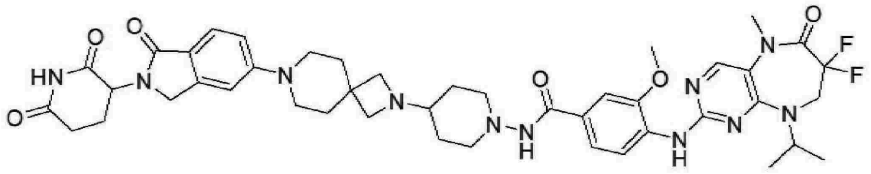
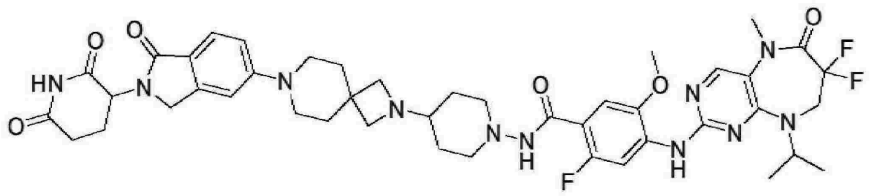
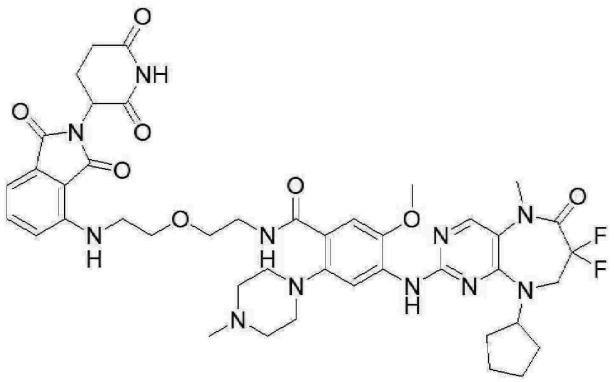
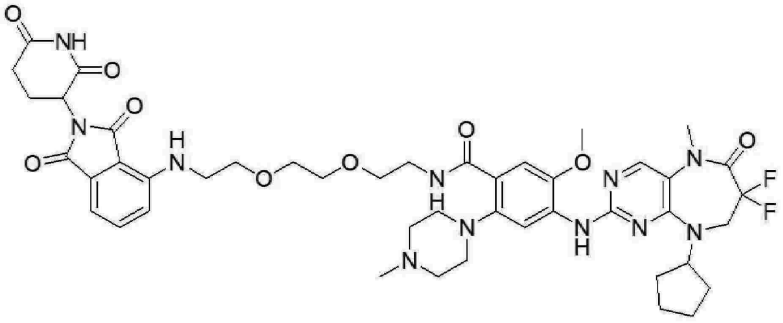
195	
196	
197	
198	

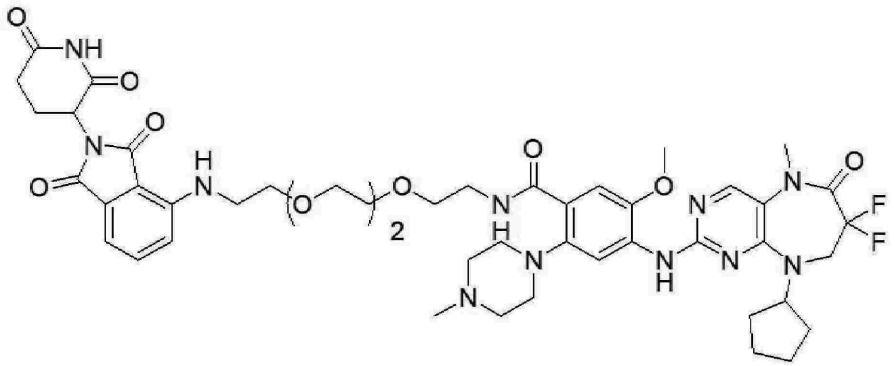
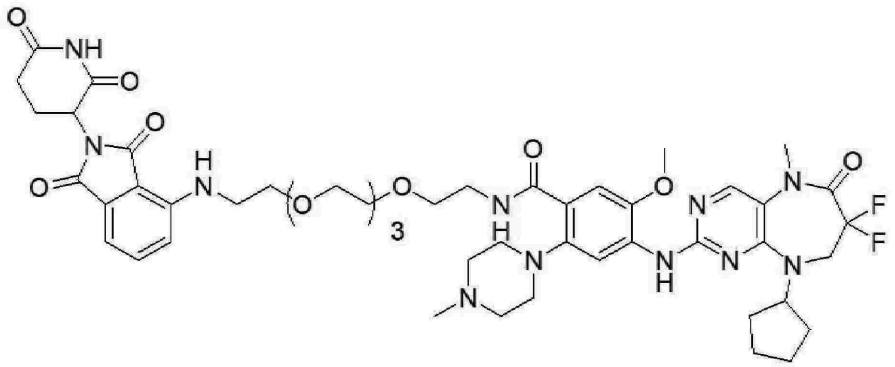
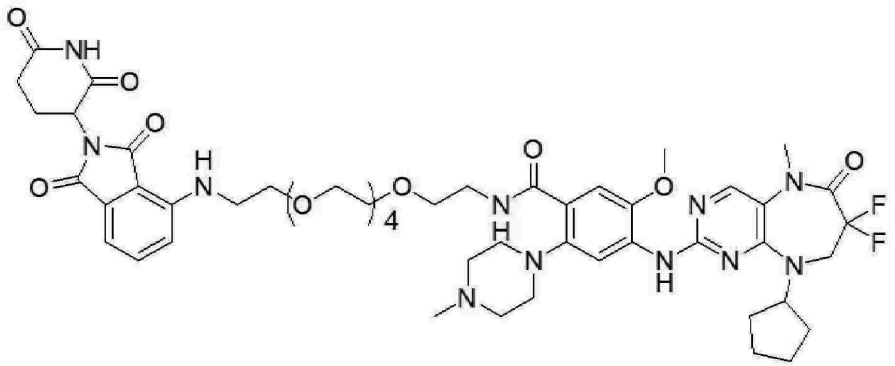
199	
200	
201	
202	

203	
204	
205	
206	
207	

208	
209	
210	
211	

212	
213	
214	
215	
216	
217	

218	
219	
220	
221	
222	

223	
224	
225	

本発明における化合物を、以下の方法により精製し、構造を解析した。

【００３８】

分析機器

ＬＣＭＳ：Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０２０、Ａｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ６１１０Ａ、Ａｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ１９５６Ａ

ＨＰＬＣ：Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ＩＩ ＬＣ、Ａｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ６４１０Ｂ

ＮＭＲ：ＢＲＵＫＥＲ ＡＶＡＮＣＥ／４００ＭＨｚ

ＳＦＣ：ＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－３０ＡＤｓｆ、Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０

【００３９】

ＬＣＭＳ分析

ＬＣＭＳデータは、ＥＳＩ（エレクトロスプレーイオン化；Ｅｌｅｃｔｒｏｎ Ｓｐｒａｙ Ｉｏｎｉｚａｔｉｏｎ）装置が備えられたＳｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ－２０２０またはＡｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ６１１０ＡまたはＡｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ１９５６Ａで記録した。水中の０．０３７５％ＴＦＡ（溶媒Ａ）とアセトニトリル（ＡＣＮ）中の０．０１８７５％ＴＦＡ（溶媒Ｂ）または水中の０．０２５％NH_3・H_2O（溶媒Ａ）とアセトニトリル（ＡＣＮ）（溶媒Ｂ）を移動相として用いた。カラムとしては、

Ｋｉｎｅｔｅｘ ＥＶＯ Ｃ１８（２．１×３０ｍｍ、５μｍ）またはＨＡＬＯ Ｃ１８（３．０×３０ｍｍ、２．７μｍ）を用いた。

【００４０】

ＨＰＬＣ分析

ＨＰＬＣ分析では、Ａｇｉｌｅｎｔ １２６０ ＩＩ ＬＣまたはＡｇｉｌｅｎｔ １２００／Ｇ６４１０Ｂを用いた。水中の０．０３７５％ＴＦＡ（溶媒Ａ）とアセトニトリル（ＡＣＮ）中の０．０１８７５％ＴＦＡ（溶媒Ｂ）を移動相として用いた。カラムとしては、Ｚｏｂｒａｘ Ｅｃｌｉｐｓｅ Ｐｌｕｓ Ｃ１８（４．６×１５０ｍｍ、３．５μｍ）またはＹＭＣ ＯＤＳ Ａ（４．６×１５０ｍｍ、３μｍ）を用いた。

【００４１】

ＮＭＲ分析

^{1}Ｈ ＮＭＲスペクトルは、Ｂｒｕｋｅｒ ＡＶＡＮＣＥ ＩＩＩ ４００ＭＨｚ／５ｍｍ Ｐｒｏｂｅ（ＢＢＯ）で記録した。

【００４２】

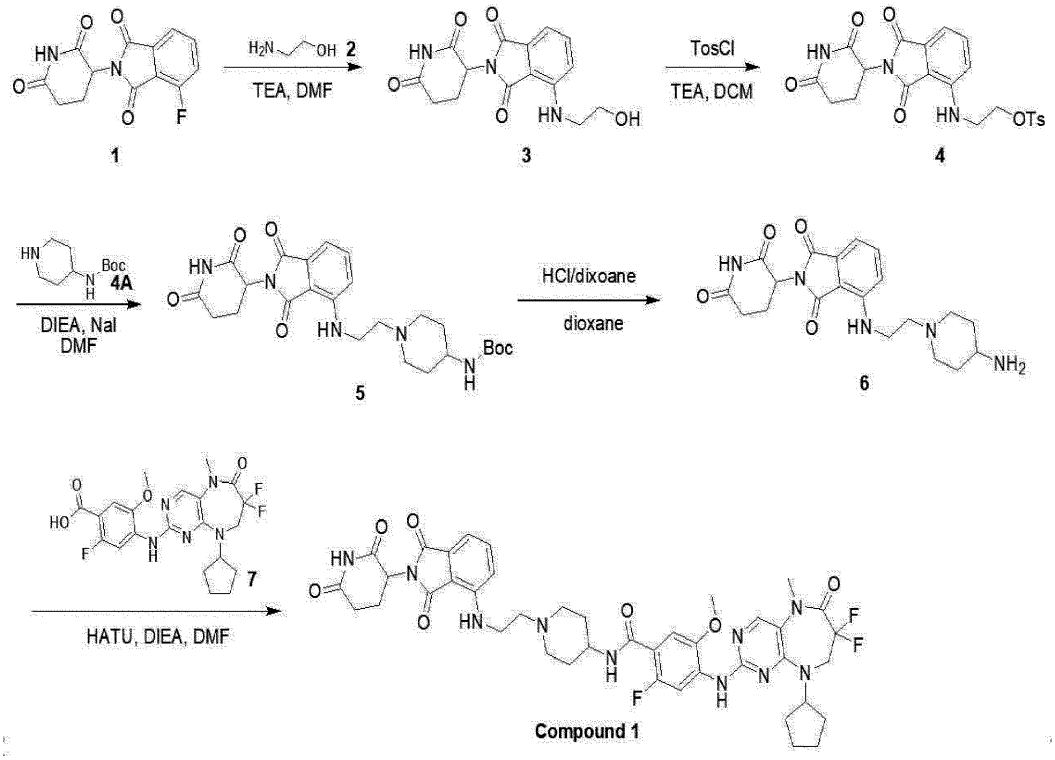
ＳＦＣ分析

ＳＦＣ分析では、ＳＨＩＭＡＤＺＵ ＬＣ－３０ＡＤｓｆまたはＡｇｉｌｅｎｔ １２６０を用いた。CO_2（溶媒Ａ）とＩＰＡ＋アセトニトリル（ＡＣＮ）中の０．０５％ＤＥＡ（溶媒Ｂ）またはCO_2（溶媒Ａ）とメタノール（ＭｅＯＨ）＋アセトニトリル（ＡＣＮ）中の０．０５％ＤＥＡ（溶媒Ｂ）またはアセトニトリル（ＡＣＮ）中の０．０５％ＤＥＡ（溶媒Ａ）とエタノール中の０．０５％ＤＥＡ（溶媒Ｂ）を移動相として用いた。カラムとしては、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＯＪ－３（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＡ－３（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＯＤ（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＩＣ－３（５０×４．６ｍｍ、３μｍ）、または（Ｓ、Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１（１００×４．６ｍｍ、３．５μｍ）を用いた。

【００４３】

実施例１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１）の合成

【化８】



段階１．メチル２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ＤＭＦ（３５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ）、２－アミノエタノール（１．４４ｇ、２３．５３ｍｍｏｌ、１．４２ｍＬ）およびＴＥＡ（４．５８ｇ、４５．２５ｍｍｏｌ、６．３０ｍＬ）の混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと４８％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、メチル２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（７．９７ｇ）を青色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１７．９

【００４４】

段階２．２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４）の合成

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（７．９７ｇ、２５．１２ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（７．６３ｇ、７５．３６ｍｍｏｌ、１０．４９ｍＬ）およびＴｏｓＣｌ（９．５８ｇ、５０．２４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと３０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去した。残渣をH_2O（２００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１２～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（８６０ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、７．２６％収率）を青

色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７２．２

【００４５】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（２００ｍｇ、４２４．１９μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１０１．９５ｍｇ、５０９．０３μｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（１６４．４７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２２１．６６μＬ）およびＮａＩ（６．３６ｍｇ、４２．４２μｍｏｌ）の混合物を８０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナートが完全に消費されたことと７２％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２５～７５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、２００．１８μｍｏｌ、４７．１９％収率）を緑色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５００．２

【００４６】

段階４．４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、２００．１８μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、混合物を１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８１％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、ＨＣｌ塩）を緑色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．１

【００４７】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１）の合成

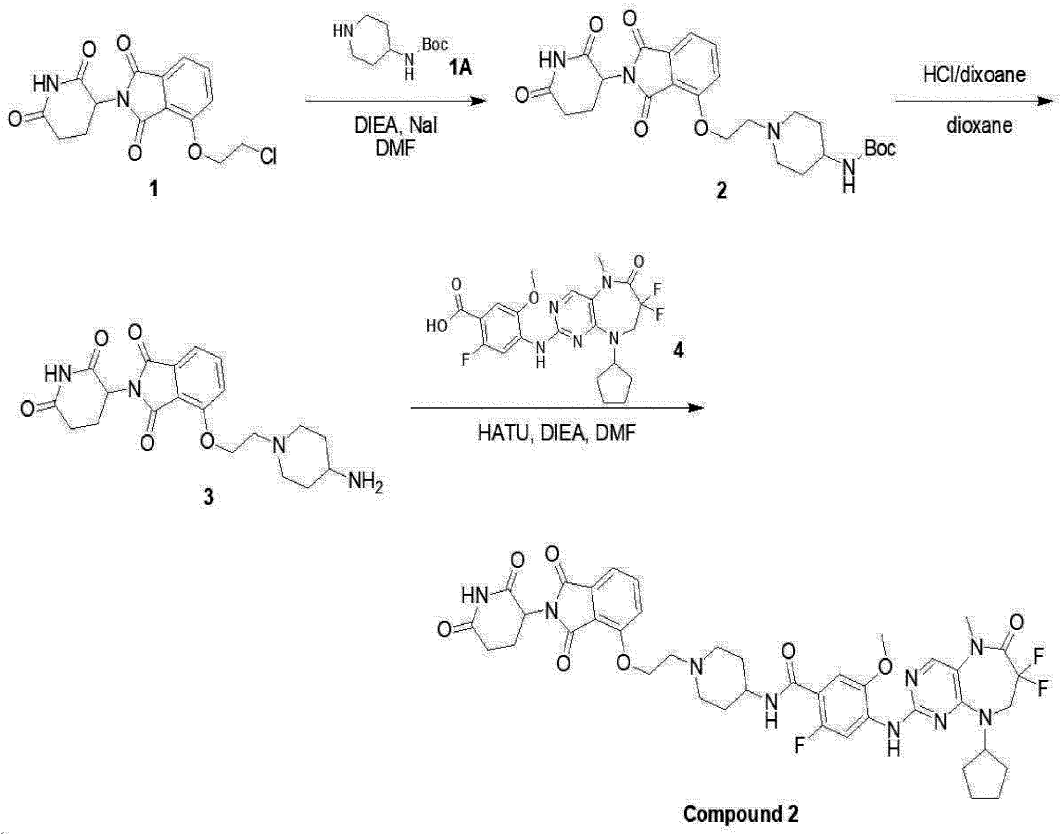
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、１９３．３７μｍｏｌ）溶液にＤＩＥＡ（１４９．９５ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、２０２．０９μＬ）およびＨＡＴＵ（１１０．２９ｍｇ、２９０．０６μｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１５分間撹拌した後、混合物に４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０９．５８ｍｇ、２５１．３８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を１５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリ

ミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと８５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、分）に次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　C_{18}　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４９％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（４２．８ｍｇ、４９．５３μｍｏｌ、２５．６１％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８４７．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、Ｊ＝３．０、７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３－６．６５（ｍ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．１４－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８４－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．４４－３．３５（ｍ、５Ｈ）、２．９８－２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．１１（ｔ、Ｊ＝１０．７　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０６－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８７－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５０（ｍ、６Ｈ）。

【００４８】

実施例２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２）の合成

【化９】



化合物２は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

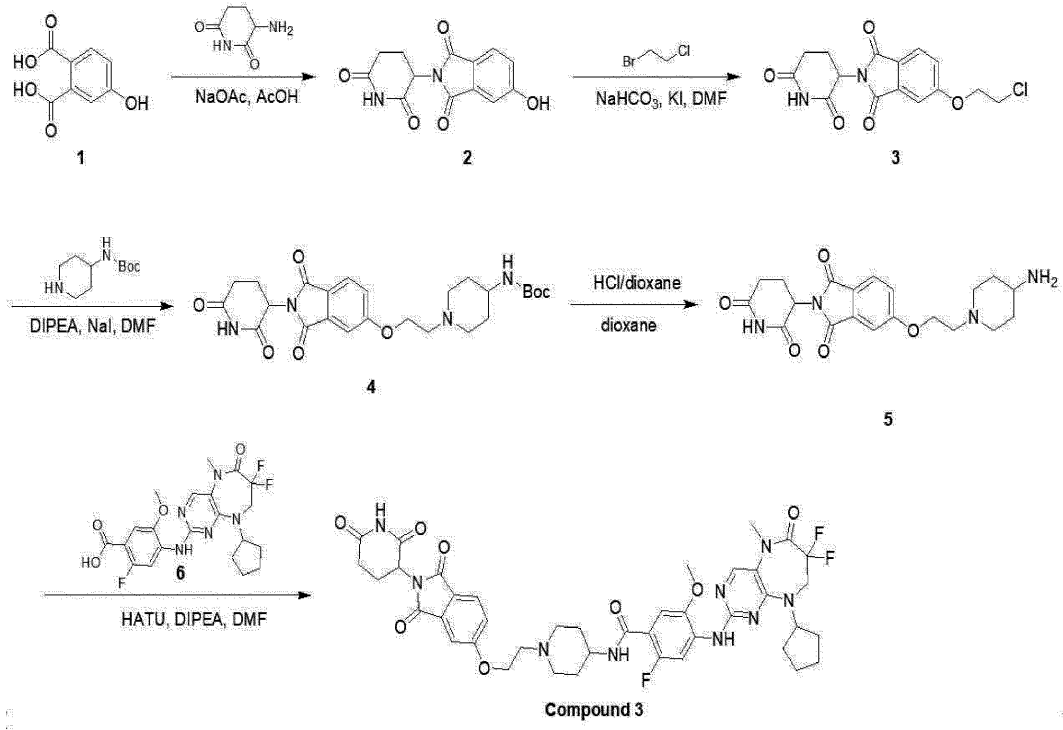
【００４９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４８．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｄｄ、Ｊ＝２．９、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１７－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．８８－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．２６（ｍ、２Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．４４（ｓ、３Ｈ）、２．９８（ｄ、Ｊ＝１０．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．８２－２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．２２（ｔ、Ｊ＝１０．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８７－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．６８－１．４７（ｍ、６Ｈ）。

【００５０】

実施例３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３）の合成

【化１０】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

CH_3COOH（１００ｍＬ）中の３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（１３．５６ｇ、８２．３６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液に４－ヒドロキシフタル酸（１０ｇ、５４．９１ｍｍｏｌ）およびＮａＯＡｃ（１３．５１ｇ、１６４．７２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物をろ過し、ろ過ケーキを水（１０ｍＬ×３）、メタノール（１０ｍＬ×３）で洗浄した後、集めて真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（１１ｇ、粗製）を褐色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７４．９

【００５１】

段階２．５－（２－クロロエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（２ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）溶液に炭酸水素ナトリウム（３．６８ｇ、４３．７６ｍｍｏｌ、１．７０ｍＬ）およびＫＩ（２４２．１４ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した後、１－ブロモ－２－クロロエタン（３．１４ｇ、２１．８８ｍｍｏｌ、１．８１ｍＬ）を添加し、反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、５－（２－クロロエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３４０ｍｇ、９１８．８５μｍｏｌ、１２．６０％収率、９１％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３３６．９

【００５２】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４

－イル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＦ（８ｍＬ）中の５－（２－クロロエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４０ｍｇ、４１５．７７μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（１６１．２１ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、２１７．２６μＬ）およびＮａＩ（１２．４６ｍｇ、８３．１５μｍｏｌ）を添加した後、ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１６６．５４ｍｇ、８３１．５４μｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を水（６ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ；Ｂ％：２３％～４３％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５０ｍｇ、９４．９０μｍｏｌ、２２．８２％収率、９５％純度）を赤色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０１．３

【００５３】
段階４．５－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成
ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５０ｍｇ、９９．８９μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を真空濃縮し、５－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．９

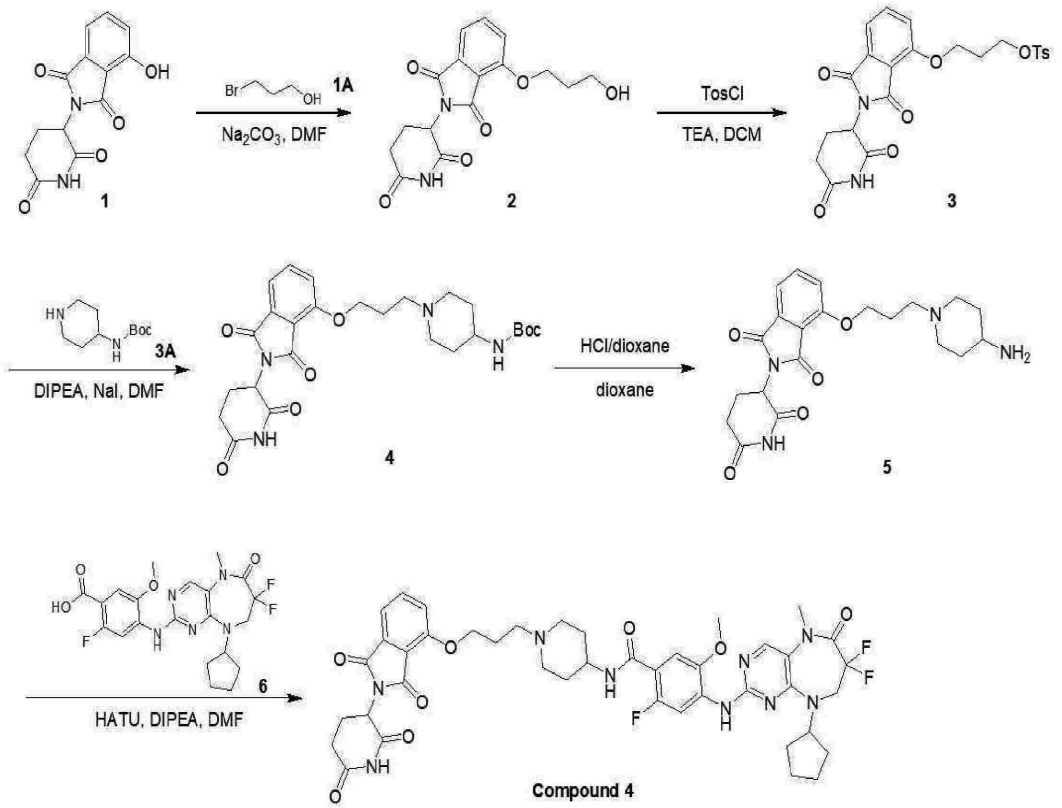
【００５４】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８５ｍｇ、１８２．６３μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０４．１６ｍｇ、２７３．９４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７０．８１ｍｇ、５４７．８９μｍｏｌ、９５．４３μＬ）を添加し、２５℃で５分間撹拌した後、５－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４７．８７ｍｇ、１０９．５８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５５％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキ

ソイソインドリン－５－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３８．２ｍｇ、４１．１８μｍｏｌ、２２．５５％収率、９１．４％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４８．１、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３（ｓ、１ Ｈ）、８．３２－８．２１（ｍ、２ Ｈ）、８．０５（ｓ、１ Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝７．６４、３．１２ Ｈｚ、１ Ｈ）、７．８４（ｄ、Ｊ＝８．３１ Ｈｚ、１ Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝２．０８ Ｈｚ、１ Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝８．３１、２．２０ Ｈｚ、１ Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．６０ Ｈｚ、１ Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝１２．９６、５．３８ Ｈｚ、１ Ｈ）、４．８２（ｂｒ ｔ、Ｊ＝８．０１ Ｈｚ、１ Ｈ）、４．３０（ｔ、Ｊ＝５．５０ Ｈｚ、２ Ｈ）、４．０８（ｔ、Ｊ＝１３．８２ Ｈｚ、２ Ｈ）、３．９２（ｓ、３ Ｈ）、３．８２－３．７０（ｍ、１ Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、２．９８－２．８３（ｍ、３ Ｈ）、２．７５（ｔ、Ｊ＝５．４４ Ｈｚ、２ Ｈ）、２．６５－２．５４（ｍ、２ Ｈ）、２．１７（ｔ、Ｊ＝１０．７６ Ｈｚ、２ Ｈ）、２．０９－２．０２（ｍ、１ Ｈ）、１．９６（ｄ、Ｊ＝２．８１ Ｈｚ、２ Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝１０．７６ Ｈｚ、２ Ｈ）、１．７３（ｓ、２ Ｈ）、１．６８－１．５４（ｍ、６ Ｈ）。

【００５５】

実施例４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４）の合成

【化１１】



化合物４は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【００５６】

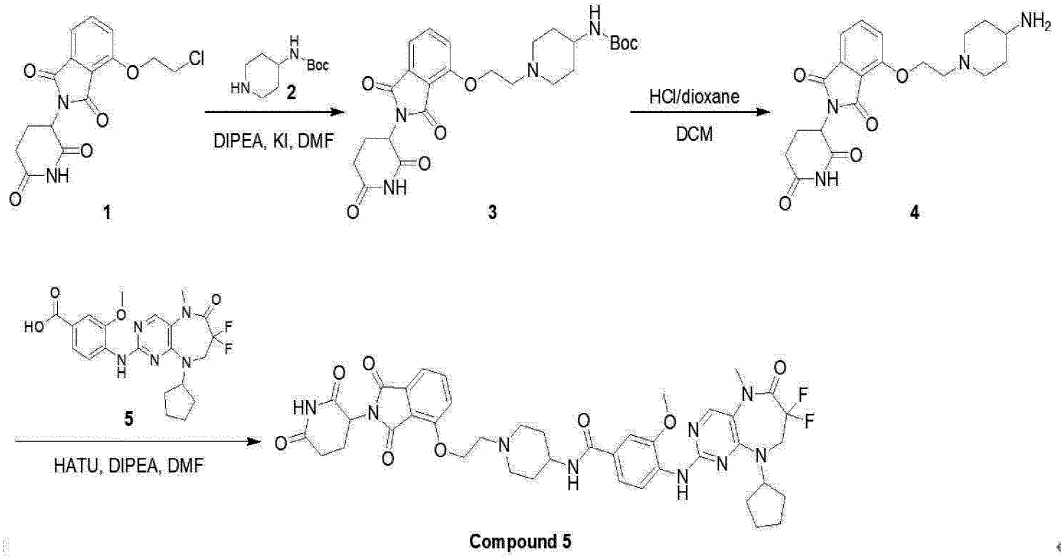
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６２．３、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．４ Ｈｚ

、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄｄ、Ｊ＝３．３、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑｕｉｎ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８１－３．６９（ｍ、１Ｈ）、３．２７（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．７９（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．４８－２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９９（ｍ、３Ｈ）、１．９９－１．８７（ｍ、４Ｈ）、１．８０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．１　Ｈｚ、２Ｈ）、１．７３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．６８－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．５７－１．４９（ｍ、２Ｈ）。

【００５７】

実施例５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５）の合成

【化１２】



化合物５は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【００５８】

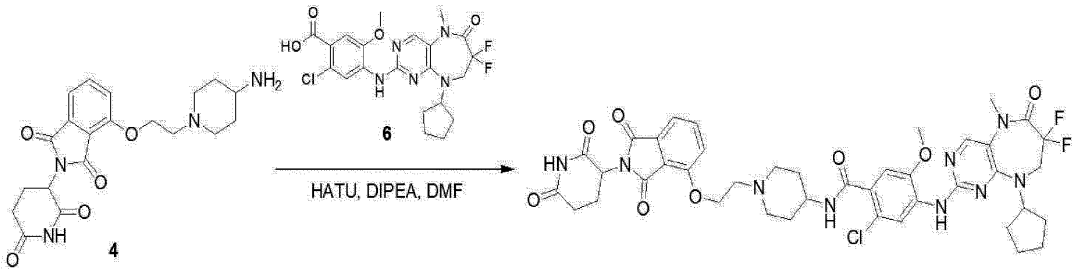
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８３０．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．０８（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８６－７．８０（ｍ、１Ｈ）、７．５７（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１－７．４４（ｍ、３Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．３１（ｍ、２Ｈ）、４．０７－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８２－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．２８（ｍ、３Ｈ）、３．０６－３．０２（ｍ、２Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．８１－２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．２６－２．１９（ｍ、２Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５６（ｍ、６Ｈ）。

【００５９】

実施例６．２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチ

ル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシベンズアミド（化合物６）の合成

【化１３】



Compound 6

化合物６は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

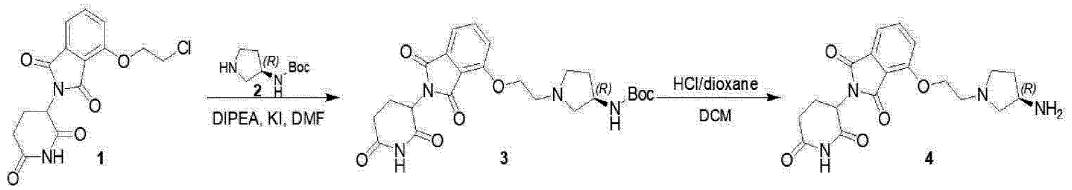
【００６０】

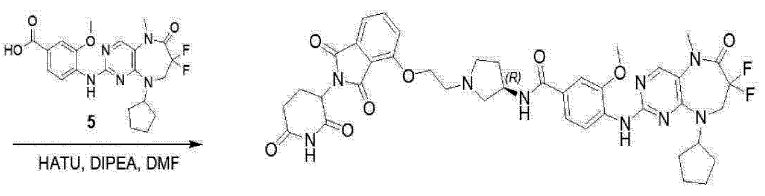
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６３．９、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．８５－７．７９（ｍ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．２７（ｍ、２Ｈ）、４．１３－４．０３（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．８１－２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．２８－２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８４－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．７０－１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．５５－１．４７（ｍ、２Ｈ）。

【００６１】

実施例７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７）の合成

【化１４】





Compound 7

段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（７ｍＬ）中の４－（２－クロロエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピロリジン－３－イルカルバメート（２７６．５６ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）溶液にＫＩ（２４６．４９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５７５．７３ｍｇ、４．４５ｍｍｏｌ、７７５．９２μＬ）を添加した。混合物を５０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（２－クロロエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（１９％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物を逆相ＨＰＬＣ（０．１％ＦＡ条件：カラム：１２０ｇ フラッシュカラム Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿Ｃ$_{18}$ ２０～４０μｍ；流速：８５ｍＬ／分；移動相：ＭｅＣＮ／H_2O；勾配Ｂ％：５～３０％２０分；３０～１００％２５分、Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ：ＴＥＬＥＤＹＮＥ ＩＳＣＯ ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈＲｆ$_{150}$）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２３９．２５μｍｏｌ、１６．１１％収率、９７％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８７．３

【００６２】

段階２．４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１００ｍｇ、２０５．５４μｍｏｌ）、ＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．５ｍＬ）の混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）カルバメートが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９１％）を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８７．２

【００６３】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２３６．４８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１０５．８１ｍｇ、２３６．４８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１３４．８８ｍｇ、３５４．７３μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９１．６９ｍｇ、７０９．４５μｍｏｌ、１２３．５７μＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピロリジン－１－イル）エトキシ）－２－（２，６－ジオキソ

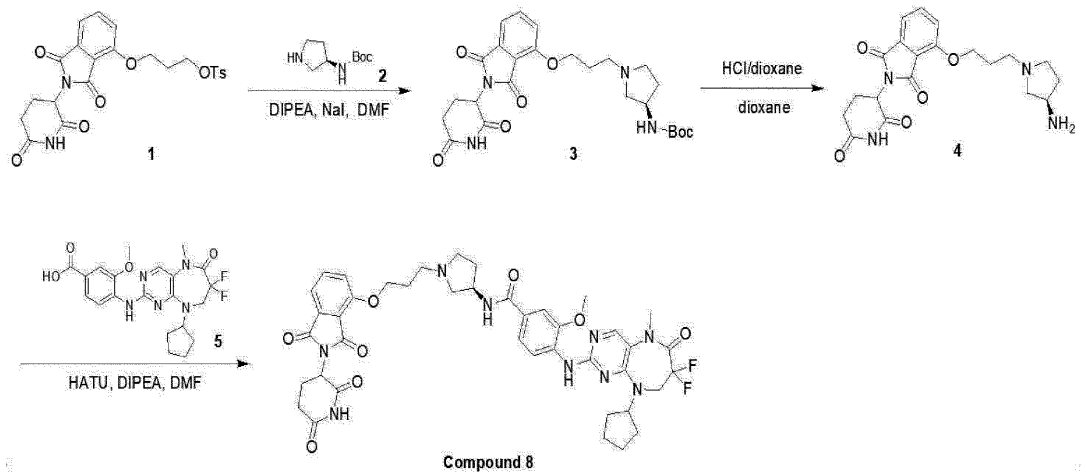
ピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７７％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、メタノール／酢酸エチル＝０／１　ｔｏ　１／１０）によって精製した。それから分取ＨＰＬＣ（中性条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（３３．４ｍｇ、３９．３０μｍｏｌ、１６．６２％収率、９６％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８１６．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．４６（ｍ、４Ｈ）、５．１３－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．０６－３．９８（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、５Ｈ）、２．６６－２．５８（ｍ、３Ｈ）、２．５６－２．５３（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８５－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５６（ｍ、４Ｈ）。

【００６４】

実施例８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８）の合成

【化１５】



化合物８は、実施例７にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【００６５】

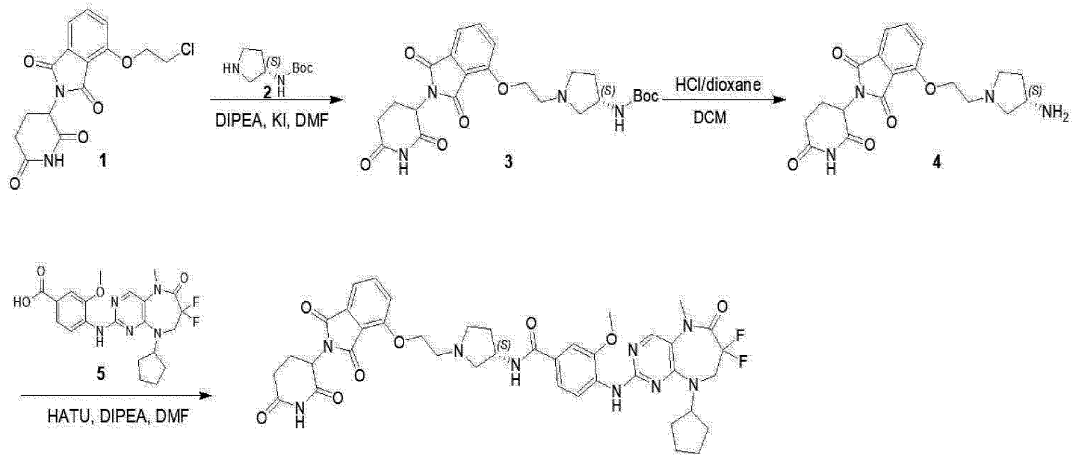
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８３０．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝３．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．４

Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２－７．３８（ｍ、４Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．３０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．７８（ｍ、６Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．２８－２．２５（ｍ、１Ｈ）、２．１３－２．０２（ｍ、２Ｈ）、２．０２－１．８６（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．４８（ｍ、４Ｈ）。

【００６６】

実施例９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物９）の合成

【化１６】



Compound 9

化合物９は、実施例７にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

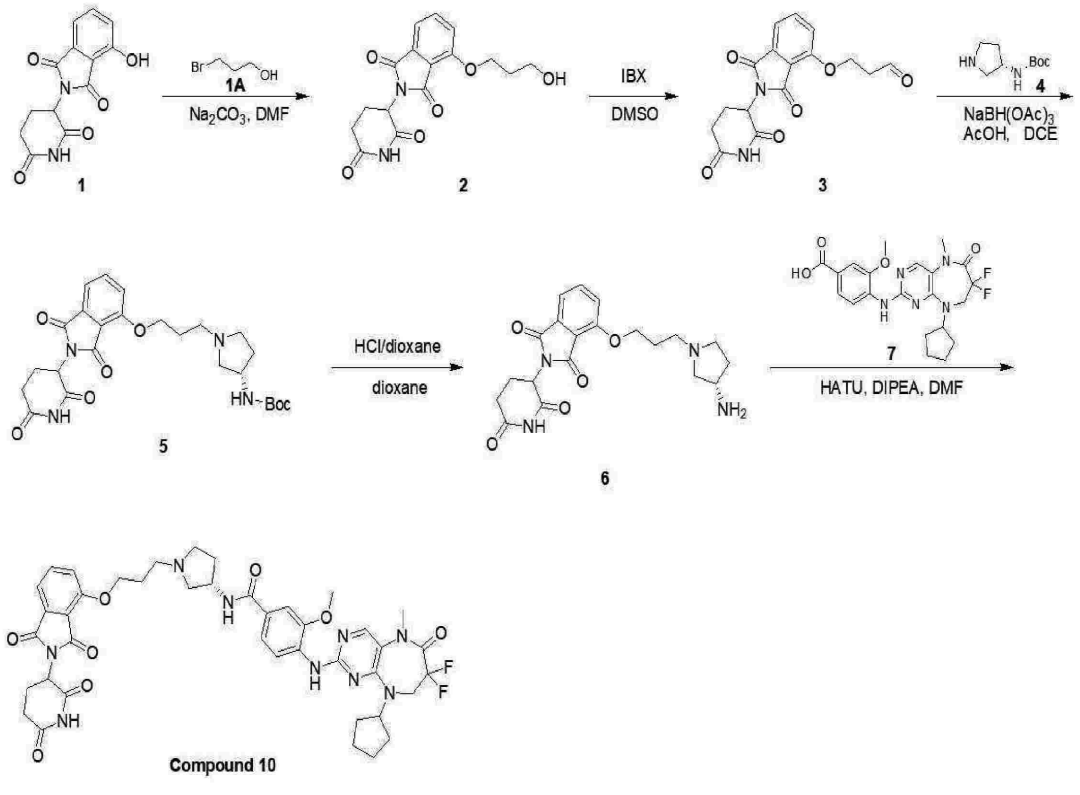
【００６７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８１６．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７－７．４４（ｍ、４Ｈ）、５．１２－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３７－４．３１（ｍ、２Ｈ）、４．０６－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、５Ｈ）、２．６９－２．５８（ｍ、３Ｈ）、２．５７－２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．２１－２．１１（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８４－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５６（ｍ、４Ｈ）。

【００６８】

実施例１０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０）の合成

【化１７】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（１００ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（３ｇ、１０．９４ｍｍｏｌ）および３－ブロモプロパン－１－オール（１．６７ｇ、１２．０３ｍｍｏｌ、１．０９ｍＬ）溶液に炭酸ナトリウム（５．８０ｇ、５４．７０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８２％）を確認した。反応混合物を水（６００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（３０ｍＬ）および酢酸エチル（１０ｍＬ）の混合物で１０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（９１０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、２５．０３％収率）を明るい褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３３．０

【００６９】

段階２．３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロパナール（３）の合成

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（４１０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）溶液にＩＢＸ（８６３．７２ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより微量の出発物質が残っていることと所望の質量の主要なピーク（９５％）が検出されたことを確認した。反応混合物を直接用いた。化合物３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロパナール（４１０ｍｇ）を褐色の液状として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３１．０

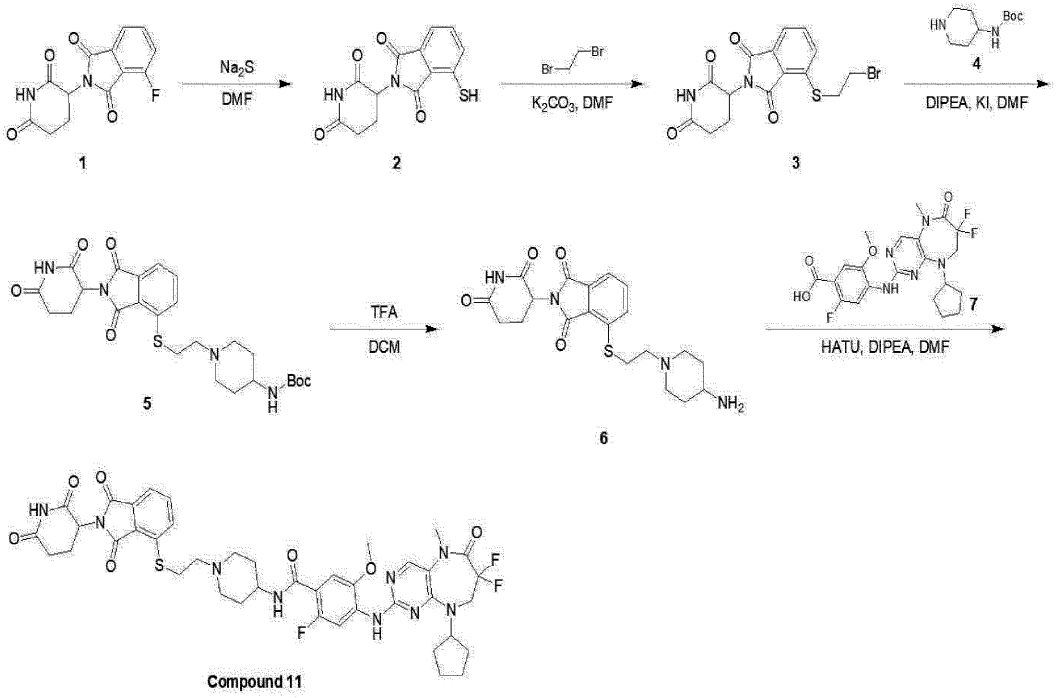
【００７０】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（５）の合成
ＤＣＥ（１２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－ピロリジン－３－イルカルバメート（３４６．８０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）および３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロパナール（４１０ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）溶液に酢酸（７．４５ｍｇ、１２４．１３μｍｏｌ、７．１０μＬ）を添加し、混合物を２５℃で３０分間撹拌し、混合物に$NaBH(OAc)_3$（７８９．２６ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより微量の３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロパナールが残っていることと４０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮ（１０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（２８５ｍｇ、５６９．３８μｍｏｌ、４５．８７％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５０１．２
【００７１】
段階４．４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成
ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、２９９．６７μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと９４％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を４０℃で真空濃縮し、４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を褐色の固体として得て、直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４０１．１
【００７２】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０１．９８ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３８．６５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１８６．８６μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間撹拌し、混合物に４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２４．９８ｍｇ、２８６．０８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費

されたことと５９％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、７分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（２９．３ｍｇ、３４．２５μｍｏｌ、１９．１５％収率、９７％純度）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８３０．３

【００７３】

実施例１１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１）の合成

【化１８】



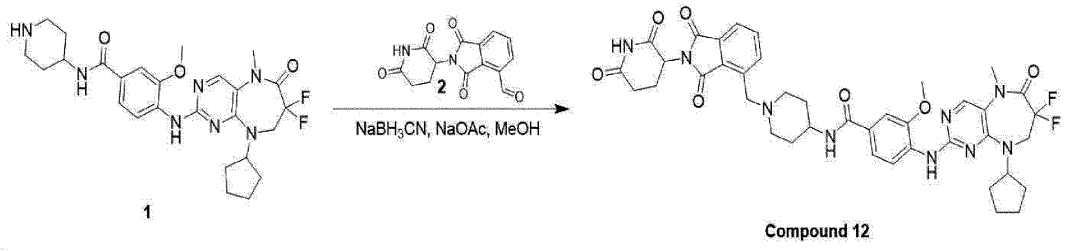
段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メルカプトイソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でNa_2S（１．８４ｇ、２３．５３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。生成された溶液を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物に氷水（１５０ｍＬ）を添加した後、６Ｎ　ＨＣｌ溶液を添加し、ｐＨを３に調整した。混合物の色相が赤色から明るい黄色に変わり、多量の白色の固体が形成された。混合物をろ過した。ろ過ケーキを水（３０ｍＬ×３）で洗浄した後、アセトン（３０ｍＬ×３）で洗浄した。生成された固体を集めて乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メルカプトイソインドリン－１，３－ジオン（４．５ｇ、１５．５０ｍｍｏｌ、８５．６４％収率）を灰色の固体として得た。

【００７４】
段階２．４－（（２－ブロモエチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－メルカプトイソインドリン－１，３－ジオン（１．２ｇ、４．１３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１．１４ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で１，２－ジブロモエタン（１．０１ｇ、５．３７ｍｍｏｌ）を添加した。生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１、R_f＝０．７５）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物を塩水（８０ｍＬ）に注いだ後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝１０～４０％、６０ｍＬ／分）によって精製し、４－（（２－ブロモエチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、２８３．２０μｍｏｌ、６．８５％収率、７５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９９．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、７．８１－７．７８（ｍ、２Ｈ）、７．６８－７．６６（ｍ、１Ｈ）、５．１４－５．０９（ｍ、１Ｈ）、３．７５－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．６７－３．６３（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．５２－２．５１（ｍ、１Ｈ）、２．３３－２．３１（ｍ、１Ｈ）。
【００７５】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（２－ブロモエチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、３７７．６０μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（１１３．４４ｍｇ、５６６．４０μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（１４６．４１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）およびＫＩ（６．２７ｍｇ、３７．７６μｍｏｌ）を添加した。生成された混合物を７０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を塩水（２０ｍＬ）に注いだ後、酢酸エチル（８ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５ｍＬ×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得て、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～７０％、５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２１３．７０μｍｏｌ、５６．５９％収率、９２％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１７．２
【００７６】
段階４．４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２３２．２８μｍｏｌ）およびＴＦＡ（９２４．００ｍｇ、８．１０ｍｍｏｌ）溶液を２５℃で３０分間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１、R_f＝０）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物を濃縮し、４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１７．１

【００７７】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）チオ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、１８８．５０μｍｏｌ、ＴＦＡ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（７８．９６ｍｇ、１６９．６５μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１４６．１７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃でＨＡＴＵ（９３．１７ｍｇ、２４５．０４μｍｏｌ）を添加した。生成された混合物を２５℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（１２ｍＬ）に注いだ後、酢酸エチル（５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～１００％以後、メタノール／酢酸エチル＝２０％、４０ｍＬ／分）以後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）エチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３４ｍｇ、３８．２７μｍｏｌ、２０．３０％収率、９７．２３％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８６４．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１３（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．９１（ｍ、１Ｈ）、７．８１－７．７５（ｍ、２Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３－５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、３Ｈ）、２．９４－２．８８（ｍ、２Ｈ）、２．８８－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．６７－２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．６１－２．５６（ｍ、３Ｈ）、２．１３－２．０３（ｍ、３Ｈ）、２．０３－１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５３（ｍ、４Ｈ）。
【００７８】
実施例１２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２）の合成

【化１９】



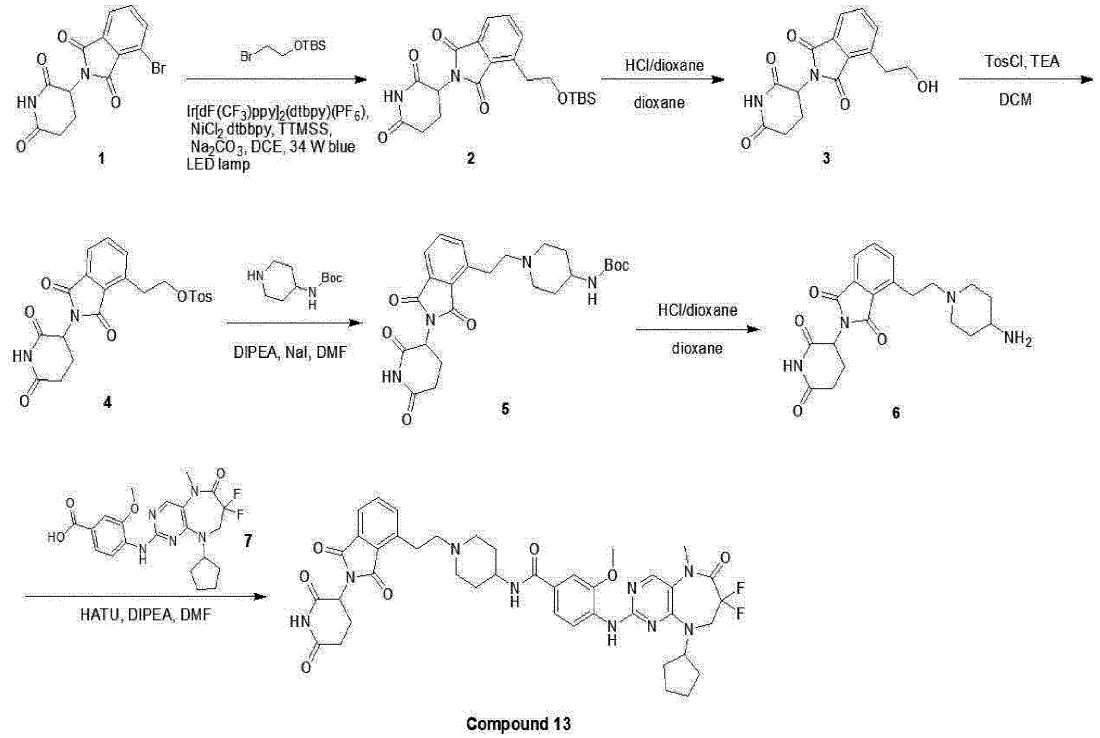
メタノール（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（４０ｍｇ、７０．６７μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＮａＯＡｃ（５．８０ｍｇ、７０．６７μｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－カルバルデヒド（６０ｍｇ、２０９．６１μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で２時間攪拌した。$NaBH_3CN$（１３．３２ｍｇ、２１２．００μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより３５％の所望の質量を確認した。混合物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（６．３ｍｇ、７．１７μｍｏｌ、１０．１４％収率、９１％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８００．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２０－１１．０９（ｍ、１Ｈ）、８．３３－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１７－８．０８（ｍ、１Ｈ）、８．０１－７．７９（ｍ、４Ｈ）、７．５２－７．３９（ｍ、２Ｈ）、５．２６－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０９－４．００（ｍ、２Ｈ）、３．９９－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．９５－３．９１（ｍ、３Ｈ）、３．８８－３．７５（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．３０（ｍ、３Ｈ）、２．９７－２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ、１Ｈ）、２．４５－２．３５（ｍ、３Ｈ）、２．２５－２．１２（ｍ、２Ｈ）、２．１１－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８６－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．５２（ｍ、９Ｈ）。

【００７９】

実施例１３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３）の合成

【化２０】



Compound 13

段階１．４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

撹拌子が取り付けられた１００ｍＬバイアルにＤＣＥ（１０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（９２２．４８ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ）、Ｄｔｂｂｐｙ（５．９０ｍｇ、１４．８３μｍｏｌ）、ＴＴＭＳＳ（７３７．５９ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ、９１５．１３μＬ）、炭酸ナトリウム（６２８．７８ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ）を入れた。バイアルをN_2気体下で密封しておいた。冷却ファンで反応温度を２５℃に維持しながら、１４時間３４　Ｗ　ｂｌｕｅ　ＬＥＤ　ｌａｍｐ（７ｃｍ　ａｗａｙ）で反応物を撹拌し、放射線を照射した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６６％）を確認した。反応混合物を塩水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～７０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@４０ｍＬ／分）によって精製し、４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．１ｇ、２．２７ｍｍｏｌ、７６．５６％収率、８６％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１７．１

【００８０】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ジオキサン（２５ｍＬ）中の４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６５０ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２．５０ｍＬ）を添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４

－（２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（４６０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０３．３

【００８１】

段階３．２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２－ヒドロキシエチル）イソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）溶液にＴｏｓＣｌ（３７８．４２ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（５０２．１３ｍｇ、４．９６ｍｍｏｌ、６９０．６８μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５０％）を確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、水層を酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１５～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠４０ｍＬ）によって精製し、２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４５０ｍｇ、９１６．８２μｍｏｌ、５５．４３％収率、９３％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５６．９

【００８２】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４４０ｍｇ、９６３．９２μｍｏｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（２１２．３６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１２４．５８ｍｇ、９６３．９２μｍｏｌ、１６７．９０μＬ）およびＮａＩ（１４．４５ｍｇ、９６．３９μｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４６％）を確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～７０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠４０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２２０ｍｇ、４０４．０９μｍｏｌ、４１．９２％収率、８９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８５．２

【００８３】

段階５．４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、２０６．３８μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７９％）を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８６ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８５．０

【００８４】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ

－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３）の合成

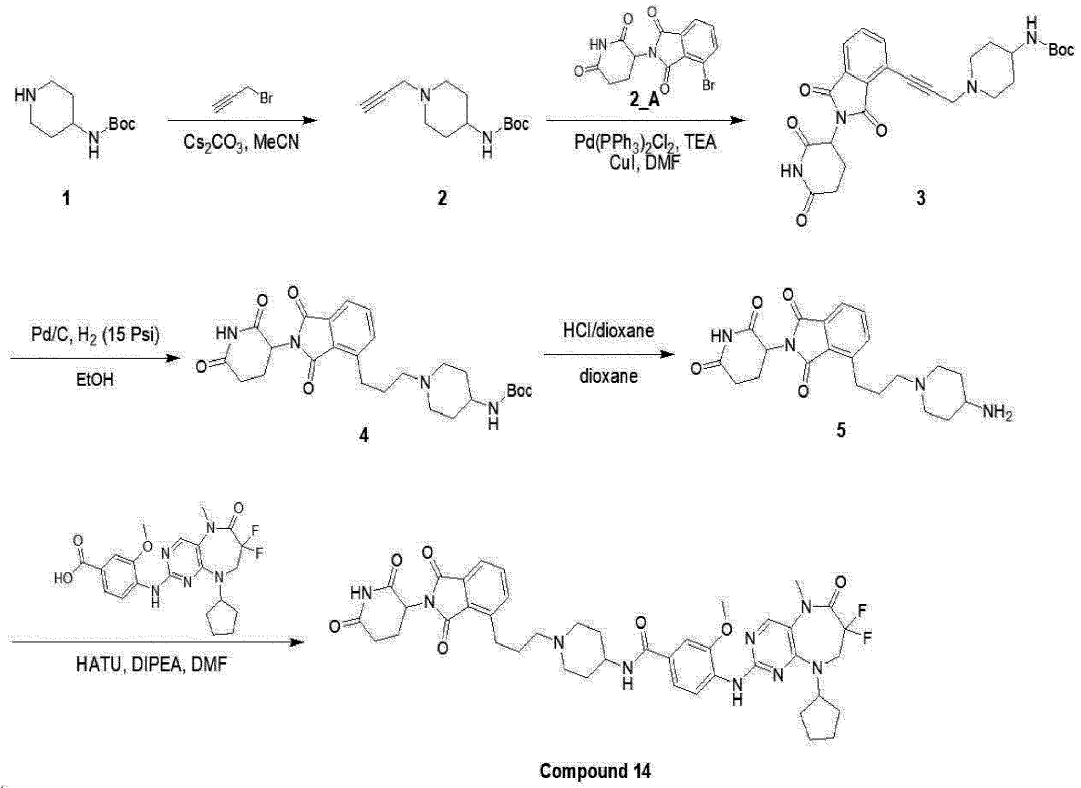
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８５．０５ｍｇ、１９０．０７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０８．４１ｍｇ、２８５．１１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７３．７０ｍｇ、５７０．２２μｍｏｌ、９９．３２μＬ）を添加し、混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）エチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（８０％）を確認した。反応混合物を水（５ｍＬ）で希釈した。有機相を分離し、水層を酢酸エチル（５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１９％～５５％、１２分）およびＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）に次いで分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ ３－１００ Ｃ１８ Ｕｌｔｒａ １５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～３５％、１０分）によって精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（６４．１ｍｇ、７７．１９μｍｏｌ、４０．６１％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８１４．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１３（ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．８１－７．７２（ｍ、３Ｈ）、７．５３－７．４４（ｍ、２Ｈ）、５．１８－５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８４－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．２１（ｍ、２Ｈ）、３．００－２．９４（ｍ、２Ｈ）、２．９１－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、４Ｈ）、２．１３－２．０２（ｍ、３Ｈ）、１．９９－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、６Ｈ）

【００８５】

実施例１４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４）の合成

【化２１】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２）の合成

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（２ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）溶液にCs_2CO_3（６．５１ｇ、１９．９７ｍｍｏｌ）および３－ブロモプロパ－１－イン（１．４８ｇ、９．９９ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ、８０％純度）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（１００％酢酸エチル）により新たなスポットを$KMnO_4$を用いて確認した。混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@２０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．４ｇ、５．８７ｍｍｏｌ、５８．８２％収率）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２３９．３

【００８６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２９６．６３μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（１－（プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８４．８３ｍｇ、３５５．９５μｍｏｌ）溶液に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２０．８２ｍｇ、２９．６６μｍｏｌ）、ＣｕＩ（５．６５ｍｇ、２９．６６μｍｏｌ）およびＴＥＡ（３００．１５ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ、４１２．８６μＬ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を水（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１００％酢酸エチル／

石油エーテル勾配@３５ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２５２．３６μｍｏｌ、８５．０８％収率、９６％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９５．０

【００８７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

エタノール（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロプ－２－イン－１－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２６２．８７μｍｏｌ）溶液にN_2下、Ｐｄ／Ｃ（１．３０ｇ、１０％純度）を添加した後、混合物にH_2（５２９．９０μｇ、２６２．８７μｍｏｌ）をバブリングし、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認し、混合物をろ過し、真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９９．０

【００８８】

段階４．４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２４０．６９μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を真空濃縮し、４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、２２５．８７μｍｏｌ、９３．８４％収率）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３９９．０

【００８９】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１４．７２ｍｇ、３０１．７２μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（７７．９９ｍｇ、６０３．４４μｍｏｌ、１０５．１１μＬ）を添加した後、２５℃で０．５時間撹拌し、４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８７．４８ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１０％メタノール／ＤＣＭ@３０ｍＬ／分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、８

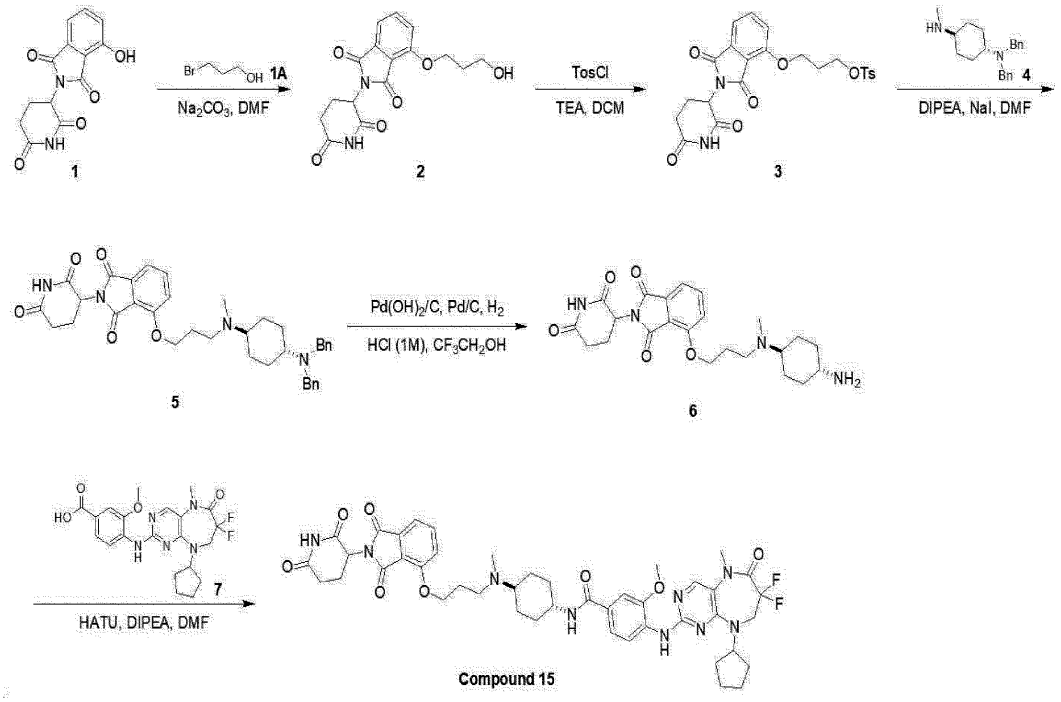
分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．８ｍｇ、９．２０μｍｏｌ、４．５７％収率、９７．６％純度）を白色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８２８．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３（ｓ、１　Ｈ）、８．２４－８．３０（ｍ、２　Ｈ）、８．１１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．５８　Ｈｚ、１　Ｈ）、７．９６（ｓ、１　Ｈ）、７．７１－７．８２（ｍ、３　Ｈ）、７．４６－７．５２（ｍ、２　Ｈ）、５．１４（ｄｄ、Ｊ＝１２．９０、５．４４　Ｈｚ、１　Ｈ）、４．７７（ｔ、Ｊ＝８．０７　Ｈｚ、１　Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１２　Ｈｚ、２　Ｈ）、３．９４（ｓ、３　Ｈ）、３．７２－３．８１（ｍ、１　Ｈ）、３．４２（ｓ、３　Ｈ）、３．０４－３．０９（ｍ、２　Ｈ）、２．８５－２．９３（ｍ、３　Ｈ）、２．６２－２．７０（ｍ、２　Ｈ）、２．３２－２．３７（ｍ、２　Ｈ）、２．０３－２．１１（ｍ、１　Ｈ）、１．９５（ｔ、Ｊ＝１０．５８　Ｈｚ、４　Ｈ）、１．６９－１．８４（ｍ、６　Ｈ）、１．５４－１．６６（ｍ、６　Ｈ）。

【００９０】

実施例１５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５）の合成

【化２２】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（１３０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（５ｇ、１８．２３ｍｍｏｌ）および３－ブロモプロパン－１－オール（２．７９ｇ、２０．０６ｍｍｏｌ、１．８１ｍＬ）溶液に炭酸ナトリウム（９．６６ｇ、９１．１６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌

した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（６０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を塩水（６００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４００ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を真空濃縮し、溶媒を除去し、生成された混合物を塩水（３００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（２５ｍＬ）および酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物で１０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（２．３ｇ、６．９２ｍｍｏｌ、３７．９６％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３３．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．８１（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６（ｔ、Ｊ＝５．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｔ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．６０（ｑ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８５（ｍ、２Ｈ）。

【００９１】

段階２．３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（３）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－ヒドロキシプロポキシ）イソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１．２２ｇ、１２．０４ｍｍｏｌ、１．６８ｍＬ）およびＴｏｓＣｌ（１．１５ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより１７％の出発物質が残っていることと６５％の所望の質量を確認した。生成された混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、Ｅｌｕｅｎｔ　ｏｆ　ｆｒｏｍ　２５～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　１０～１７％メタノール／酢酸エチル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製した。溶出物を真空濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（４９０ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、３３．４７％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８７．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ、Ｊ＝７．５、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、２Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、２．１２－１．９５（ｍ、３Ｈ）。

【００９２】

段階３．４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（５）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（２４５ｍｇ、５０３．６０μｍｏｌ）および（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（３１０．６８ｍｇ

、１．０１ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（２６０．３４ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、３５０．８７μＬ）およびＮａＩ（７．５５ｍｇ、５０．３６μｍｏｌ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。生成された混合物を水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝５：１）によって精製し、４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（１９５ｍｇ、３１３．１３μｍｏｌ、６２．１８％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６２３．２

【００９３】

段階４．４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（６）の合成

CF_3CH_2OH（３０ｍＬ）中の４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（１８５．００ｍｇ、２９７．０７μｍｏｌ）溶液にＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）、ＨＣｌ（１　Ｍ　ｉｎ　H_2O、２９７．０７μＬ）およびＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加し、混合物を脱気し、H_2で３回パージし、懸濁液をH_2気体（１５ｐｓｉ）下、５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをCF_3CH_2OH（５０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝５：１）によって精製し、４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（１８０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４３．１

【００９４】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５）の合成

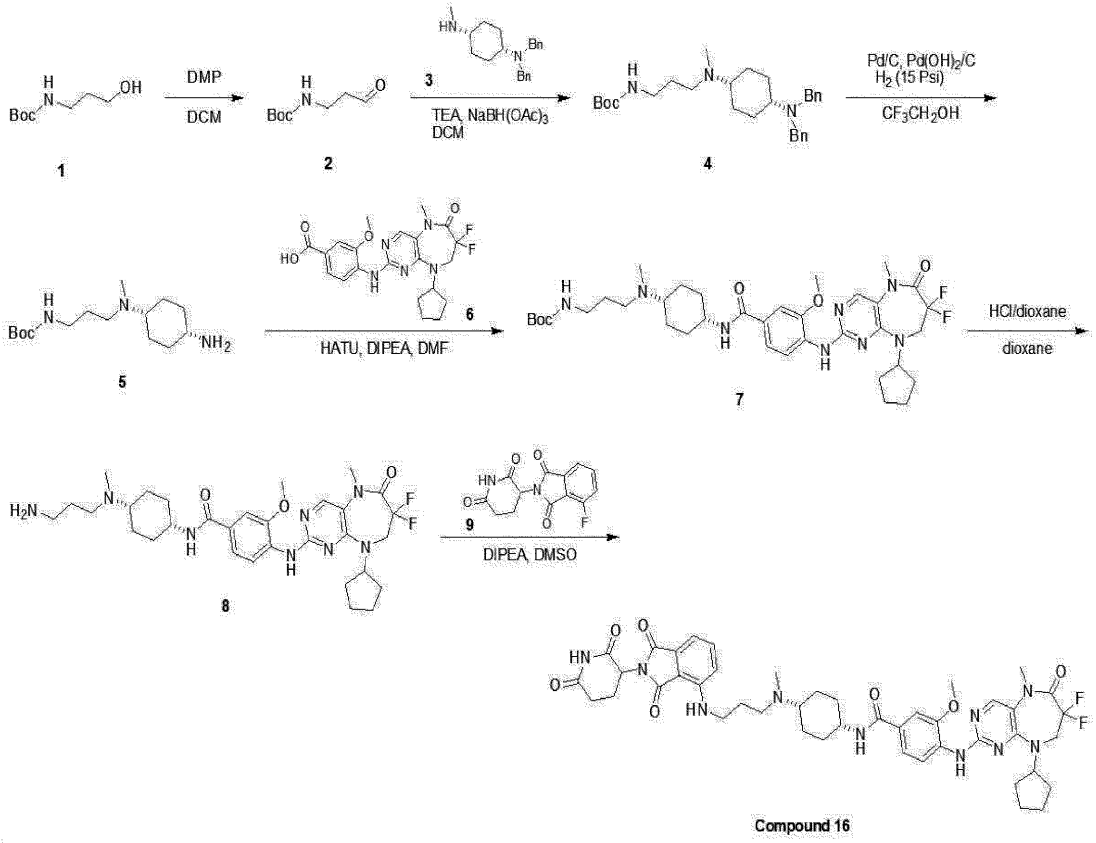
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１０５ｍｇ、２３４．６７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１６．００ｍｇ、３０５．０７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５１．６５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、２０４．３８μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間撹拌した。混合物に４－（３－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１７９．８４ｍｇ、３７５．４７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、７分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、８分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、７分）に

よって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）プロピル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（７．４ｍｇ、８．３２μｍｏｌ、３．５４％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７２．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．０６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．８７－７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．６１－７．３８（ｍ、４Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５８（ｍ、４Ｈ）、２．４５－２．３５（ｍ、１Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．９１－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．７５－１．６４（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．４８－１．２６（ｍ、４Ｈ）。

【００９５】

実施例１６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６）の合成

【化２３】



化合物１６は、実施例１５にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

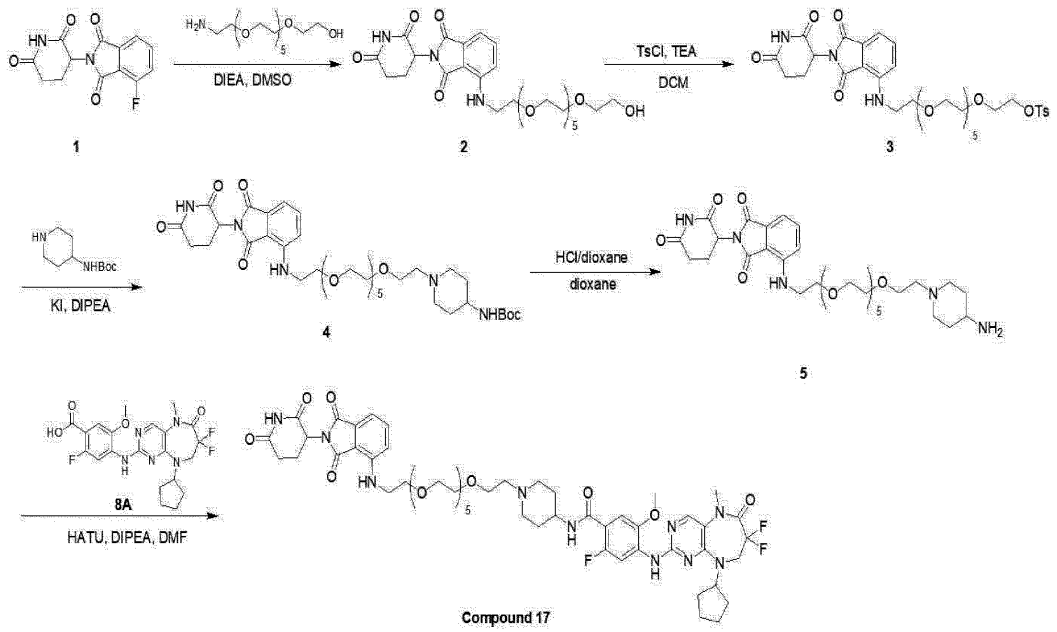
【００９６】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７１．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０２－７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．６３－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．５２－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．１０－３．９８（ｍ、２Ｈ）、３．９８－３．８８（ｍ、４Ｈ）、３．３５－３．３１（ｍ、５Ｈ）、２．９３－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．０４－１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８７－１．６７（ｍ、８Ｈ）、１．６５－１．４３（ｍ、８Ｈ）。

【００９７】

実施例１７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２０－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２，１５，１８－ヘキサオキサイコシル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７）の合成

【化２４】



化合物１７は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【００９８】

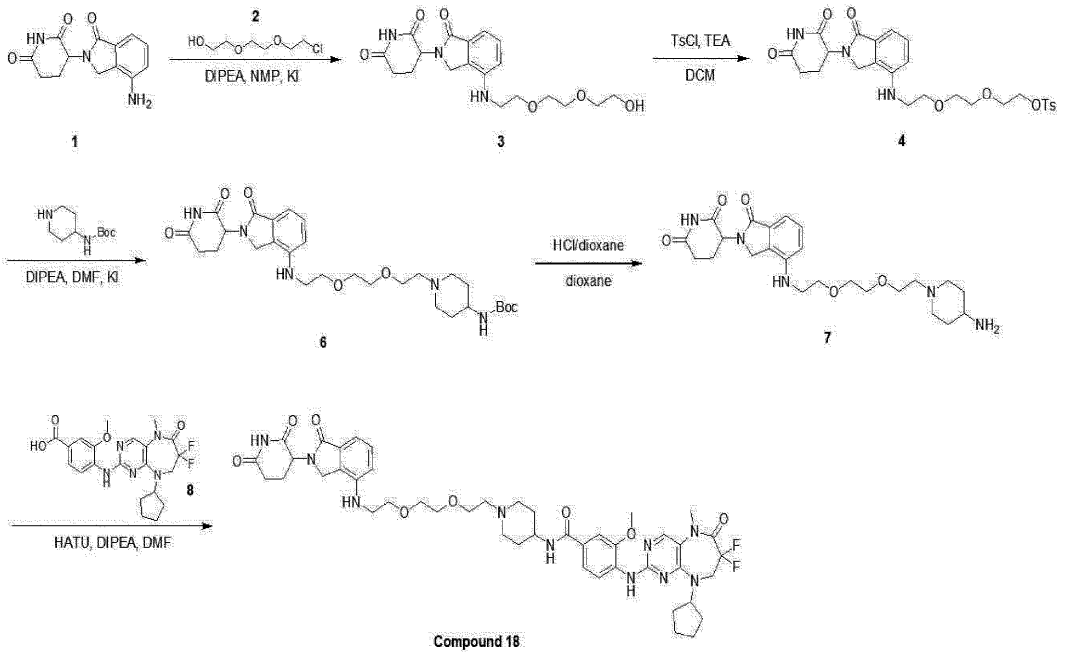
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１１１１．９、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．９１－７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．６２－７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６０（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．１３－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７８－３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．６４－３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５７－３．４４（ｍ、２４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４８－２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．１０－１．９０（ｍ、５Ｈ）、１．８１－１．６８（

ｍ、４Ｈ）、１．６７－１．４８（ｍ、６Ｈ）。

【００９９】

実施例１８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１８）の合成

【化２５】



化合物１８は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

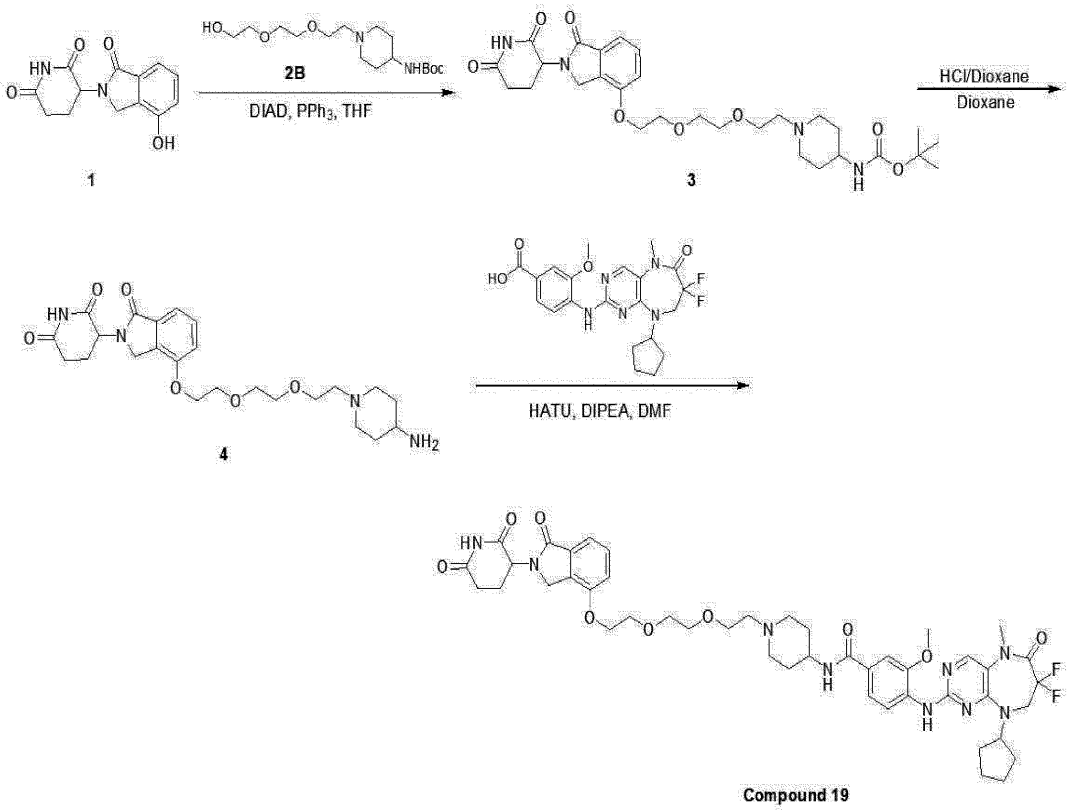
【０１００】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０３．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０１（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２６（ｍ、２Ｈ）、８．１５－８．０５（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．５２－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６０（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１５－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．２７－４．０１（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７８－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．６１（ｔ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５８－３．４９（ｍ、７Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８６（ｍ、３Ｈ）、２．６５－２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．４６－２．４２（ｍ、２Ｈ）、２．３４－２．２９（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．９４（ｍ、５Ｈ）、１．８３－１．６５（ｍ、４Ｈ）、１．６４－１．５０（ｍ、６Ｈ）。

【０１０１】

実施例１９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１９）の合成

【化２６】



化合物１９は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

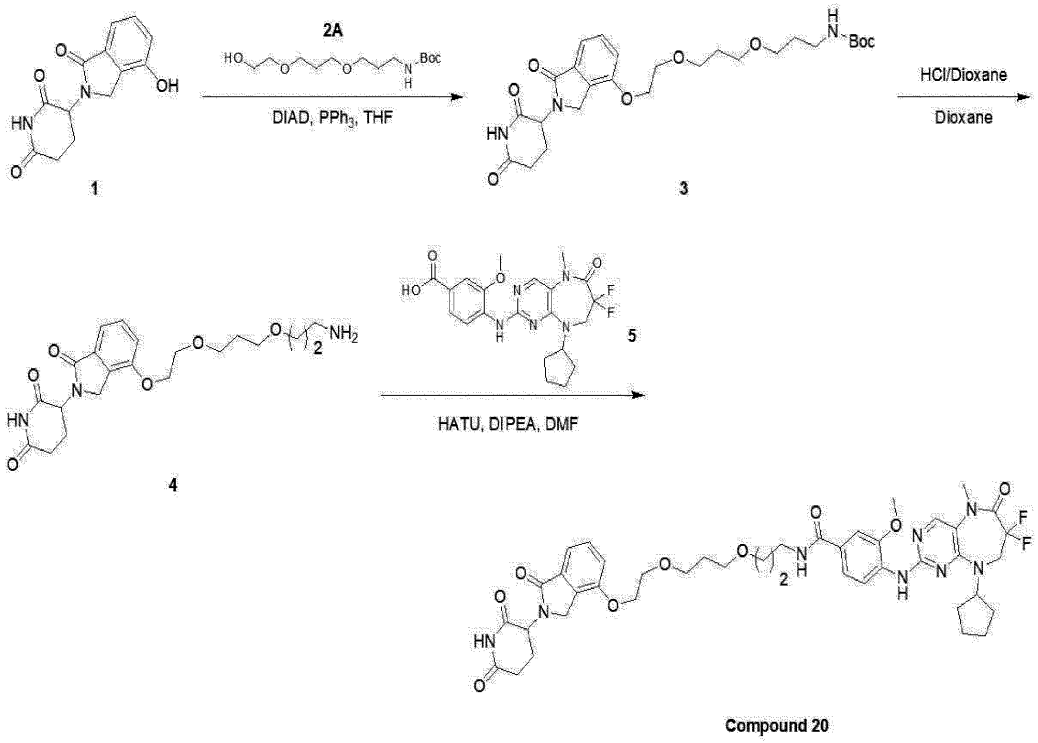
【０１０２】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０４．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５－１０．９１（ｍ、１Ｈ）、１０．９７（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１５－８．０７（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．５５－７．４４（ｍ、３Ｈ）、７．３９－７．２５（ｍ、２Ｈ）、５．１５－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．４１－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２９－４．２０（ｍ、３Ｈ）、４．０９－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８２－３．７０（ｍ、３Ｈ）、３．６５－３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５７－３．４９（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、３Ｈ）、２．９６－２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．６０－２．５６（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．４３（ｍ、３Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、５Ｈ）、１．７９－１．６７（ｍ、４Ｈ）、１．６７－１．５２（ｍ、６Ｈ）。

【０１０３】

実施例２０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（３－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エトキシ）プロポキシ）プロピル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２０）の合成

【化２７】



化合物２０は、実施例１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

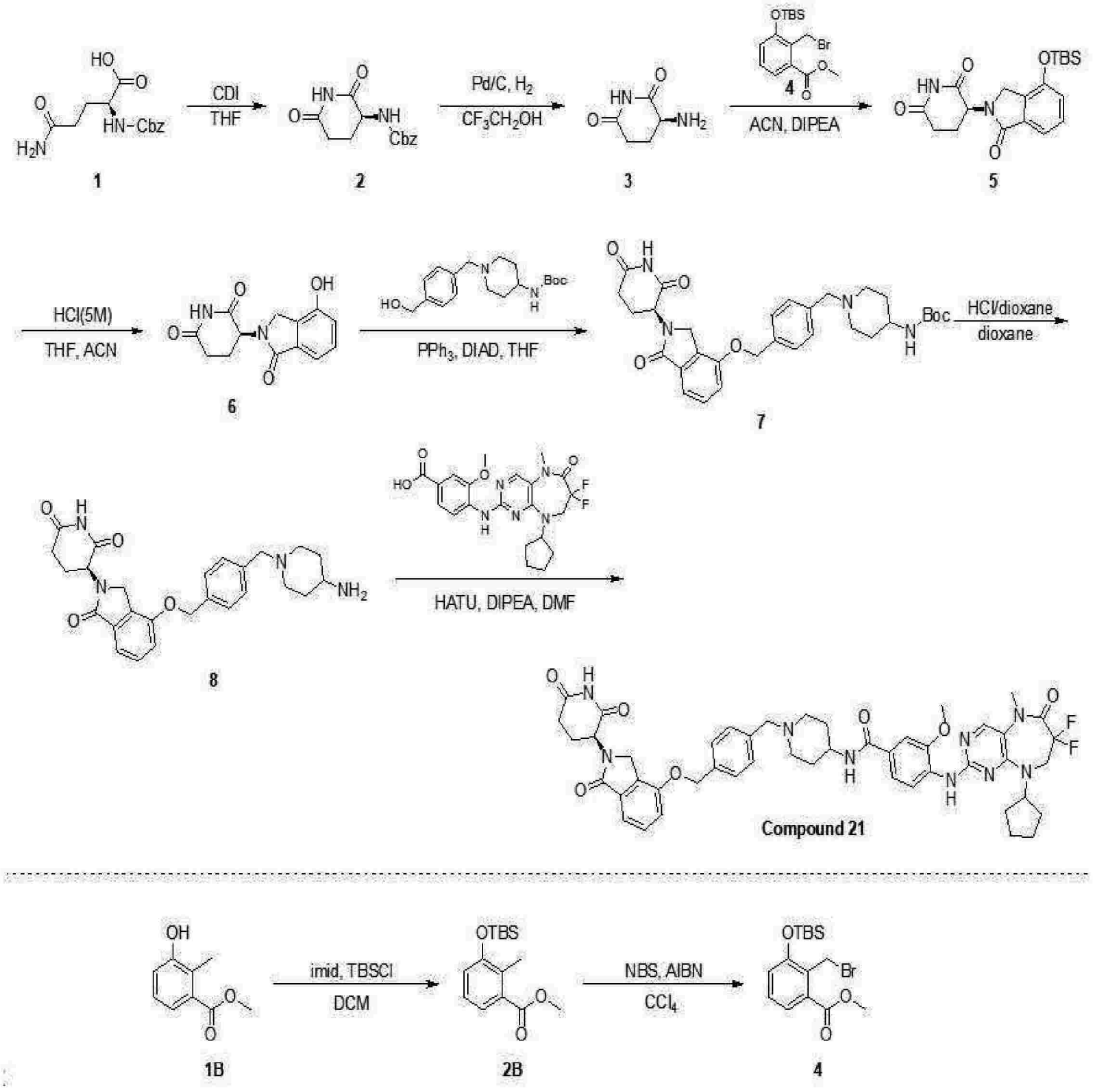
【０１０４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４９．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９４（ｓ、１Ｈ）、８．３９－８．３１（ｍ、１Ｈ）、８．３０－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．５５－７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．３６－７．２１（ｍ、２Ｈ）、５．１６－５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４１－４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．２８－４．２０（ｍ、３Ｈ）、４．１２－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７６－３．６９（ｍ、２Ｈ）、３．５２（ｔ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４５－３．３７（ｍ、６Ｈ）、３．３２－３．３１（ｍ、３Ｈ）、２．９６－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５６（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．４１（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８０－１．６８（ｍ、６Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ、４Ｈ）。

【０１０５】

実施例２１．（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１）の合成

【化２８】



段階１．（Ｓ）－ベンジル(２，６－ジオキソピペリジン-3-イル）カルバメート（２）の合成

ＴＨＦ（４００ｍＬ）中の（Ｓ）－５－アミノ－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）－５－オキソペンタン酸（２４ｇ、８５．６３ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＣＤＩ（２０ｇ、１２３．３４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物は、N_2気体下、７０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を濃縮し、$CHCl_3$（５００ｍＬ）で希釈した。混合物を塩水９００ｍＬ（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。粗生成物を２５℃で３０分間ＭＴＢＥ（３００ｍＬ）で粉砕し、ろ過した後、ろ過ケーキを減圧乾燥し、（Ｓ）－ベンジル(２，６－ジオキソピペリジン-3-イル）カルバメート（１６．５ｇ、６２．９１ｍｍｏｌ、７３．４７％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６３．２

【０１０６】

段階２．（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（３）の合成

CF_3CH_2OH（２００ｍＬ）中の（Ｓ）－ベンジル（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバメート（５ｇ、１９．０６ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、１０％純度）を添加した後、混合物をH_2気体（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（２．４ｇ、１８．７３ｍｍｏｌ、９８．２５％収率）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１２９．２

【０１０７】
段階３．メチル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルベンゾエート（２Ｂ）の合成
ＤＣＭ（１２０ｍＬ）中のメチル３－ヒドロキシ－２－メチルベンゾエート（６ｇ、３６．１１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）溶液に２５℃でイミダゾール（２．４６ｇ、３６．１１ｍｍｏｌ）およびＴＢＳＣｌ（９ｇ、５９．７１ｍｍｏｌ、７．３２ｍＬ）を添加した。混合物をN_2気体下、２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た後、H_2O（８０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル３００ｍＬ（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％酢酸エチル：石油エーテル勾配、６０ｍＬ／分）によって精製し、メチル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルベンゾエート（１０ｇ、３５．６６ｍｍｏｌ、９８．７６％収率）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８１．２
【０１０８】
段階４．メチル２－（ブロモメチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ベンゾエート（４）の合成
CCl_4（１５ｍＬ）中のメチル３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチルベンゾエート（４ｇ、１４．２６ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＮＢＳ（２．８０ｇ、１５．７３ｍｍｏｌ）およびＡＩＢＮ（２４０．００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物にNa_2SO_3（ｓａｔ．ａｑ、４０ｍＬ）を添加し、ＤＣＭ（４０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％酢酸エチル：石油エーテル勾配、６０ｍＬ／分）によって精製し、メチル２－（ブロモメチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ベンゾエート（５ｇ、１３．９１ｍｍｏｌ、９７．５５％収率）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３５９．１
【０１０９】
段階５．（Ｓ）－３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５）の合成
ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（６００ｍｇ、４．６８ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（２．２３ｇ、１７．２２ｍｍｏｌ、３．０ｍＬ）およびメチル２－（ブロモメチル）－３－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ベンゾエート（１．８６ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、９０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の７５％ピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物を減圧濃縮した。H_2O（１０ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。その後、これをろ過した後、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ×２）で洗浄し 減圧乾燥し、（Ｓ）－３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．１ｇ、粗製）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７５．２
ＳＦＣにより２つのピーク（４９．６％：５０．３％）が観察され、生成物は、ラセミ化の可能性がある。
【０１１０】
段階６．（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）およびＣＨ$_3$ＣＮ（５ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＨＣｌ（５Ｍ、１０．００ｍＬ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮後、凍結乾燥し、（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３４０ｍｇ、粗製）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６１．２

【０１１１】

段階７．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（７）の合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＰＰｈ$_3$（９０７．０６ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ヒドロキシメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４２０ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（１．２３ｇ、６．０９ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の８％ピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６００ｍｇ、粗製）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６３．４

【０１１２】

段階８．（Ｓ）－３－（４－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２．００ｍＬ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の１３％ピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣にＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で洗浄し、水層を凍結乾燥後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～３３％、７分；カラム温度：３０℃）によって精製し、凍結乾燥し、（Ｓ）－３－（４－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１９０ｍｇ、３２９．５４μｍｏｌ、３０．９０％収率、ＴＦＡ）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６３．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１０．９８（ｓ、１Ｈ）、８．１８－８．０５（ｍ、３Ｈ）、７．６６－７．５５（ｍ、２Ｈ）、７．５４－７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．３７－７．３１（ｍ、２Ｈ）、５．３０（ｓ、２Ｈ）、５．１６－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．４９－４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．３３－４．１７（ｍ、３Ｈ）、３．２９－３．１５（ｍ、２Ｈ）、３．０８－２．８６（ｍ、３Ｈ）、２．６５－２．５６（ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．３９（ｍ、１Ｈ）、２．１５－１．９６（ｍ、４Ｈ）、１．７９－１．６６（ｍ、２Ｈ）。

【０１１３】

段階９．（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジ

アゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１３４．１０μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（１２０．００ｍｇ、３１５．６０μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１４８．４０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、２００μＬ）および（Ｓ）－３－（４－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１３８．７５μｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加した。混合物をN_2気体下、２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の４５％ピークが検出されたことと出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物にH_2O（１０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～５６％、７分；カラム温度：３０℃）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４６％～７６％、９分；カラム温度：３０℃）によって再精製した後、凍結乾燥し、（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２８．１ｍｇ、２９．９３μｍｏｌ、２２．３２％収率、９５％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９２．４

ＳＦＣにより２つのピーク（４５．６％：５４．４％）が観察され、生成物は、ラセミ化の可能性がある。

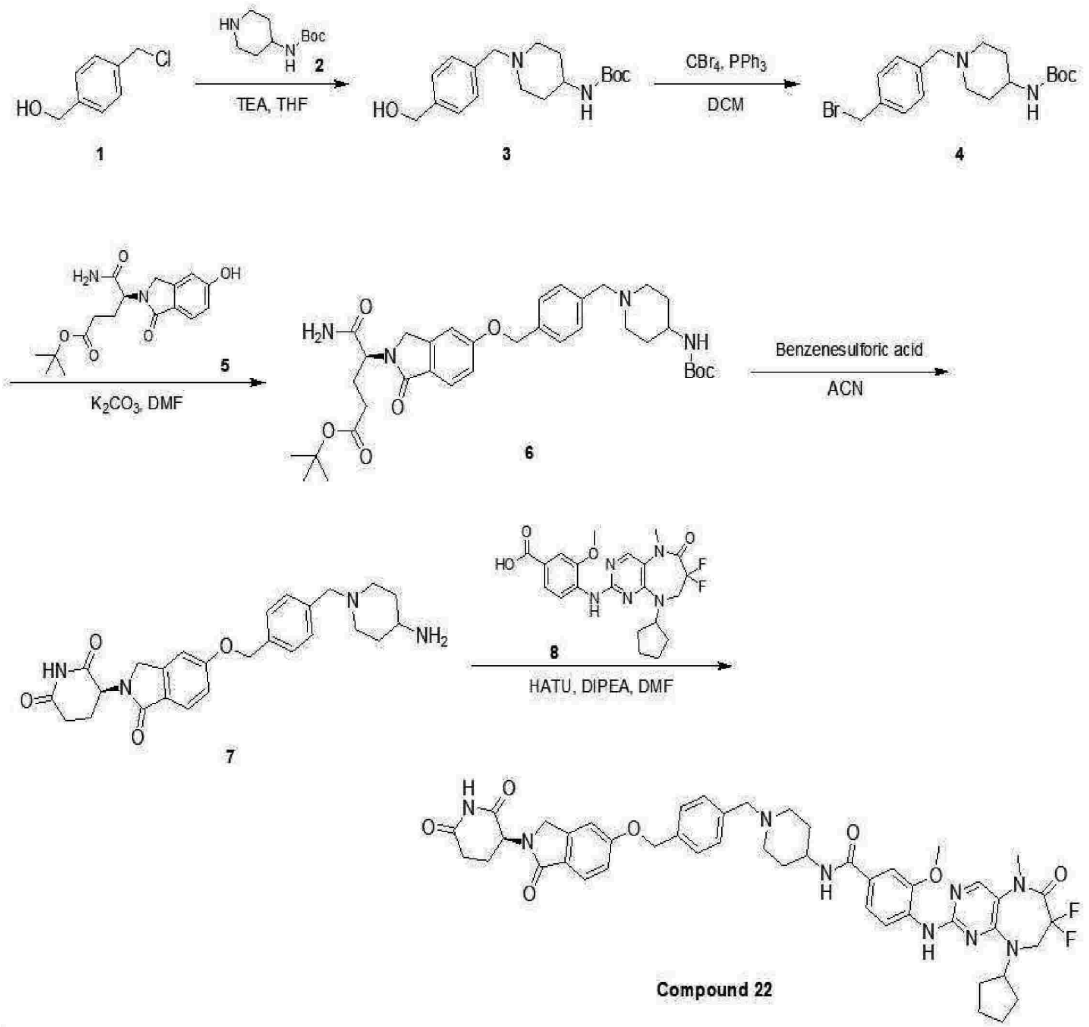
【０１１４】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９７（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１５－８．０８（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５２－７．４２（ｍ、５Ｈ）、７．３７－７．３０（ｍ、４Ｈ）、５．２４（ｓ、２Ｈ）、５．１５－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３１－４．２０（ｍ、１Ｈ）、４．０８－４．００（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８４－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．４９（ｓ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．０９－１．９１（ｍ、６Ｈ）、１．８４－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６６－１．５１（ｍ、７Ｈ）。

【０１１５】

実施例２２．（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２２）の合成

【化２９】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ヒドロキシメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の（４－（クロロメチル）フェニル）メタノール（２ｇ、１２．７７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（２．５６ｇ、１２．７７ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．５８ｇ、２５．５４ｍｍｏｌ、３．５６ｍＬ）の混合物を２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５８％）を確認した。反応物を真空濃縮し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液５０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ヒドロキシメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２．３６ｇ、７．３７ｍｍｏｌ、５７．６７％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２１．２

【０１１６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ブロモメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ヒドロキシメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）溶液にＰＰｈ$_{3}$（６１３．９２ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）およびＣＢｒ$_{4}$（７７６．２２ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（３０％）を確認した。生成された混合物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラ

ム、溶離液８～１９％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ブロモメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２８５ｍｇ、７４３．５０μｍｏｌ、４７．６５％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８３．０

【０１１７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－（５－（（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（６）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－（５－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（２５０ｍｇ、７４７．６８μｍｏｌ）およびK_2CO_3（２０６．６７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）溶液にＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（ブロモメチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２８５ｍｇ、７４３．５０μｍｏｌ）溶液を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより１５％のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－（５－ヒドロキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエートが残っていることと４５％の所望の質量を確認した。反応混合物をH_2O（８０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、酢酸エチル：メタノール＝１０：１）後、分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、酢酸エチル）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－（５－（（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（１４５ｍｇ、２２７．７１μｍｏｌ、３０．４６％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６３７．２

【０１１８】

段階４．（Ｓ）－３－（５－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７）の合成

ＡＣＮ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－（５－（（４－（（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－５－オキソペンタノエート（１１０ｍｇ、１７２．７５μｍｏｌ）溶液にベンゼンスルホン酸（５４．６５ｍｇ、３４５．４９μｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４５％）を確認した。反応混合物を３５℃で真空濃縮し、（Ｓ）－３－（５－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８５ｍｇ）を褐色の固体として得て、次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４６３．１

【０１１９】

段階５．（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２２）の合成

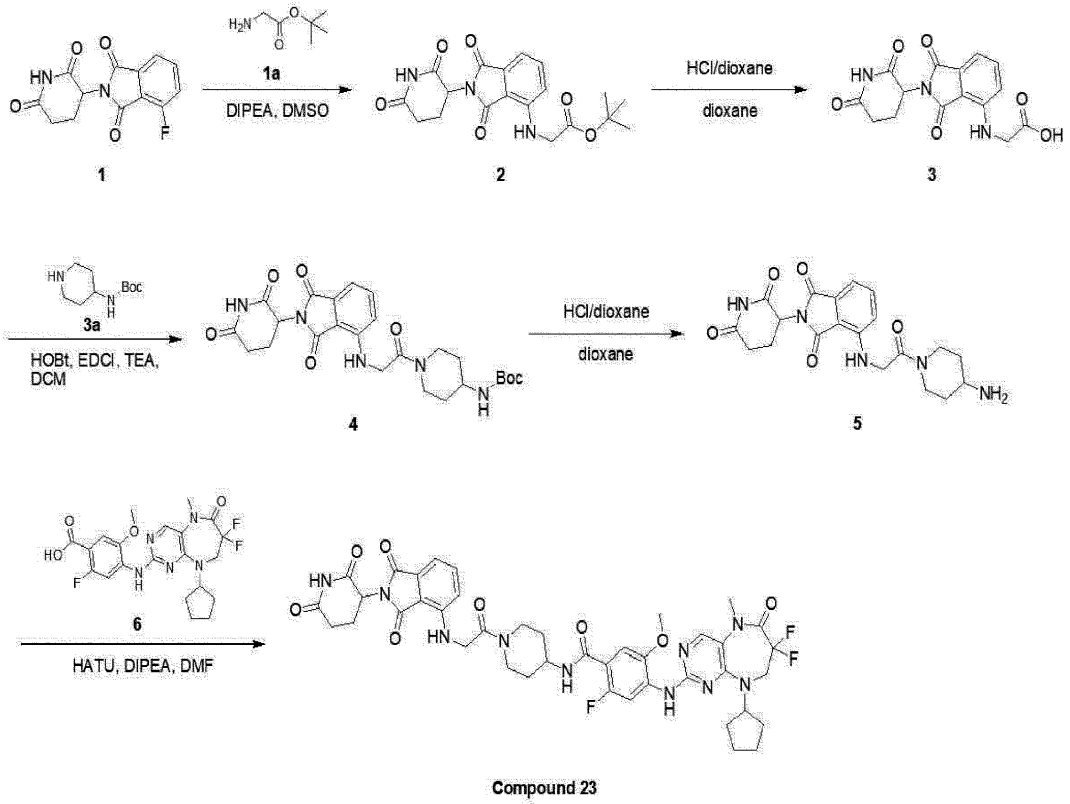
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０１．９８ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３８．６５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１８６．８６μＬ）を添加し、混合物を１５℃で１０分間撹拌した後、（Ｓ）－３－（５－（（４－（（４－アミノピペリジン－１－イ

ル）メチル）ベンジル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８２．７０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１５℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３８％）を確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～５３％、７分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ Ｃ１８ １５０＊２５＊１０μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、１０分）によって精製した。不純物が混ざった生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～４４％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）メチル）ベンジル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．９ｍｇ、８．６８μｍｏｌ、４．８５％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９２．３ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９７（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４５－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、２Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝１．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄｄ、Ｊ＝２．１、８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９（ｓ、２Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．０、１３．３ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．２２（ｍ、２Ｈ）、４．０４（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１４．１ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．４９（ｓ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９８－２．７６（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５７（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．３４（ｍ、３Ｈ）、２．１０－１．９７（ｍ、３Ｈ）、１．９７－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．６６（ｍ、４Ｈ）、１．６２－１．５６（ｍ、４Ｈ）。

【０１２０】

実施例２３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２３）の合成

【化３０】



Compound 23

段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシネート（２）の合成

ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（６ｇ、２１．７２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルグリシネート（３．４２ｇ、２６．０６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（５．６１ｇ、４３．４４ｍｍｏｌ、７．５７ｍＬ）溶液を９０℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオンの質量ピーク（２３％）および所望の質量ピーク（４３％）を確認した。さらにｔｅｒｔ－ブチルグリシネート（１．７１ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）を２５℃で反応混合物に添加した。生成された混合物を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４８％）を確認した。混合物を水（１５０ｍＬ）に注いだ後、酢酸エチル（３０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシネート（１．８ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ－５６）$^{+}$＝３３２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．２４（ｓ、１Ｈ）、７．５１（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９９－４．８８（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、２Ｈ）、２．９７－２．６３（ｍ、３Ｈ）、２．１８－２．０８（ｍ、１Ｈ）、１．５０（ｓ、９Ｈ）。

【０１２１】

段階２．（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシン（３）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシネート（１．８ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシン（１．５ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３２．０

【０１２２】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシン（５００ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（２４４．７３ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（３４７．２０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（４５８．１７ｍｇ、４．５３ｍｍｏｌ、６３０．２２μＬ）溶液に２５℃でｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（３９２．９６ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６９％）を確認した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×４）で希釈し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠７０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．６ｇ、１．０９ｍｍｏｌ、７１．９９％収率、９３％純度）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ－５６）$^{+}$＝４５８．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．２８－８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．５０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７９（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５－４．４９（ｍ、２Ｈ）、４．０３（ｓ、２Ｈ）、３．７９－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．２６－３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．７３（ｍ、４Ｈ）、２．１８－２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．９９（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）。

【０１２３】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．６ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１４．０

【０１２４】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン

－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２３）の合成

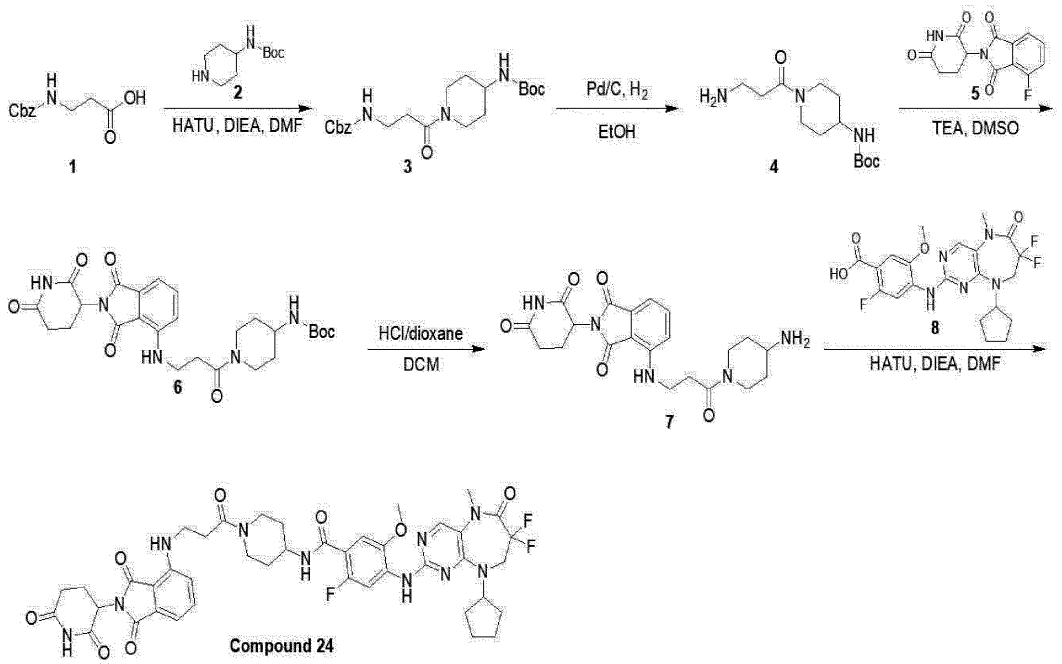
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１２８．９１μｍｏｌ、１ｅｑ）溶液にＨＡＴＵ（７３．５３ｍｇ、１９３．３７μｍｏｌ、１．５ｅｑ）およびＤＩＰＥＡ（４９．９８ｍｇ、３８６．７４μｍｏｌ、６７．３６μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１０分間攪拌した。混合物に４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（５８．００ｍｇ、１２８．９１μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加した。混合物を３０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００×２５ｍｍ×４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～６８％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、分）によって再精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）グリシル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１８ｍｇ、２０．０７μｍｏｌ、１５．５７％収率、９６％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８６１．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．３３－１０．８０（ｍ、１Ｈ）、８．３３－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０９－７．９８（ｍ、２Ｈ）、７．６１（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６－７．０３（ｍ、３Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．０２（ｍ、６Ｈ）、３．９８－３．８６（ｍ、４Ｈ）、３．３３－３．３２（ｍ、３Ｈ）、３．２０（ｔ、Ｊ＝１１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．８４（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．４１（ｍ、８Ｈ）。

【０１２５】

実施例２４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２４）の合成

【化３１】



段階１．ベンジル（３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（７ｍＬ）中の３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）プロパン酸（０．５ｇ、２．２４ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（４４８．６０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１．２８ｇ、３．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（８６８．４７ｍｇ、６．７２ｍｍｏｌ、１．１７ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６８％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　１／１）によって精製し、ベンジル（３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（８００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ、８７．２０％収率、９９％純度）を黒褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０６．２

【０１２６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

エタノール（１０ｍＬ）中のベンジル（３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）カルバメート（０．８ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、１０％純度）を添加した。混合物を２５℃でH_2気体（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７３％）を確認した。反応混合物をろ過した後、ろ過ケーキをエタノール（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４８０ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、６５．４５％収率、７３％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７２．２

【０１２７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノプロパノイル）ピペリジ

ン－４－イル）カルバメート（４５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（５０３．４２ｍｇ、４．９８ｍｍｏｌ、６９２．４６μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４５８．０７ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～４４％のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－アミノプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメートが残っていることと所望の質量ピーク（～３７％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　０／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメートを得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^{+}$＝４７２．０

【０１２８】

段階４．４－（（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１８９．５５μｍｏｌ）、ＨＣｌ／ジオキサン（２Ｍ、１ｍＬ）の混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２８．１

【０１２９】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２４）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２３３．９４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１０８．８８ｍｇ、２３３．９４μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１３３．４３ｍｇ、３５０．９２μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９０．７１ｍｇ、７０１．８３μｍｏｌ、１２２．２５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（６０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ：ＡＣＳＷＨ－ＧＸ－Ｋ；カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｇｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；溶離液Ａ：０．２２５％H_2O中のギ酸、溶離液Ｂ：アセトニトリル；勾配：７分、４２～７２％Ｂ；ｆｌｏｗ　２５ｍＬ／分；温度：常温；検出器：ＵＶ２２０／２５４ｎｍ）によって精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル

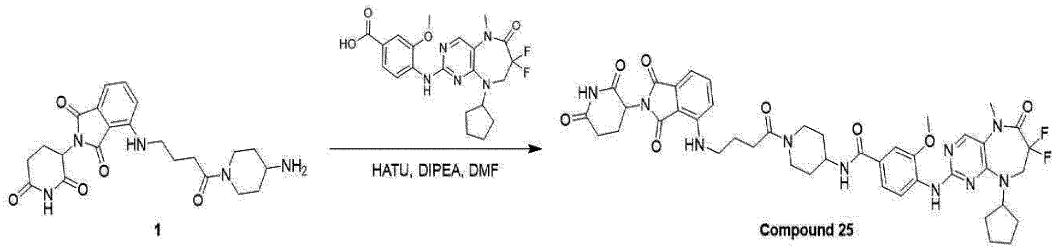
－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（４０．６ｍｇ、４５．４８μｍｏｌ、１９．４４％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７５．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．９７－７．９５（ｍ、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｄｄ、Ｊ＝７．１、８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０－６．７５（ｍ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．３１（ｍ、１Ｈ）、４．０９－４．０５（ｍ、２Ｈ）、４．０４－３．９８（ｍ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．５６－３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．１３（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．７４（ｍ、２Ｈ）、２．７０－２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８９－１．８１（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０１３０】

実施例２５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２５）の合成

【化３２】



化合物２５は、実施例２４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

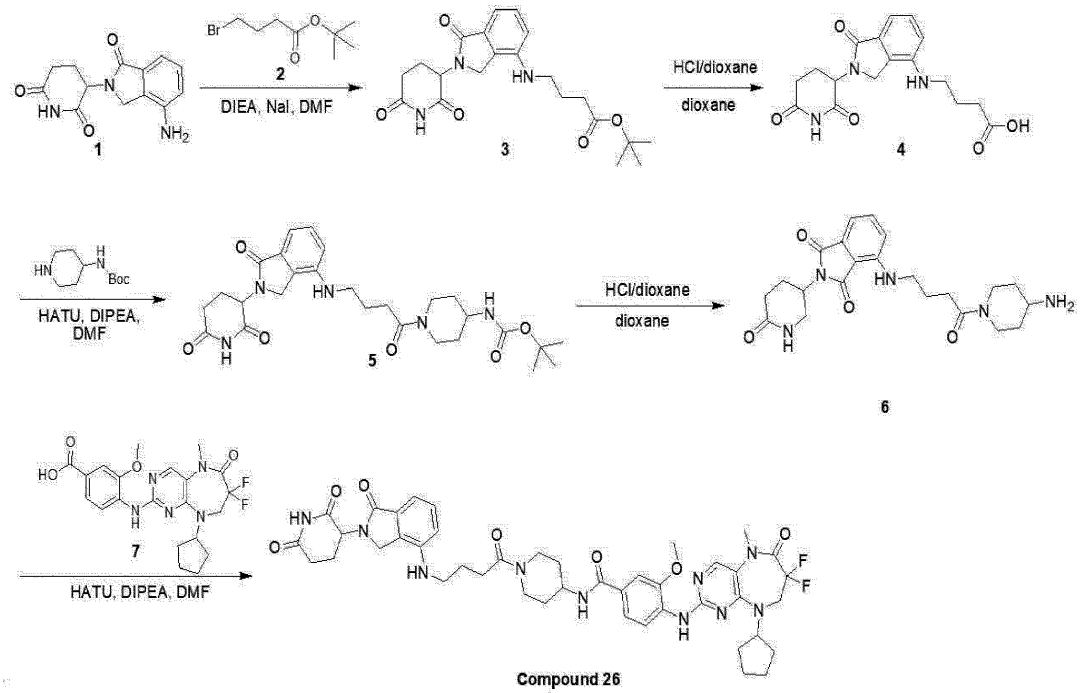
【０１３１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７１．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．３０－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１９－８．０９（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｔ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．０８－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．９１－３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．２８（ｍ、５Ｈ）、３．１８－３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．４５－２．４０（ｍ、３Ｈ）、２．０６－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．９１（ｍ、２Ｈ）、１．８６－１．７７（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．４９－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０１３２】

実施例２６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２６）の合成

【化３３】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノエート（３）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１ｇ、３．８６ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモブタノエート（１．０３ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（９９７．０１ｍｇ、７．７１ｍｍｏｌ、１．３４ｍＬ）およびＮａＩ（５７．８２ｍｇ、３８５．７１μｍｏｌ）を添加した後、１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物に水（１００ｍＬ）を注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノエート（３９０ｍｇ、０．６８９ｍｍｏｌ、１７．８８％収率、７１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０２．２

【０１３３】

段階２．４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（４）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノエート（３９０ｍｇ、９７１．４７μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を濃縮し、４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（３５０ｍｇ、０．９１７ｍｍｏｌ、

９４．３６％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３４６．０
【０１３４】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（１５０ｍｇ、３９２．８７μｍｏｌ　ＨＣｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（７８．６８ｍｇ、３９２．８７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（２２４．０７ｍｇ、５８９．３０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２０３．１０ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ、２７３．７２μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物にＦＡを添加し、ｐＨ＝７に調整し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ$_{18}$　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～５６％、１０分）によって精製し、溶出物を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２２９．１５μｍｏｌ、５８．３３％収率、９３％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２８．２
【０１３５】
段階４．４－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（６－オキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成
ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２４６．３９μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を濃縮し、４－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（６－オキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．１ｇ、２３３．９２μｍｏｌ、９４．９４％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２８．２
【０１３６】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２６）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（６－オキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６０ｍｇ、１２９．３２μｍｏｌ、ＨＣｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５７．８６ｍｇ、１２９．３２μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７３．７６ｍｇ、１９３．９８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６６．８６ｍｇ、５１７．２９μｍｏｌ、９０．１０μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物に水（２０ｍＬ）を注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、２分）によって精製し、分取ＴＬＣ（酢酸エチル／メタノール＝１０／１）によって再精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メ

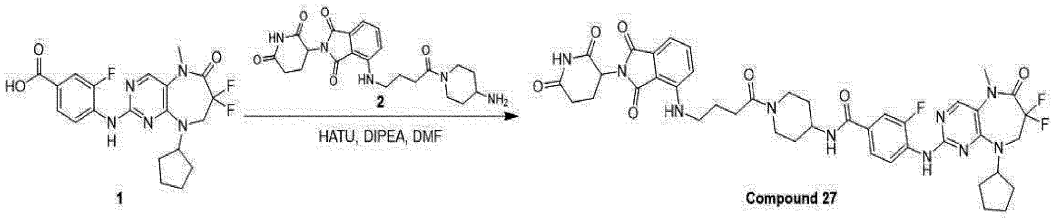
チル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（１５ｍｇ、１５．５８μｍｏｌ、１２．０５％収率、８９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５７．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．００（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．４９－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５－６．９０（ｍ、１Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｔ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４１（ｄ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７－４．１９（ｍ、１Ｈ）、４．１６－４．１０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．３　Ｈｚ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３１－３．２９（ｍ、３Ｈ）、３．２０－３．０９（ｍ、２Ｈ）、２．９８－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．７１－２．５８（ｍ、２Ｈ）、２．４５－２．４０（ｍ、４Ｈ）、２．３５－２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．０６－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．８９－１．７８（ｍ、４Ｈ）、１．７３－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０１３７】

実施例２７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－フルオロベンズアミド（化合物２７）の合成

【化３４】



化合物２７は、実施例２６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

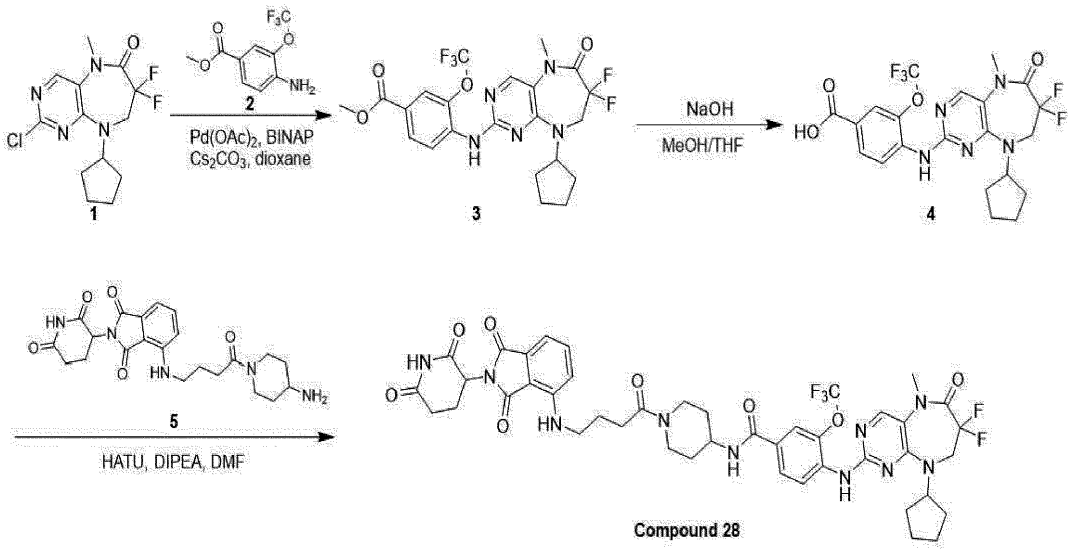
【０１３８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５９．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２１－１０．９３（ｍ、１Ｈ）、９．０９（ｓ、１Ｈ）、８．２６－８．１９（ｍ、２Ｈ）、８．００（ｔ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４－７．６４（ｍ、２Ｈ）、７．６２－７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７３－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．３８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、３Ｈ）、３．８９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、５Ｈ）、３．１１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９５－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７５（ｍ、６Ｈ）、１．７２－１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．３２（ｍ、６Ｈ）。

【０１３９】

実施例２８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物２８）の合成

【化３５】



段階１．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（３）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２００ｍｇ、６３１．４５μｍｏｌ）およびメチル４－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（１７８．１９ｍｇ、７５７．７３μｍｏｌ）溶液にＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（１４．１８ｍｇ、６３．１４μｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（３９．３２ｍｇ、６３．１４μｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（６１７．２１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）をＮ$_2$気体下、２０℃で添加し、生成された混合物をＮ$_2$気体下、１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６５％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（３１６ｍｇ、５８８．５５μｍｏｌ、９３．２１％収率、９６％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１６．１

【０１４０】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（４）の合成

ＴＨＦ（６ｍＬ）およびメタノール（６ｍＬ）中のメチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（３１６ｍｇ、６１３．０８μｍｏｌ）溶液にＮａＯＨ（２Ｍ、３ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３５％）を確認した。反

応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、ＨＣｌ（１２　Ｎ）を添加し、ｐＨ＜３に調整した。懸濁液を真空濃縮した。粗生成物を混合溶媒（ＭＴＢＥ／酢酸エチル（４ｍＬ／４ｍＬ））で２０℃で０．５時間粉砕し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（２５６ｍｇ、５００．３５μｍｏｌ、８１．６１％収率、９８％純度）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５０２．２

【０１４１】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物２８）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（８０ｍｇ、１５９．５５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６６．７３ｍｇ、１７５．５１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４１．２４ｍｇ、３１９．１０μｍｏｌ、５５．５８μＬ）を添加し、２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７７．４８ｍｇ、１７５．５１μｍｏｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（４１．２４ｍｇ、３１９．１０μｍｏｌ、５５．５８μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３１％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（１４．２ｍｇ、１４．４３μｍｏｌ、９．０５％収率、９４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２５．０

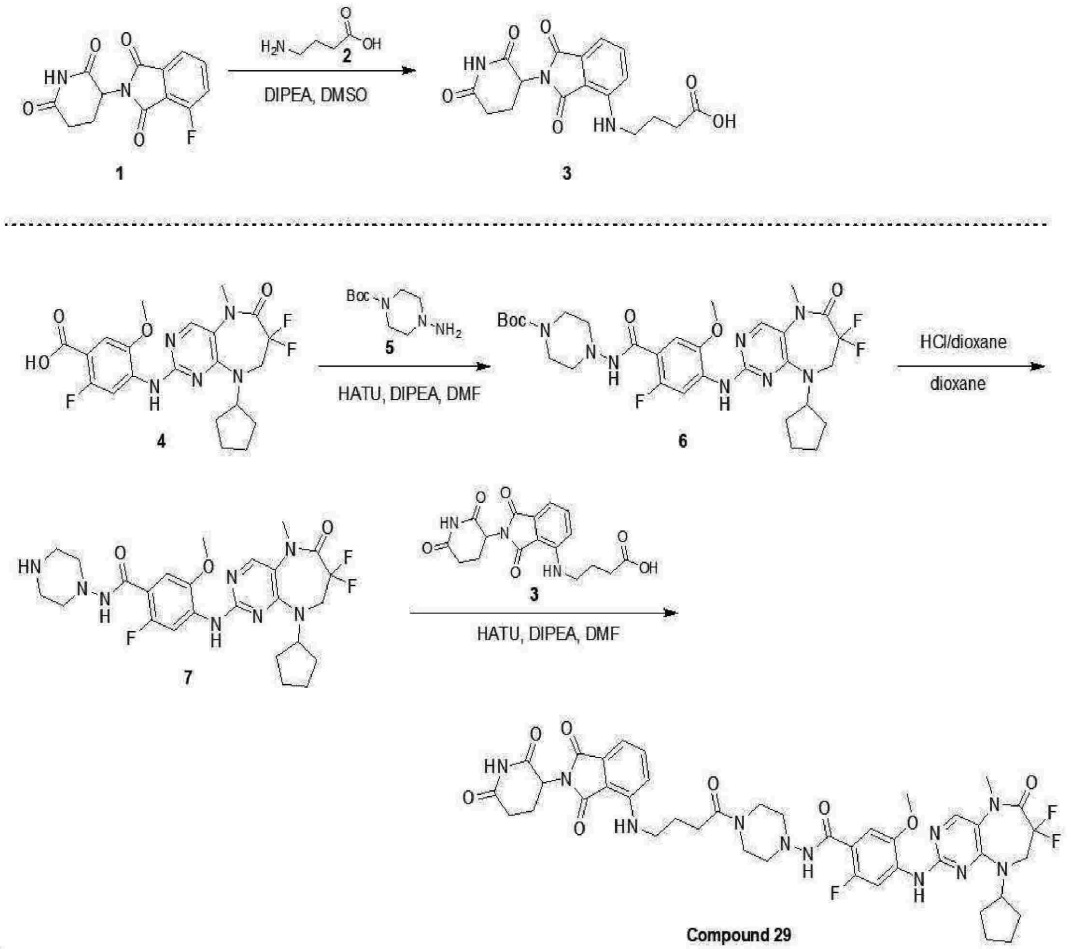
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２２－１０．９５（ｍ、１Ｈ）、９．０１（ｓ、１Ｈ）、８．３４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝９．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９－７．８１（ｍ、２Ｈ）、７．６０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７３－４．６２（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８－３．９８（ｍ、３Ｈ）、３．８９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３４－３．３０（ｍ、５Ｈ）、３．１６－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．８９－１．７７（ｍ、６Ｈ）、１．７２－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．４５（ｍ、５Ｈ）、１．４２－１．３２（ｍ、１Ｈ）。

【０１４２】

実施例２９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼ

ピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２９）の合成

【化３６】



段階１．４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（３）の合成

ＤＭＳＯ（７ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、３．６２ｍｍｏｌ、１ｅｑ）および４－アミノブタン酸（４８５．３２ｍｇ、４．７１ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＥＡ（２．３４ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ、３．１５ｍＬ）を添加した。混合物を１２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を逆相カラム（ＴＦＡ条件）（３３０ｇ フラッシュカラム、Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿Ｃ１８ ２０～４０μｍ；１２０ Ａ、４０％１０分；％６０分@１００ｍＬ／分）によって精製し（純度の異なる２つのバッチの生成物）４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（４８０ｍｇ、６０１．１１μｍｏｌ、１６．６０％収率、４５％純度）および（４１０ｍｇ、３５３．７１μｍｏｌ、９．７７％収率、３１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６０．１

【０１４３】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（６）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル

－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１５０ｍｇ、３２２．２９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１８３．８１ｍｇ、４８３．４３μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１６６．６１ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、２２４．５５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１５分間攪拌した。混合物にｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（７７．８４ｍｇ、３８６．７４μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２５～７５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、２４６．６６μｍｏｌ、７６．５３％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６４９．２

【０１４４】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（７）の合成

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、２４６．６６μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（１８０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５４９．２

【０１４５】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２９）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタン酸（１７０ｍｇ、４７３．１０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（２６９．８３ｍｇ、７０９．６５μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３０５．７２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、４１２．０３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１５分間攪拌した。混合物に４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（１６６．０６ｍｇ、２８３．８６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。生成された混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１

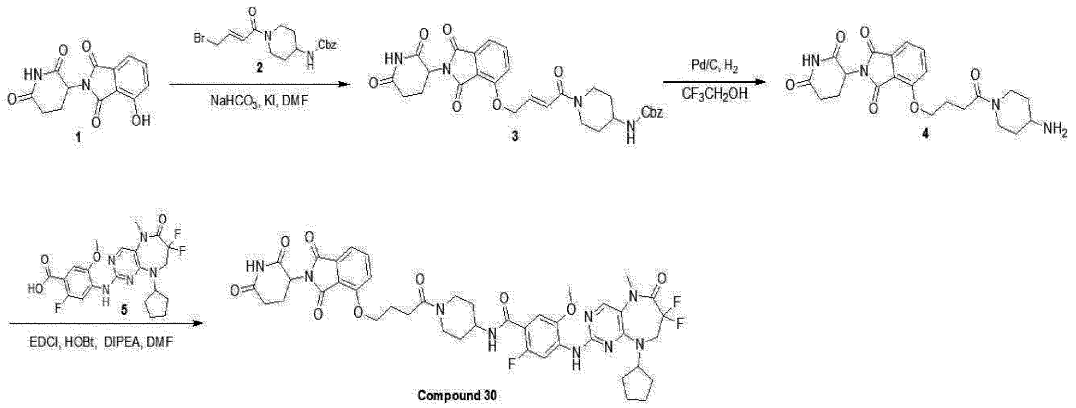
０分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）によって精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１６．３ｍｇ、１７．９５μｍｏｌ、３．７９％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９０．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、９．２３（ｓ、１Ｈ）、８．４１－８．１９（ｍ、２Ｈ）、８．１２－７．９５（ｍ、１Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８－７．０９（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６８（ｔ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０８（ｔ、Ｊ＝１３．８　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．７０－３．４３（ｍ、４Ｈ）、２．９８－２．７３（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５０（ｍ、７Ｈ）、２．４１－２．３５（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８６－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．５２－１．３８（ｍ、４Ｈ）。

【０１４６】

実施例３０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３０）の合成

【化３７】



段階１．ベンジル（Ｅ）－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、７２９．３２μｍｏｌ）およびベンジル（Ｅ）－（１－（４－ブロモブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２７８．０６ｍｇ、７２９．３２μｍｏｌ）溶液に炭酸水素ナトリウム（３６７．６１ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、１７０．１９μＬ）およびＫＩ（１２１．０７ｍｇ、７２９．３２μｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１０時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４７％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣

をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝４／１　ｔｏ　３／１）によって精製し、ベンジル（Ｅ）－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２００ｍｇ、３４４．６０μｍｏｌ、４７．２５％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５７５．１

【０１４７】

段階２．４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

CF_3CH_2OH（６ｍＬ）中のベンジル（Ｅ）－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２９０ｍｇ、５０４．７２μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１０％、５０ｍｇ）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２５℃のH_2（１５ｐｓｉ）下で１０時間攪拌した。ＬＣＭＳによりベンジル（Ｅ）－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタ－２－エノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメートが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８８％）を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２１０ｍｇ、粗製）を緑色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４３．３

【０１４８】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３０）の合成

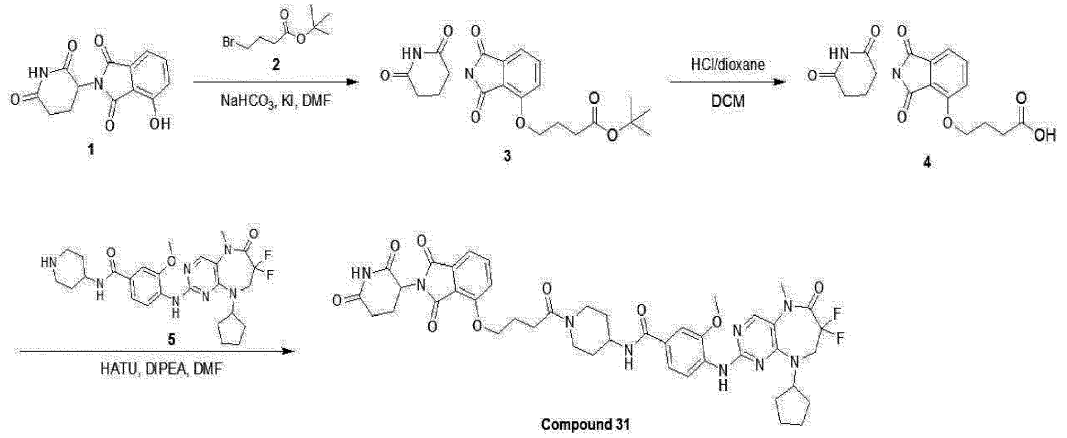
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、粗製）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１０５．１９ｍｇ、２２６．０１μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（８７．６３ｍｇ、６７８．０２μｍｏｌ、１１８．１０μＬ）およびＥＤＣＩ（６４．９９ｍｇ、３３９．０１μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（４５．８１ｍｇ、３３９．０１μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３８％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、メタノール／酢酸エチル＝１／１０　ｔｏ　１／５）および分取ＨＰＬＣ（中性条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１２．５ｍｇ、１３．６３μｍｏｌ、６．０３％収率、９６．８

％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９０．６
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２５－１０．９８（ｍ、１Ｈ）、８．３４－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、Ｊ＝３．２、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄｄ、Ｊ＝７．５、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．４２－４．２０（ｍ、３Ｈ）、４．１７－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９６－３．８５（ｍ、４Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．１３（ｍ、１Ｈ）、２．９６－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．８１－２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５６（ｍ、４Ｈ）、２．０７－１．９３（ｍ、５Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．５３－１．３４（ｍ、２Ｈ）。

【０１４９】

実施例３１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物３１）の合成

【化３８】



化合物３１は、実施例２６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０１５０】

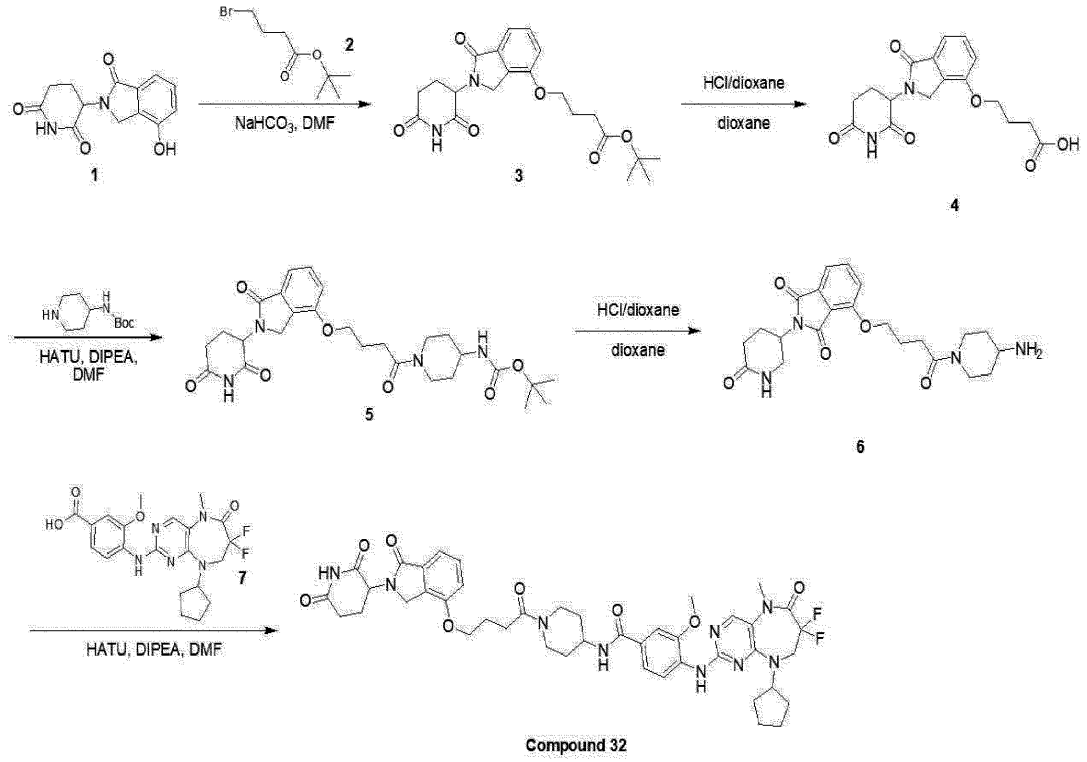
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７２．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１６－１０．９６（ｍ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８７－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．５９－７．４１（ｍ、４Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１－４．６８（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｔ、Ｊ＝６．３　Ｈｚ、２Ｈ）、４．１２－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９７－３．９２（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７５－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、４Ｈ）、２．０６－１．８０（ｍ、７Ｈ）、１．７５－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０１５１】

実施例３２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）ブタノイル）ピペリジン－

４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物３２）の合成

【化３９】



化合物３２は、実施例２６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

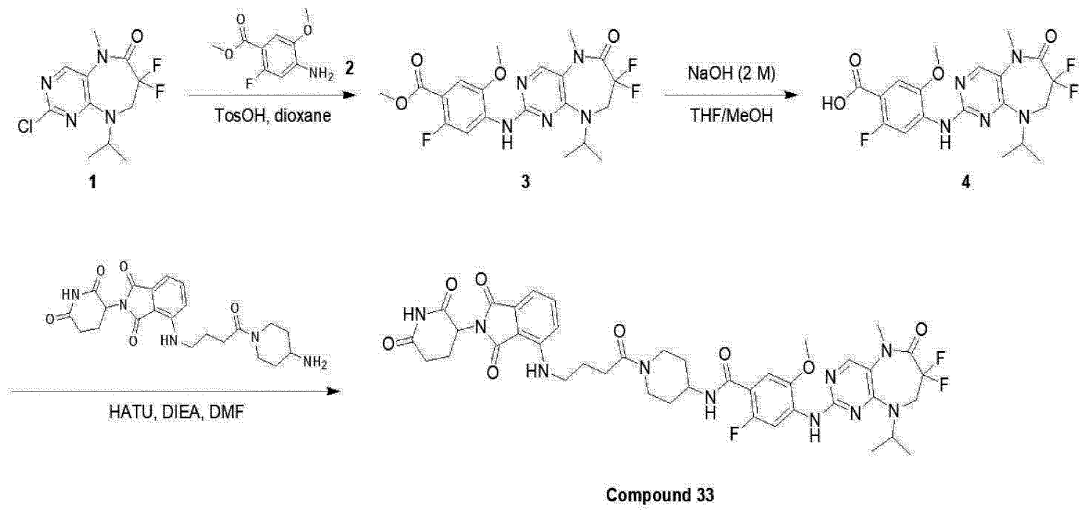
【０１５２】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５８．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．５３－７．４３（ｍ、３Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．１、１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｔ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０－４．３７（ｍ、２Ｈ）、４．２７－４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．１６（ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．３１（ｍ、３Ｈ）、３．１２（ｔ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．４２（ｍ、４Ｈ）、２．０３－１．９４（ｍ、６Ｈ）、１．８８－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．４２（ｍ、６Ｈ）。

【０１５３】

実施例３３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３３）合成

【化４０】



段階１．メチル４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエート（３）の合成

ジオキサン（１５ｍＬ）中の２－クロロ－７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）、メチル４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエート（１．０３ｇ、５．１６ｍｍｏｌ）およびＴｏｓＯＨ（１．７８ｇ、１０．３２ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより微量の２－クロロ－７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オンが残っていることと６３％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にH_2O（１００ｍＬ）を注ぎ、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸ナトリウム溶液（１００ｍＬ×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液１０～８０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、粗生成物を得て、粗生成物をＭＴＢＥ（１５ｍＬ）で５分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１５ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、メチル４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエート（９８０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ、６２．８３％収率）を　白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５４．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．３５（ｄ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．９８－４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．１５－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８３（ｓ、３Ｈ）、３．２３（ｓ、３Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０１５４】

段階２．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（４）の合成

ＴＨＦ（４ｍＬ）およびメタノール（４ｍＬ）中のメチル４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾエート（９８０ｍｇ、２．１６ｍｍｏｌ）の混合物にＮａＯＨ（２　Ｍ

ｉｎ　Ｈ$_2$Ｏ、４ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと９８％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、ほとんどの有機溶媒を除去した。残渣にＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）を注ぎ、混合物にＨＣｌ（１２　Ｍ）を添加し、ｐＨ＜３に調整し、懸濁液をろ過した後、ろ過ケーキをＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥した。残渣をＨＣｌ溶液（２０ｍＬ、４　Ｍ）で希釈した後、２５℃で１時間撹拌した。懸濁液を７０℃で真空濃縮し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１ｇ、粗製）を黄白色の固体として得て、これを直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４０．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝９．３７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．１０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９８－４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．２４（ｔ、Ｊ＝１２．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、１．２８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０１５５】

段階３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３３）合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（２００ｍｇ、４５５．１８μｍｏｌ）溶液にＤＩＥＡ（２３５．３１ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、３１７．１４μＬ）およびＨＡＴＵ（２２４．９９ｍｇ、５９１．７３μｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間撹拌した後、混合物に４－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２１７．５５ｍｇ、４５５．１８μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと９０％の所望の質量が検出されたことを確認した。ワークアップおよび精製のために、他のバッチ（５０ｍｇ）と反応混合物を合わせた。混合物にＣＨ$_3$ＣＯＯＨを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ$_{18}$　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１９６．１ｍｇ、２２２．７２μｍｏｌ、４８．９３％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８６３．１

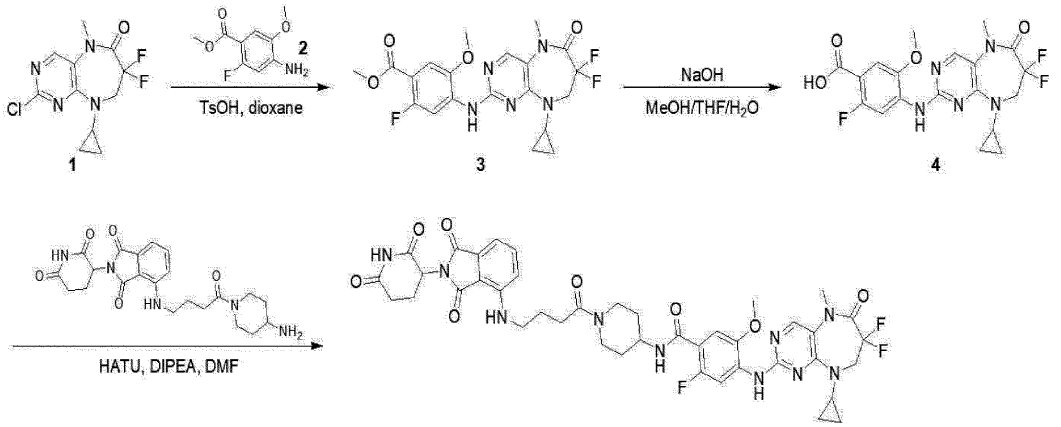
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．２４－１０．９０（ｍ、１Ｈ）、８．３８－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０８－７．８９（ｍ、２Ｈ）、７．６８－７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．２９－７．１４（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６９（ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３

、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．３２（ｄ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３－３．９７（ｍ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８９－３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．３１（ｍ、５Ｈ）、３．１３（ｔ、Ｊ＝１１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７５（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４２（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７２（ｍ、４Ｈ）、１．４９－１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０１５６】

実施例３４．４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３４）の合成

【化４１】



Compound 34

化合物３４は、実施例３３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

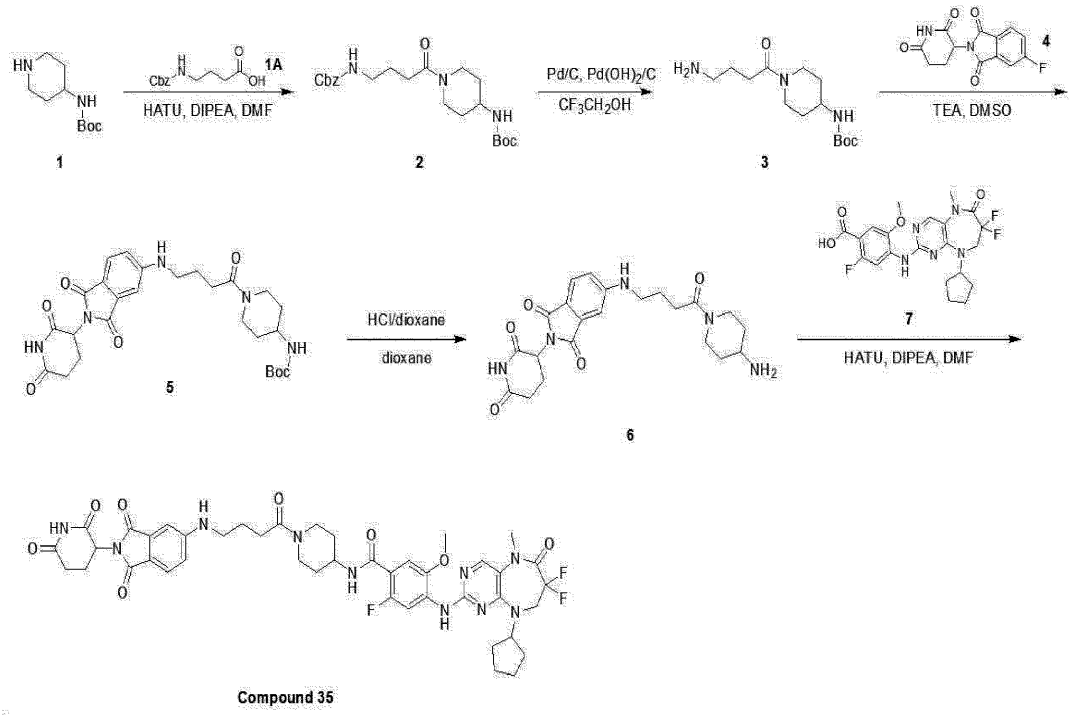
【０１５７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６１．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．３３－１０．８１（ｍ、１Ｈ）、８．５５（ｄ、Ｊ＝１３．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３８（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｄｄ、Ｊ＝３．５、７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９－７．１２（ｍ、２Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６７（ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６－４．１７（ｍ、３Ｈ）、４．０７－３．９７（ｍ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．８４（ｄ、Ｊ＝１４．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３２－３．２８（ｍ、５Ｈ）、３．１９－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７５（ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４１（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．６９（ｍ、４Ｈ）、１．５３－１．２９（ｍ、２Ｈ）、０．９２－０．７８（ｍ、２Ｈ）、０．７７－０．６３（ｍ、２Ｈ）。

【０１５８】

実施例３５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３５）の合成

【化４２】



化合物３５は、実施例２４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

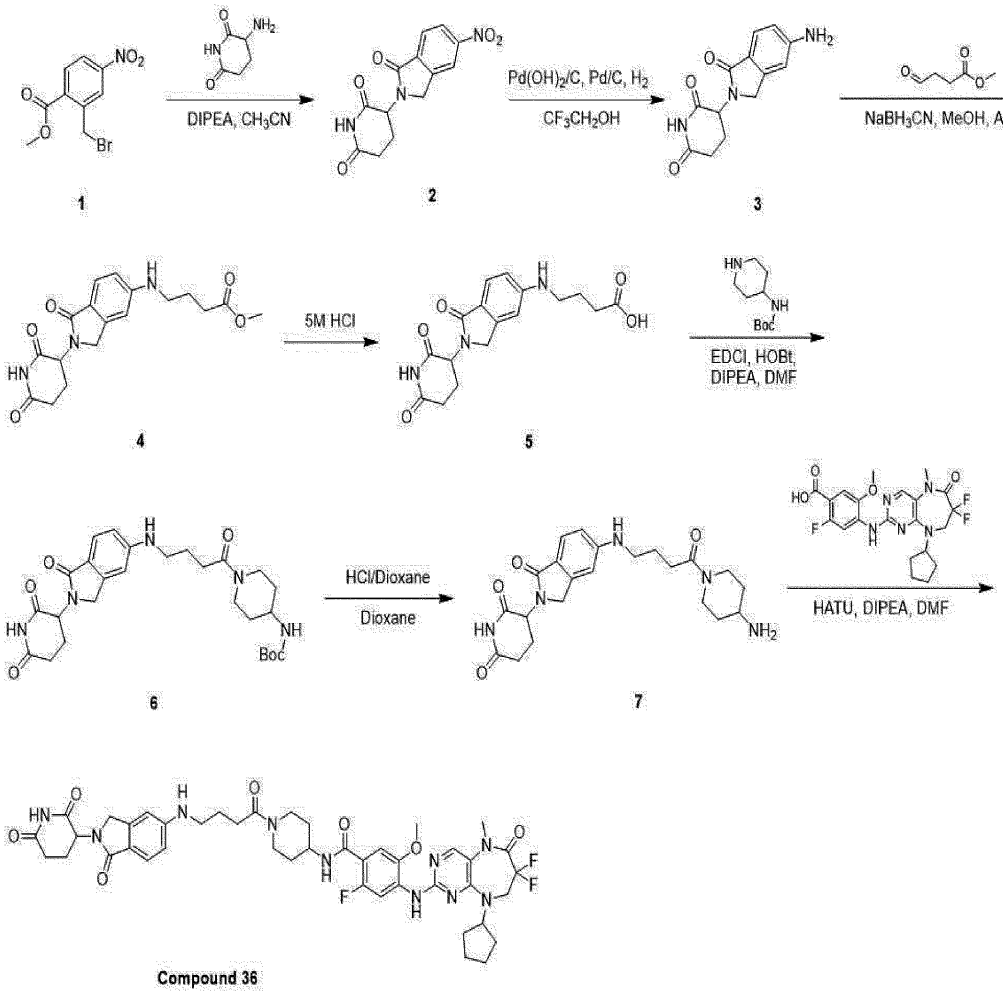
【０１５９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８９．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、８．００－７．９４（ｍ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４－７．１６（ｍ、２Ｈ）、６．９７（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０－６．８３（ｍ、１Ｈ）、５．１０－４．９７（ｍ、１Ｈ）、４．８９－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．２８（ｍ、１Ｈ）、４．１５－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８１（ｍ、１Ｈ）、３．４７－３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．３５－３．３４（ｍ、３Ｈ）、３．２６－３．１１（ｍ、２Ｈ）、２．９８－２．６９（ｍ、４Ｈ）、２．４７－２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．０２－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８９－１．７９（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．５８（ｍ、６Ｈ）、１．５２－１．３２（ｍ、２Ｈ）。

【０１６０】

実施例３６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３６）の合成

【化４３】



段階１．３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２）の合成

CH_3CN（３０ｍＬ）中のメチルメチル２－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゾエート（２．８ｇ、１０．２２ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（５．９４ｇ、４５．９３ｍｍｏｌ、８ｍＬ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン；ＨＣｌ塩（１．６ｇ、９．７２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより３４％ピークの所望の質量を確認した。混合物にH_2O（２０ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌し 生成された混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（３０ｍＬ×２）で洗浄し 減圧濃縮し、３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．７ｇ、粗製）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９０．１

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．５３（ｓ、１Ｈ）、８．４０－８．３２（ｍ、１Ｈ）、７．９８（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６－５．１０（ｍ、１Ｈ）、４．６７－４．４３（ｍ、２Ｈ）、２．９９－２．８７（ｍ、１Ｈ）、２．６８－２．５７（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．３８（ｍ、１Ｈ）、２．１２－１．９７（ｍ、１Ｈ）。

【０１６１】

段階２．３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３）の合成

CF_3CH_2OH（６０ｍＬ）中の３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２００ｍｇ、２０％純度）およびＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％純度）を添加した

後、H_2気体（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６０．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９３（ｓ、１Ｈ）、７．８６－７．７２（ｍ、１Ｈ）、７．４３－７．３７（ｍ、２Ｈ）、６．７４－６．５２（ｍ、２Ｈ）、５．０７－４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．３０－４．０８（ｍ、２Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、１Ｈ）、２．３８－２．２６（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８９（ｍ、１Ｈ）。

【０１６２】

段階３．メチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノエート（４）の合成

メタノール（５０ｍＬ）中の３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３５０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）溶液にメチル４－オキソブタノエート（１６０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）および酢酸（８１．０７ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、７７．２１μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。その後、混合物に$NaBH_3CN$（９００ｍｇ、１４．３２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物にH_2O（１０ｍＬ）を添加し、濃縮した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した後、炭酸水素ナトリウム（ｓａｔ．２０ｍＬ）を添加し、ｐＨ＝９に調整し、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水８（４０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液３０～１００％酢酸エチル：石油エーテル勾配、５０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノエート（４８０ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、９８．９４％収率）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６０．２

【０１６３】

ｓ　段階４．４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタン酸（５）の合成

ＨＣｌ（５Ｍ、１４．５９ｍＬ）中のメチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノエート（３００ｍｇ、８３４．７８μｍｏｌ）の混合物をN_2気体下、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮後、凍結乾燥し、４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタン酸（２８０ｍｇ、粗製）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３４６．１

【０１６４】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタン酸（２４０ｍｇ、６９４．９５μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（５３４．２４ｍｇ、４．１３ｍｍｏｌ、７２０．００μＬ）、ＨＯＢｔ（１８０．００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２４０．００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（２１６．００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより６８％の所望の質量ピークを確認し、出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物にH_2O（２０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（４

０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％メタノール：酢酸エチル勾配、５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１８９．５３μｍｏｌ、２７．２７％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２８．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９２（ｓ、１Ｈ）、７．３９（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３－６．８０（ｍ、１Ｈ）、６．７０－６．５６（ｍ、２Ｈ）、６．４１（ｔ、Ｊ＝５．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６－４．９６（ｍ、１Ｈ）、４．３０－４．２０（ｍ、２Ｈ）、４．１９－４．１０（ｍ、１Ｈ）、３．８５－３．７５（ｍ、１Ｈ）、３．５３－３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．１１－３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９３－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．４３－２．３９（ｍ、２Ｈ）、１．９８－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．８０－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）、１．３８－１．３２（ｍ、２Ｈ）、１．２９－１．１８（ｍ、２Ｈ）

【０１６５】

段階６．３－（５－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２６０ｍｇ、４９２．７９μｍｏｌ）の混合物に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、混合物を$Ｎ_{2}$気体下、２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより８７％の所望の質量ピークを確認し、出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、３－（５－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４５ｍｇ、粗製、２　ＨＣｌ）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２８．３

【０１６６】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３６）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（２２０ｍｇ、４７２．６９μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（３４５．７１ｍｇ、９０９．２２μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３０５．４６ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、４１１．６７μＬ）および３－（５－（（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２４５ｍｇ、４８９．５９μｍｏｌ、２ＨＣｌ）を添加した。混合物を$Ｎ_{2}$気体下、２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認し、出発物質のピークがないことを確認した。反応混合物に$Ｈ_{2}Ｏ$（２０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ×２）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　$Ｃ_{18}$　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１１分　；カラム温度：３０℃）によって精製し

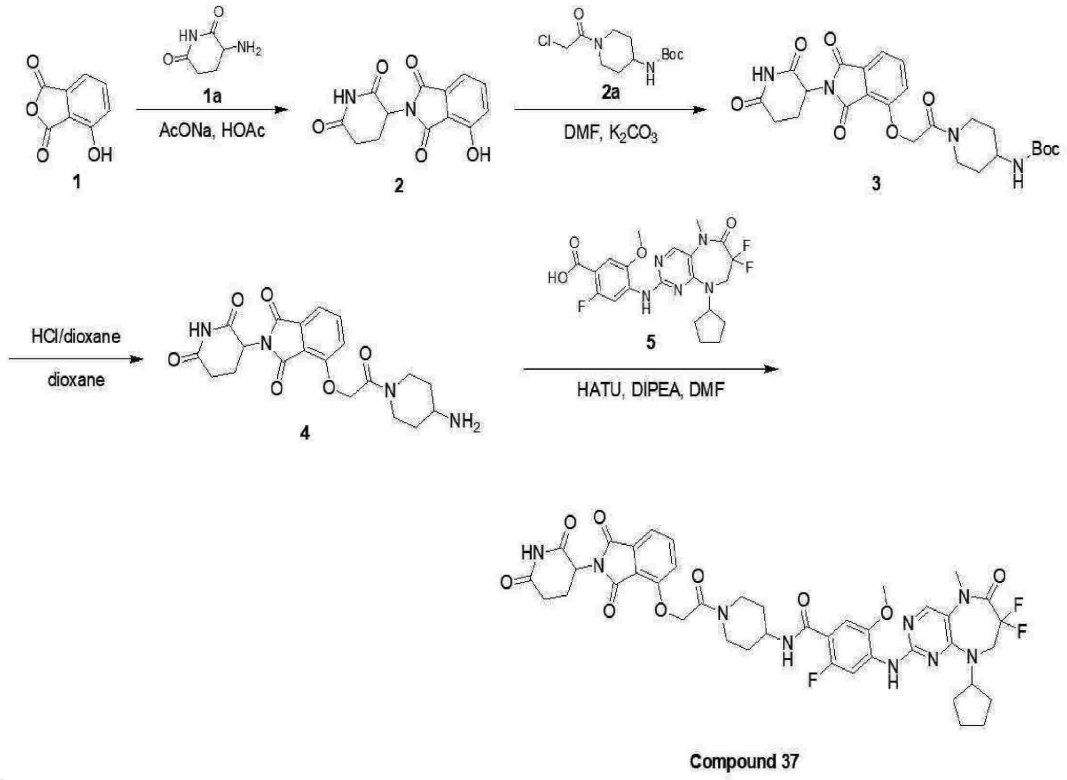
、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ$_{18}$　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、１１分；カラム温度：３０℃）によって再精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）アミノ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１５９．４ｍｇ、１７８．５５μｍｏｌ、３７．７７％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８７５．６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９２（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．０５－７．９５（ｍ、２Ｈ）、７．３９（ｄ、ｍ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７１－６．６１（ｍ、２Ｈ）、６．４３（ｔ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５－４．９５（ｍ、１Ｈ）、４．８７－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．３７－４．２５（ｍ、２Ｈ）、４．１７－３．９９（ｍ、４Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．３１（ｍ、３Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、３Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．７８－２．６８（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、１Ｈ）、２．４７－２．４２（ｍ、２Ｈ）、２．３８－２．３０（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．８８－１．７１（ｍ、６Ｈ）、１．６６－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５４－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０１６７】

実施例３７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３７）の合成

【化４４】



Compound 37

段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインド

リン－１，３－ジオン（２）の合成
酢酸（４００ｍＬ）中の４－ヒドロキシイソベンゾフラン－１，３－ジオン（２５ｇ、１５２．３３ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃で３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（２７．５８ｇ、１６７．５７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＡｃＯＮａ（１４．９９ｇ、１８２．８０ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を一度に添加した。混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－ヒドロキシイソベンゾフラン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をろ過した。ろ過ケーキをH_2O（８０ｍＬ×３）およびメタノール（６０ｍＬ×３）で洗浄した。ろ過ケーキを真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（３６ｇ、１３１．２８ｍｍｏｌ、８６．１８％収率、１００％純度）を紫色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７５．１^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１８（ｓ、１Ｈ）、１１．０９（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９６－２．７９（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５０（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９６（ｍ、１Ｈ）。
【０１６８】
段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でK_2CO_3（３７７．９９ｍｇ、２．７３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－クロロアセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５０４．６１ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－ヒドロキシイソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（４１％）を確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過した。ろ過物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０ｘ４０ｍｍｘ１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、１１分）によって精製し、凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５ｇ、８７４．５９μｍｏｌ、４７．９７％収率、９０％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１５．２
【０１６９】
段階３．４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成
ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５ｇ、９７１．７７μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１５．０
【０１７０】
段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン

－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物３７）の合成

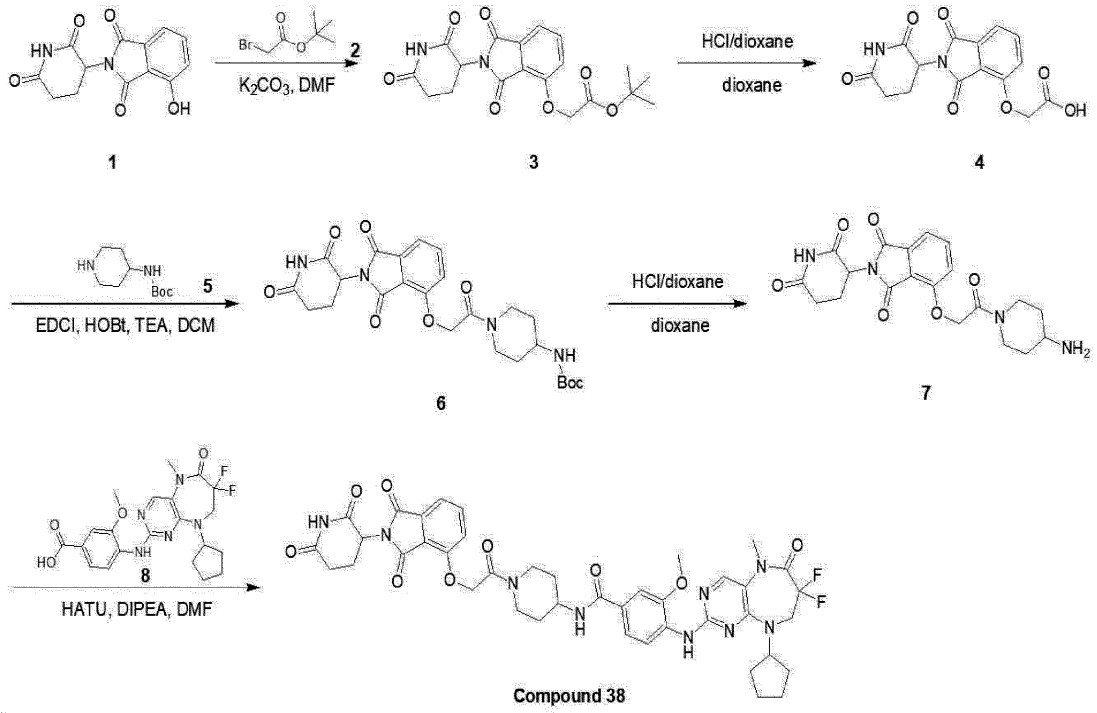
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１５０．４０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８５．７８ｍｇ、２２５．６０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５８．３１ｍｇ、４５１．２０μｍｏｌ、７８．５９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した。混合物に４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６７．８１ｍｇ、１５０．４０μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、分）によって精製した後、　分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１；Ｒｆ＝０．３）によって再精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、９分）によって精製した後、　凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（４６．６ｍｇ、４８．６６μｍｏｌ、３２．３６％収率、９０％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８６２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．３６－１０．８２（ｍ、１Ｈ）、８．３５－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．１２－７．９６（ｍ、２Ｈ）、７．７７（ｄｄ、Ｊ＝７．５、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２－５．１５（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．３１－４．１６（ｍ、１Ｈ）、４．１５－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．８７－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．２７（ｍ、３Ｈ）、３．２６－３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．９６－２．７８（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．８２（ｍ、５Ｈ）、１．７８－１．３３（ｍ、８Ｈ）。

【０１７１】

実施例３８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物３８）の合成

【化４５】



化合物３８は、実施例２３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

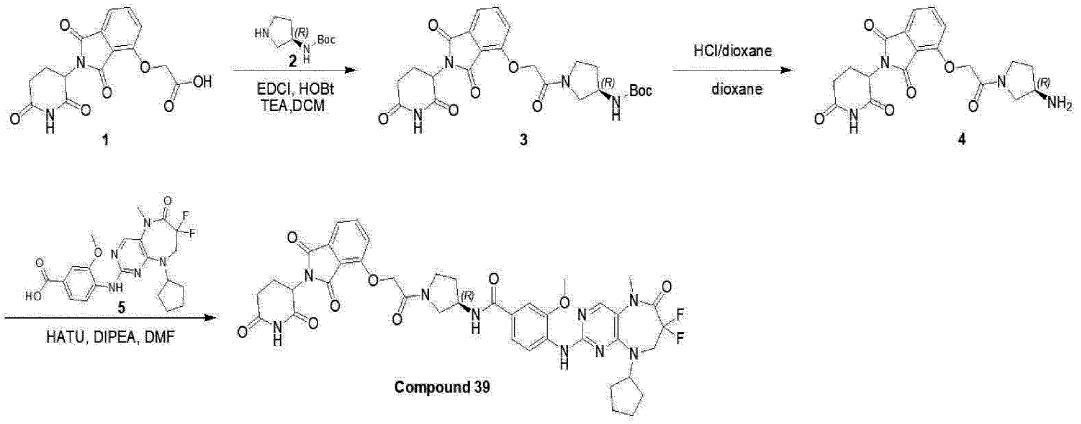
【０１７２】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４４．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．２１（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．８３－７．７３（ｍ、１Ｈ）、７．５４－７．４２（ｍ、３Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３－５．１５（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．３６－４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．１３－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．９１－３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．５０－３．３４（ｍ、３Ｈ）、３．１９（ｔ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．８３－２．７３（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．７８－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５３（ｍ、５Ｈ）、１．５２－１．３９（ｍ、１Ｈ）。

【０１７３】

実施例３９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物３９）の合成

【化４６】



化合物３９は、実施例２３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

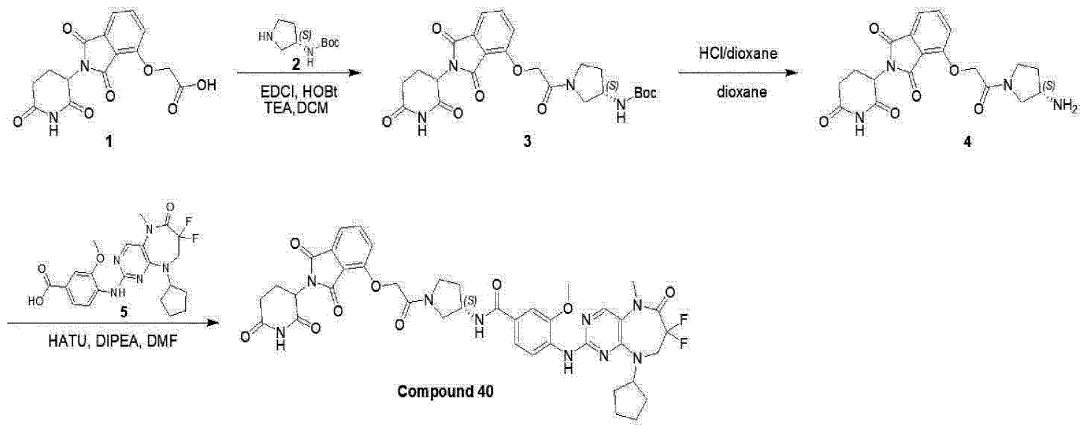
【０１７４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８３０．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．５８－８．３７（ｍ、１Ｈ）、８．３７－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６－７．７１（ｍ、１Ｈ）、７．５９－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｄｄ、Ｊ＝２．８、７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝４．５、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３－４．９９（ｍ、３Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．６３－４．４２（ｍ、１Ｈ）、４．１５－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．９５（ｓ、４Ｈ）、３．７９－３．４５（ｍ、３Ｈ）、３．４３－３．４０（ｍ、３Ｈ）、２．９８－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．３０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．１０－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．７０－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５３（ｍ、４Ｈ）。

【０１７５】

実施例４０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）オキシ）アセチル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物４０）の合成

【化４７】



化合物４０は、実施例２３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０１７６】

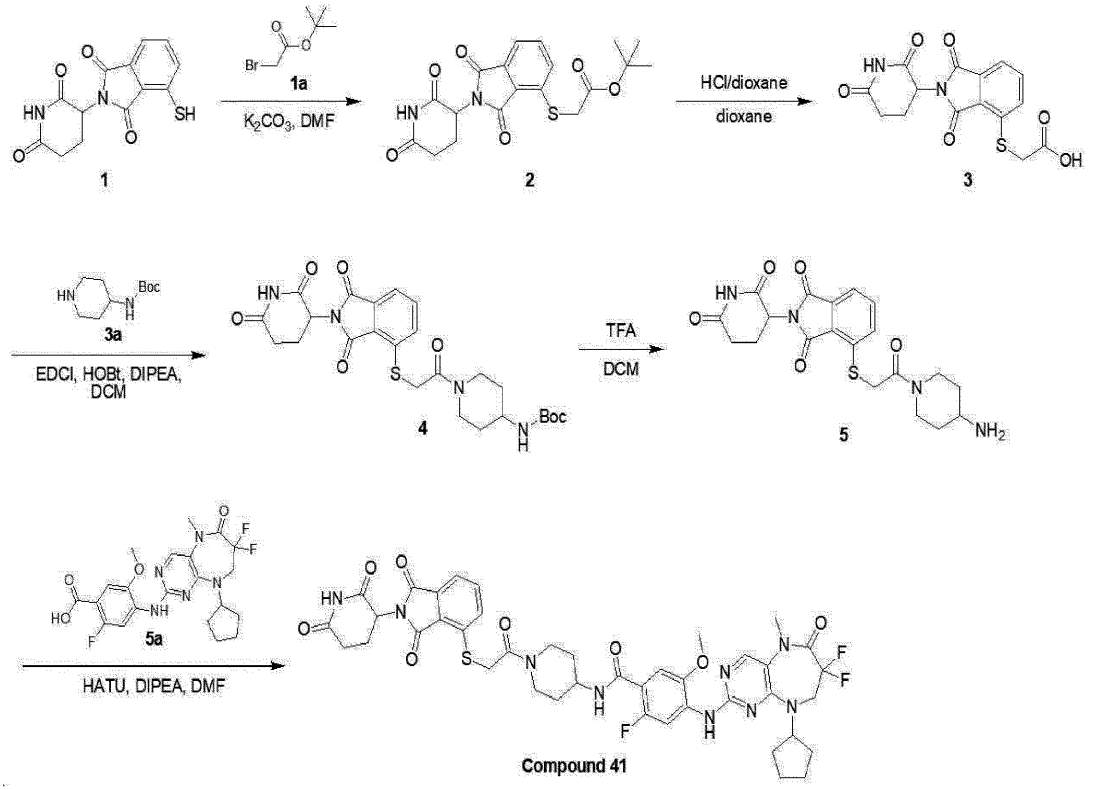
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８３０．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．５２－８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．３４－８．２０（ｍ

、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｔ、Ｊ＝３．５、７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．４５（ｄｄ、Ｊ＝２．８、７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄｄ、Ｊ＝４．４、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１７－４．９７（ｍ、３Ｈ）、４．８５－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．６４－４．４１（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９９－３．８２（ｍ、４Ｈ）、３．７６－３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．４８－３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．３７（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．２９－２．１０（ｍ、１Ｈ）、２．０８－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．８４－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５４（ｍ、４Ｈ）。

【０１７７】

実施例４１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４１）の合成

【化４８】



化合物４１は、実施例１１および２３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

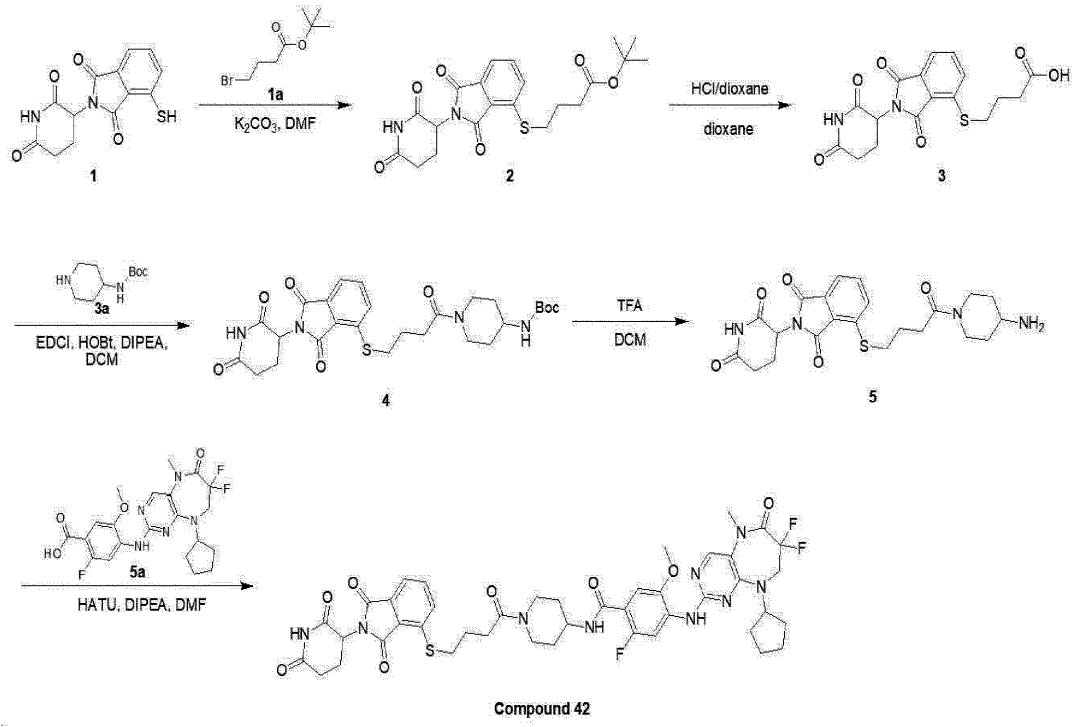
【０１７８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７８．９、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０８－８．００（ｍ、２Ｈ）、７．８８－７．７４（ｍ、２Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．３７－４．２２（ｍ、３Ｈ）、４．１５－３．９９（ｍ、４Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．２１（ｍ、１Ｈ）、２．９６－２．７７（ｍ、２Ｈ）、２．６５－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．１０－１．８１（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．５５（ｍ、７Ｈ）、１．４９－１．３３（ｍ、１Ｈ）。

【０１７９】

実施例４２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）チオ）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４２）の合成

【化４９】



化合物４２は、実施例１１および２３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

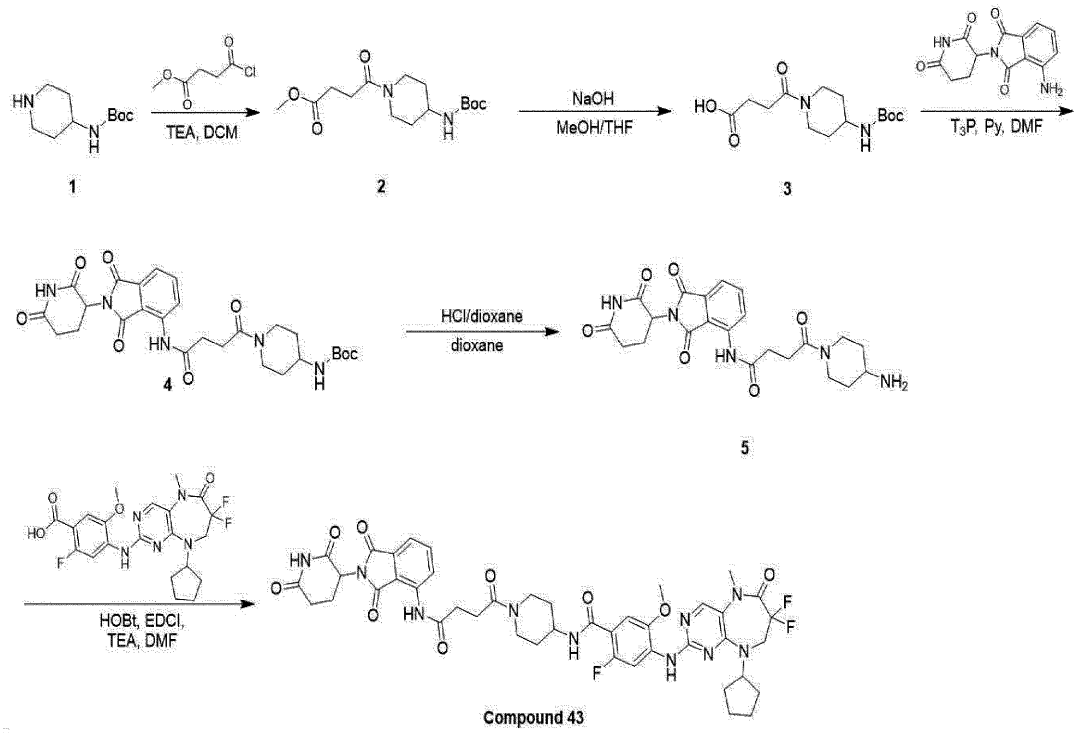
【０１８０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０６．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、Ｊ＝３．２、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０－７．８４（ｍ、１Ｈ）、７．８３－７．７６（ｍ、１Ｈ）、７．６３（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．３２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４－３．９６（ｍ、３Ｈ）、３．９５－３．８０（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２２－３．０６（ｍ、３Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．０９－１．７９（ｍ、７Ｈ）、１．７６－１．５５（ｍ、６Ｈ）、１．５３－１．３１（ｍ、２Ｈ）。

【０１８１】

実施例４３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４３）の合成

【化５０】



段階１．メチル４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタノエート（２）の合成

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（２ｇ、９．９９ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３．０３ｇ、２９．９６ｍｍｏｌ、４．１７ｍＬ）溶液にメチル４－クロロ－４－オキソ－ブタノエート（１．６５ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタノエート（２．７ｇ、７．１３ｍｍｏｌ、７１．３８％収率、８３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１５．１

【０１８２】

段階２．４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（３）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびメタノール（１０ｍＬ）中のメチル４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタノエート（２．５ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）溶液にH_2O（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（１．５９ｇ、３９．７６ｍｍｏｌ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。有機溶媒を濃縮し 残渣を１Ｍ ＨＣｌで ｐＨ＝６に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（１．６ｇ、５．３３ｍｍｏｌ、６６．９９％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０１．１

【０１８３】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－

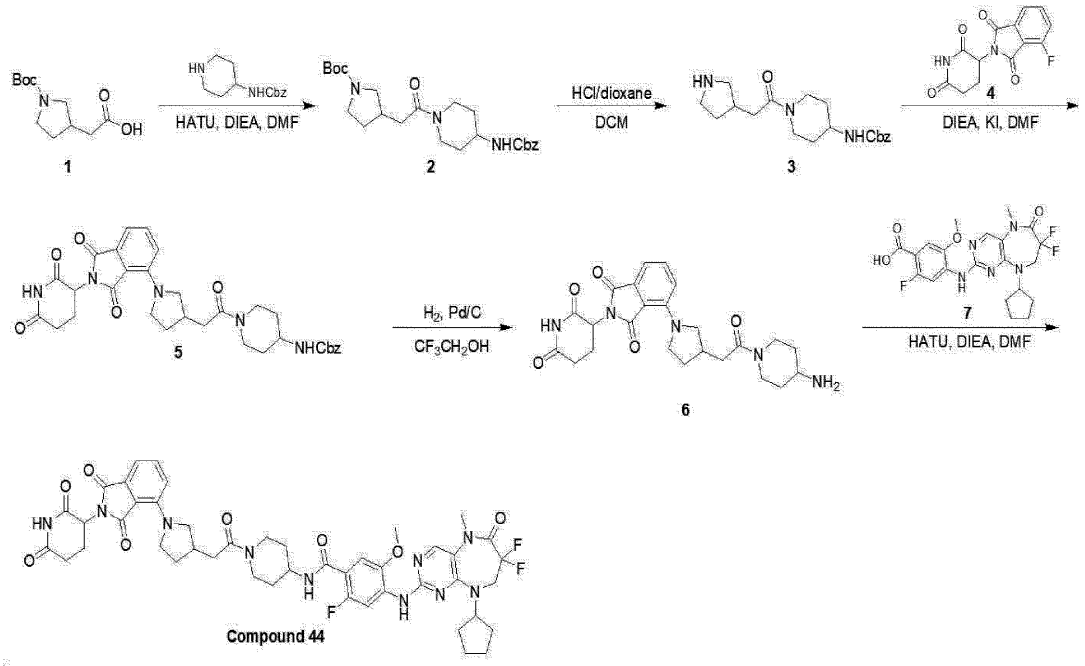
イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタン酸（１ｇ、３．３３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．３６ｇ、４．９９ｍｍｏｌ）溶液にＴ$_3$Ｐ（１２．７１ｇ、１９．９８ｍｍｏｌ、１１．８８ｍＬ、５０％純度）およびＰｙ（２．６３ｇ、３３．２９ｍｍｏｌ、２．６９ｍＬ）を添加し、生成された混合物を８０℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）で 反応が完了したことを確認した。混合物に水（１００ｍＬ）を注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．７ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、３７．８４％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５５６．２
【０１８４】
段階４．４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－オキソブタンアミド（５）の合成
ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．７ｇ、１．２６ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を濃縮し、４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－オキソブタンアミド（０．７ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５６．０
【０１８５】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４３）の合成
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－オキソブタンアミド（３００ｍｇ、６０９．８５μｍｏｌ ＨＣｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（２８３．８４ｍｇ、６０９．８５μｍｏｌ）溶液にＨＯＢｔ（１２３．６１ｍｇ、９１４．７８μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１７５．３６ｍｇ、９１４．７８μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１８５．１３ｍｇ、１．８３ｍｍｏｌ、２５４．６５μＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（酢酸エチル／メタノール＝１０／１）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、

１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－４－オキソブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（６７．９ｍｇ、７３．７０μｍｏｌ、１２．０８％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０３．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．７６（ｓ、１Ｈ）、８．５１（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０７－７．９７（ｍ、２Ｈ）、７．８９－７．７８（ｍ、１Ｈ）、７．６１（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．２９（ｄ、Ｊ＝１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９５－３．９１（ｍ、４Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｔ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９７－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．８２－２．５４（ｍ、８Ｈ）、２．１１－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．８２－１．６１（ｍ、６Ｈ）、１．５３－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０１８６】

実施例４４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４４）の合成

【化５１】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）酢酸（５００ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）およびベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（５１０．９５ｍｇ、２．１８ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１．２４ｇ、３．２７ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（８４５．５７ｍｇ、６．５４ｍｍｏｌ、１．１４ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１

：１）により出発物質が完全に消費されたことと新たな一つのスポットが形成されることを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝２／１　ｔｏ　１／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８３０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、８２．００％収率、９６％純度）を明るい褐色の粘性物質として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４６．６

【０１８７】

段階２．ベンジル（１－（２－（ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（８３０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、ベンジル（１－（２－（ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３４６．２

【０１８８】

段階３．ベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のベンジル（１－（２－（ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３００ｍｇ、８６８．４７μｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２３９．８９ｍｇ、８６８．４７μｍｏｌ）溶液にＫＩ（１４４．１７ｍｇ、８６８．４７μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（３３６．７３ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、４５３．８２μＬ）を添加した。混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～６６％の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと～２７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　０／１）によって精製し、ベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、４１１．３７μｍｏｌ、４７．３７％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０２．１

【０１８９】

段階４．４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

CF_3CH_2OH（４ｍＬ）中のベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１６６．２１μｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（１０％純度、２０ｍｇ）を添加した。懸濁液をH_2で３回脱気し、パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピーク

が検出されたことを確認した。反応混合物をろ過した後、ろ過ケーキをCF_3CH_2OH（５０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、１５５．７２μｍｏｌ、９３．６９％収率、９１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６８．１

【０１９０】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４４）の合成

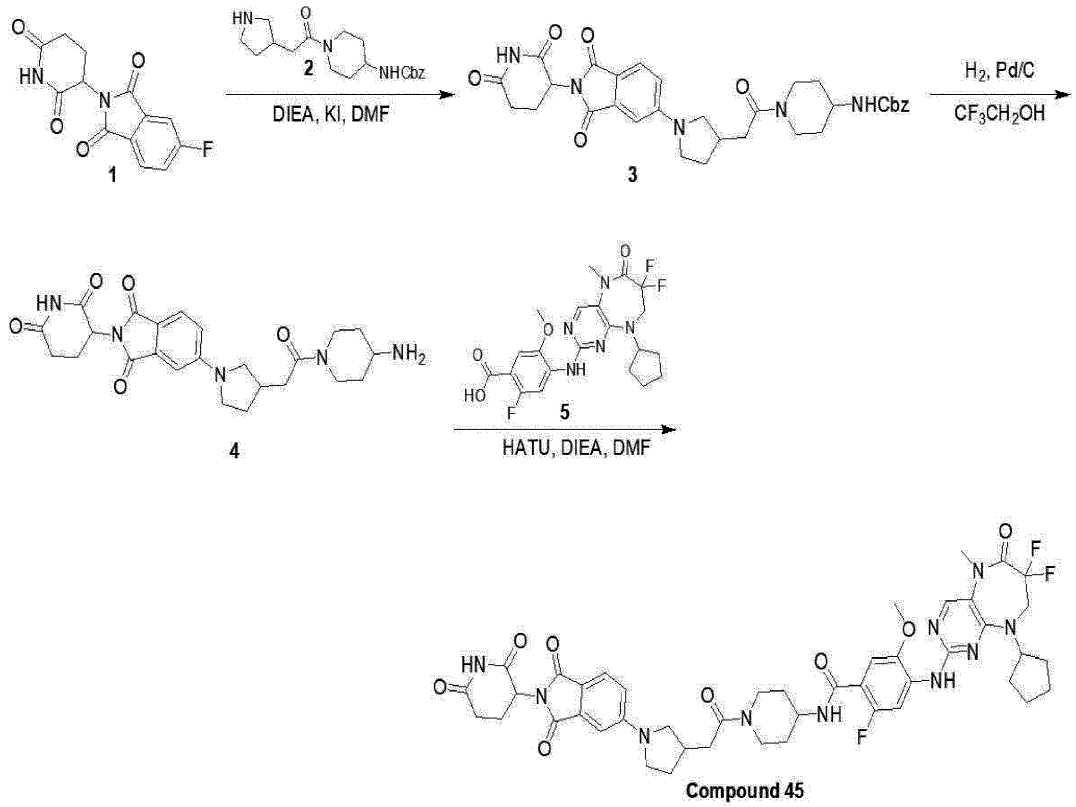
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、１７１．１２μｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（７９．６４ｍｇ、１７１．１２μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９７．６０ｍｇ、２５６．６８μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６６．３５ｍｇ、５１３．３５μｍｏｌ、８９．４２μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと～７２％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４７％～７７％、１０分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～７７％、１０分）によって精製した。不純物が混ざった生成物を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、１０分）によって再精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（２３．６ｍｇ、２５．７９μｍｏｌ、１５．０７％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１５．５、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０４（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、７．９７－７．９３（ｍ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、Ｊ＝７．１、８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６－７．０４（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．８８－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．２６（ｍ、１Ｈ）、４．１４－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８５（ｍ、１Ｈ）、３．７２－３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５８－３．５０（ｍ、１Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．１８－３．１０（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．８１－２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、５Ｈ）、２．２１－２．１２（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．５５（ｍ、８Ｈ）、１．５５－

１．３４（ｍ、２Ｈ）。

【０１９１】

実施例４５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピロリジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物４５）の合成

【化５２】



化合物４５は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０１９２】

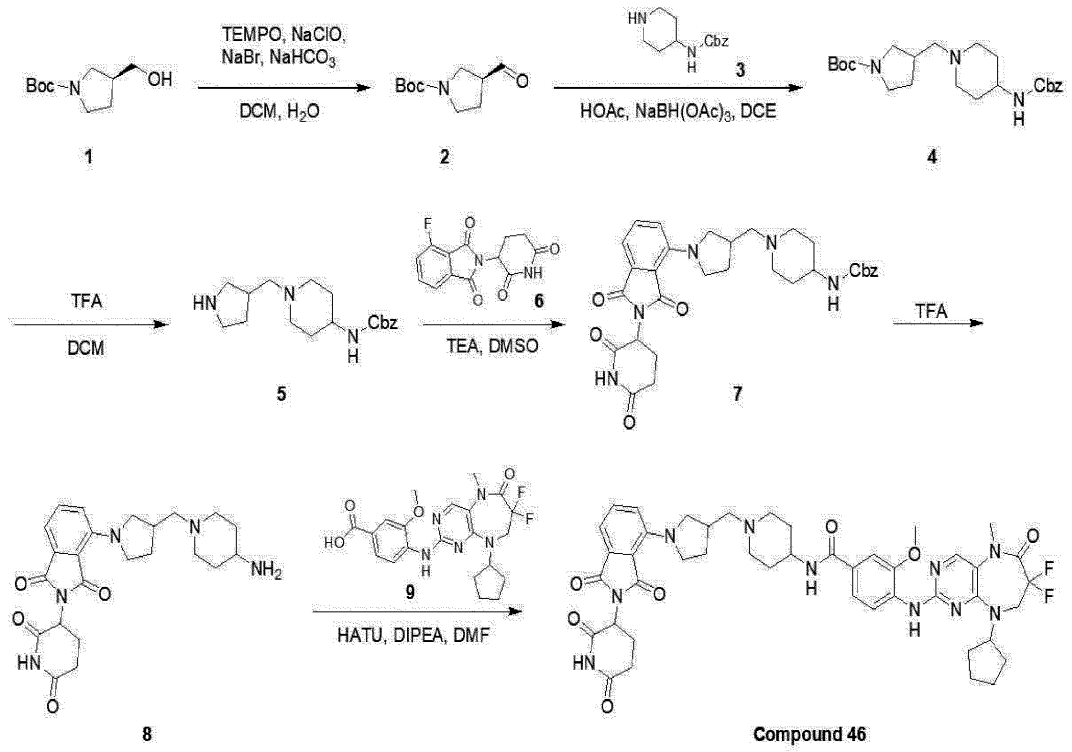
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１５．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７－１１．０２（ｍ、１Ｈ）、８．３１－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０６（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９６（ｍ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ、Ｊ＝１．９、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．２９（ｍ、１Ｈ）、４．１２－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．６８－３．６１（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．０５（ｍ、２Ｈ）、２．９４－２．７３（ｍ、３Ｈ）、２．７０－２．５４（ｍ、５Ｈ）、２．２７－２．１６（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．８１（ｍ、５Ｈ）、１．７９－１．５６（ｍ、８Ｈ）、１．５２－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０１９３】

実施例４６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）メチ

ル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物４６）の合成

【化５３】



化合物４６は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

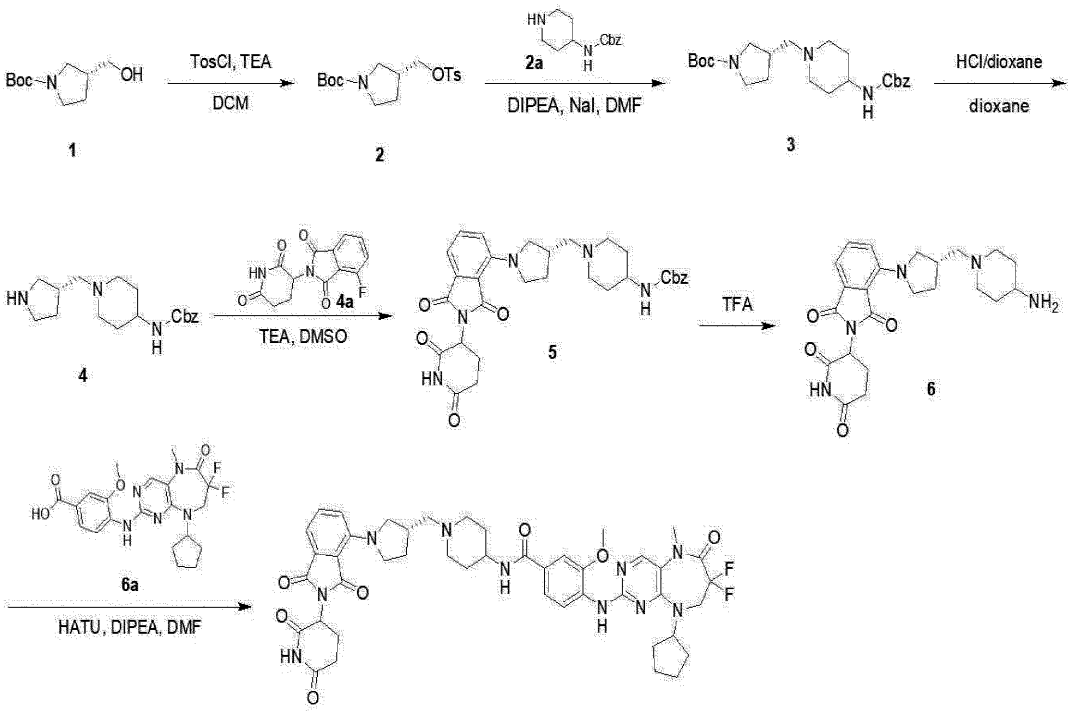
【０１９４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．２７－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５８－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４９－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．１３～７．０８（ｍ、２Ｈ）、５．０８－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８２－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．６５－３．５２（ｍ、４Ｈ）、３．４３－３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．２８（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．５９－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．３４－２．３２（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、６Ｈ）、１．７９－１．５８（ｍ、１０Ｈ）。

【０１９５】

実施例４７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（（３Ｓ）－１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物４７）の合成

【化５４】



Compound 47

化合物４７は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

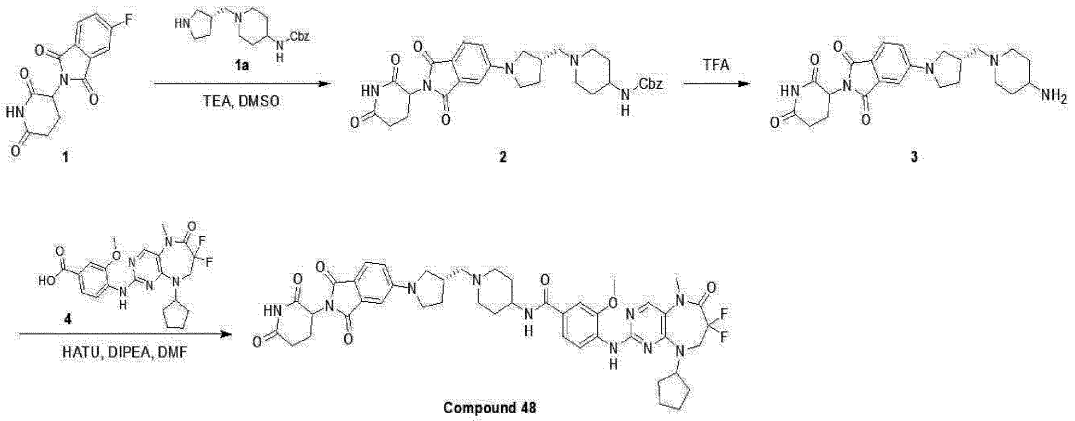
【０１９６】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１５－８．０５（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．７１（ｍ、１Ｈ）、３．６８－３．３９（ｍ、５Ｈ）、３．３９－３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．０３－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．３９－２．３１（ｍ、２Ｈ）、２．１３－１．８５（ｍ、６Ｈ）、１．８１－１．５３（ｍ、１０Ｈ）。

【０１９７】

実施例４８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（（３Ｓ）－１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピロリジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物４８）の合成

【化５５】



化合物４８は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

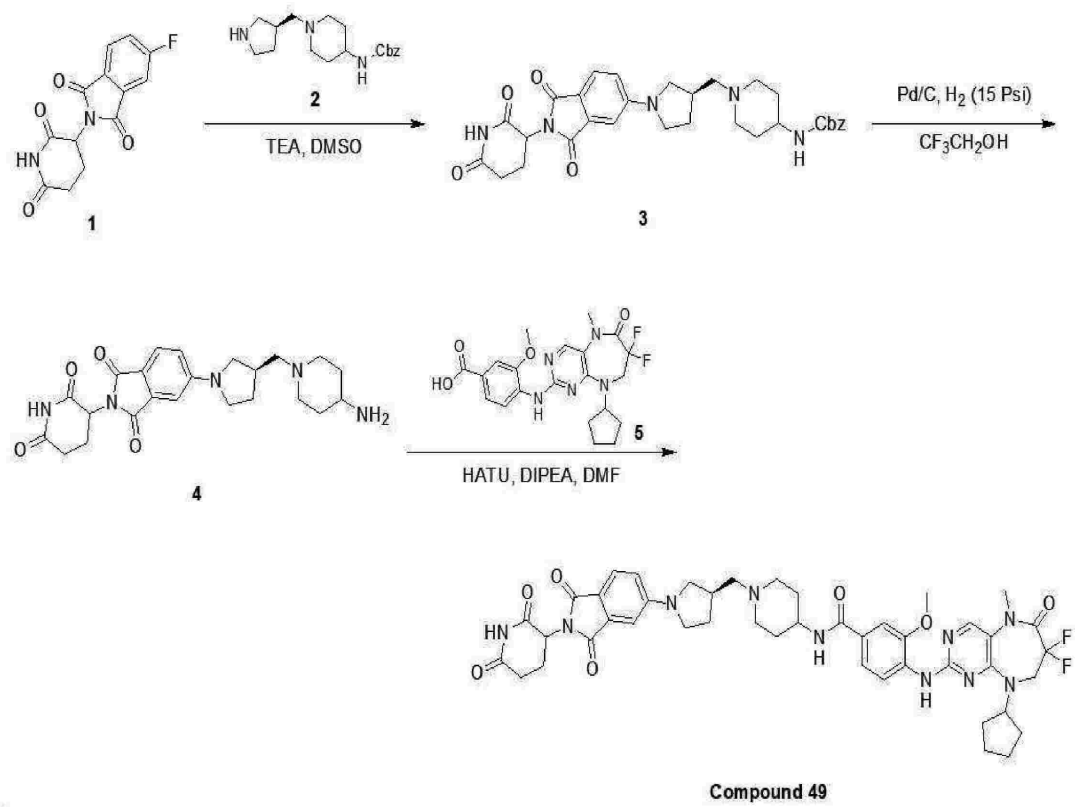
【０１９８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．４９（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８－８．１５（ｍ、１Ｈ）、８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．６６（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．２８（ｍ、２Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７３－６．６６（ｍ、１Ｈ）、５．０１－４．８９（ｍ、１Ｈ）、４．８９－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．２３－４．０７（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．９４－３．８４（ｍ、２Ｈ）、３．７１－３．５９（ｍ、１Ｈ）、３．５６－３．４３（ｍ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．２８－３．０９（ｍ、２Ｈ）、２．９４－２．６８（ｍ、５Ｈ）、２．４４－２．２４（ｍ、３Ｈ）、２．２０－２．０３（ｍ、６Ｈ）、１．９６－１．６８（ｍ、１０Ｈ）。

【０１９９】

実施例４９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（（３Ｒ）－１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピロリジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物４９）の合成

【化５６】



化合物４９は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

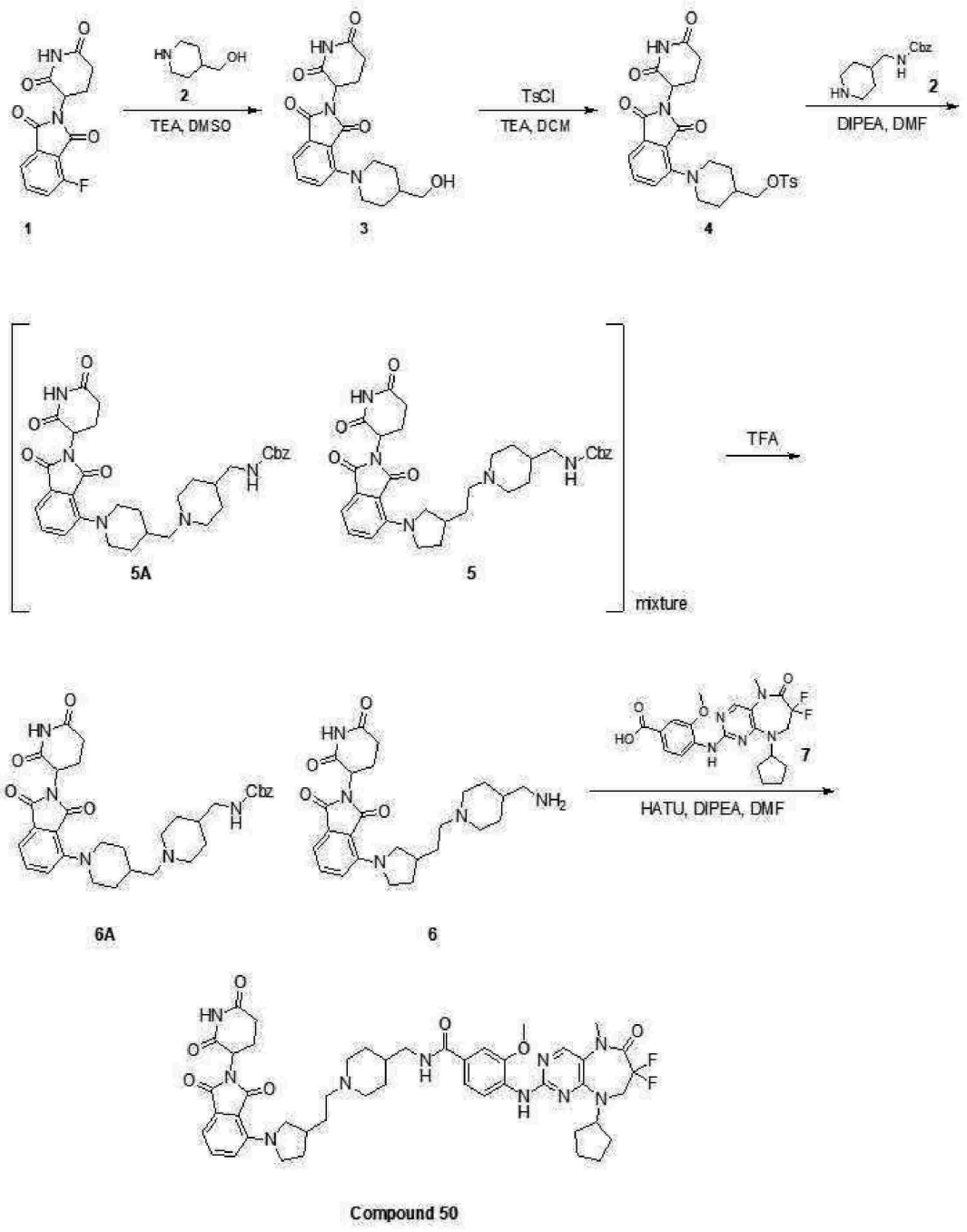
【０２００】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４３（ｍ、２Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．７４（ｍ、１Ｈ）、３．５９－３．４６（ｍ、２Ｈ）、３．４６－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．１８－３．１３（ｍ、１Ｈ）、３．０２－２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．６８－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．４０－２．３３（ｍ、２Ｈ）、２．１５－１．９０（ｍ、６Ｈ）、１．８０－１．５７（ｍ、１０Ｈ）。

【０２０１】

実施例５０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５０）の合成

【化５７】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（３．６６ｇ、３６．２０ｍｍｏｌ、５．０４ｍＬ）およびピペリジン－４－イルメタノール（８３３．９２ｍｇ、７．２４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２．７ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７１．９

【０２０２】

段階２．（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（４）の合成

ＤＣＭ（８０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２．７ｇ、粗製）、ＴｏｓＣｌ（２．０８ｇ、１０．９１ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（２．２１ｇ、２１．８１ｍｍｏｌ、３．０４ｍＬ）を添加した。溶液を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．７ｇ、３．０１ｍｍｏｌ、４１．３８％収率、９３％純度）を 黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２５．９

【０２０３】

段階３．ベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（５Ａ）およびベンジル（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（５）混合物の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（２００ｍｇ、３８０．５４μｍｏｌ）溶液にベンジル（ピペリジン－４－イルメチル）カルバメート（１１３．３９ｍｇ、４５６．６４μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１４７．５５ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１９８．８５μＬ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　１０％メタノール／　酢酸エチル勾配@４０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（５Ａ）およびベンジル（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（１６０ｍｇ、２６５．９２μｍｏｌ、６９．８８％収率、１００％純度）の混合物を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０２．１

【０２０４】

段階４．４－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６Ａ）および４－（３－（２－（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＴＦＡ（２ｍＬ）中のベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメートおよびベンジル（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメ

ート（１６０ｍｇ、２６５．９２μｍｏｌ）の混合物を６０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～３４％、７分）によって精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、２９．５１μｍｏｌ、１１．１０％収率、６９％純度）および４－（３－（２－（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７０ｍｇ、１４６．７２μｍｏｌ、５５．１８％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４６８．０

【０２０５】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５０）の合成

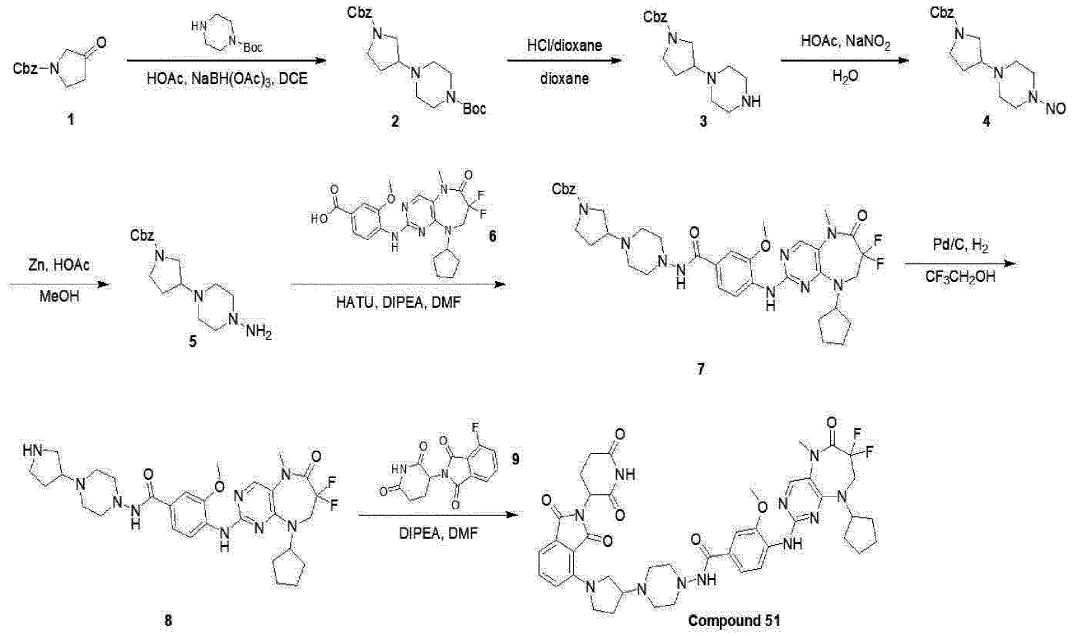
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６６．９９ｍｇ、１４９．７１μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８５．３９ｍｇ、２２４．５７μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（５８．０５ｍｇ、４４９．１４μｍｏｌ、７８．２３μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間攪拌した。４－（３－（２－（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７０ｍｇ、１４９．７１μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）によって精製し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）によって再精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（５０．２ｍｇ、５４．２９μｍｏｌ、３６．２６％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９７．０

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．３９－８．３４（ｍ、１Ｈ）、８．２８－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５８－７．４６（ｍ、３Ｈ）、７．１３～７．０６（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１３．９ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．５２－３．４２（ｍ、１Ｈ）、３．３１－３．２７（ｍ、５Ｈ）、３．１８－３．１１（ｍ、２Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．３３－２．２９（ｍ、２Ｈ）、２．２５－２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．１３－２．０６（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．９２（ｍ、３Ｈ）、１．８７－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．６２（ｍ、３Ｈ）、１．６１－１．５４（ｍ、６Ｈ）、１．２３－１．１２（ｍ、２Ｈ）。

【０２０６】

実施例５１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５１）の合成

【化５８】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．５６ｍｍｏｌ）溶液にＨＯＡｃ（３２８．７０ｍｇ、５．４７ｍｍｏｌ、３１３．０５μＬ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（９３４．５０ｍｇ、５．０２ｍｍｏｌ）を添加した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．９３ｇ、９．１２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（～９０％）を確認した。飽和炭酸水素ナトリウム（１５０ｍＬ）を０℃でゆっくりと添加した。混合物をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝５／１）勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７５ｇ、４．４３ｍｍｏｌ、９７．２２％収率、９８．７％純度）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９０．３

【０２０７】

段階２．ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．７５ｇ、４．４９ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、３．８９ｍｍｏｌ、８６．４８％

収率、６３．３％純度、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９０．２

【０２０８】

段階３．ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４）の合成

H_2O（５ｍＬ）中のベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、６．１４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にH_2O（５ｍＬ）およびＨＯＡｃ（５５２．９１ｍｇ、９．２１ｍｍｏｌ、５２６．５８μＬ）中の$NaNO_2$（６３５．２５ｍｇ、９．２１ｍｍｏｌ）溶液を０℃ で添加した。混合物をN_2下、２５℃で４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～６８％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１９．２

【０２０９】

段階４．ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

メタノール（１０ｍＬ）中のベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、粗製）溶液にＺｎ（１．７７ｇ、２７．０７ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。ＨＯＡｃ（７５４．４９ｍｇ、１２．５６ｍｍｏｌ、７１８．５６μＬ）を０℃でゆっくりと混合物に添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、不溶性固体を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を逆相フラッシュカラム（カラム：３３０ｇ フラッシュカラム Ｗｅｌｃｈ Ｕｌｔｉｍａｔｅ ＸＢ＿Ｃ１８ ２０－４０μｍ；１２０ Ａ；移動相：［水（$NH_3.H_2O$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～３０％、２０分）によって精製し、凍結乾燥し、ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．４６ｇ、１．２７ｍｍｏｌ、２０．１８％収率、８３．９％純度）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０５．１

【０２１０】

段階５．ベンジル３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２９３．９９ｍｇ、６５７．０６μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（２５４．７６ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、３４３．３４μＬ）およびＨＡＴＵ（４９９．６７ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を添加した。３０分後、ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、６５７．０６μｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～４５％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～７０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（１：１）勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキ

シレート（４７０ｍｇ、６２０．６４μｍｏｌ、９４．４６％収率、９６．９％純度）を褐色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７３４．３

【０２１１】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（８）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（０．１ｇ、６４．０５μｍｏｌ、１０％純度）の混合物にベンジル３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．４７ｇ、６４０．５０μｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～９０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過し、触媒を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（３２０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６００．３

【０２１２】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５１）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４６．０６ｍｇ、１６６．７６μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（４３．１０ｍｇ、３３３．５１μｍｏｌ、５８．０９μＬ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（１００ｍｇ、１６６．７６μｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を６０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～３０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～４４％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１５ｍｇ、１７．２１μｍｏｌ、１０．３２％収率、９８．２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５６．２

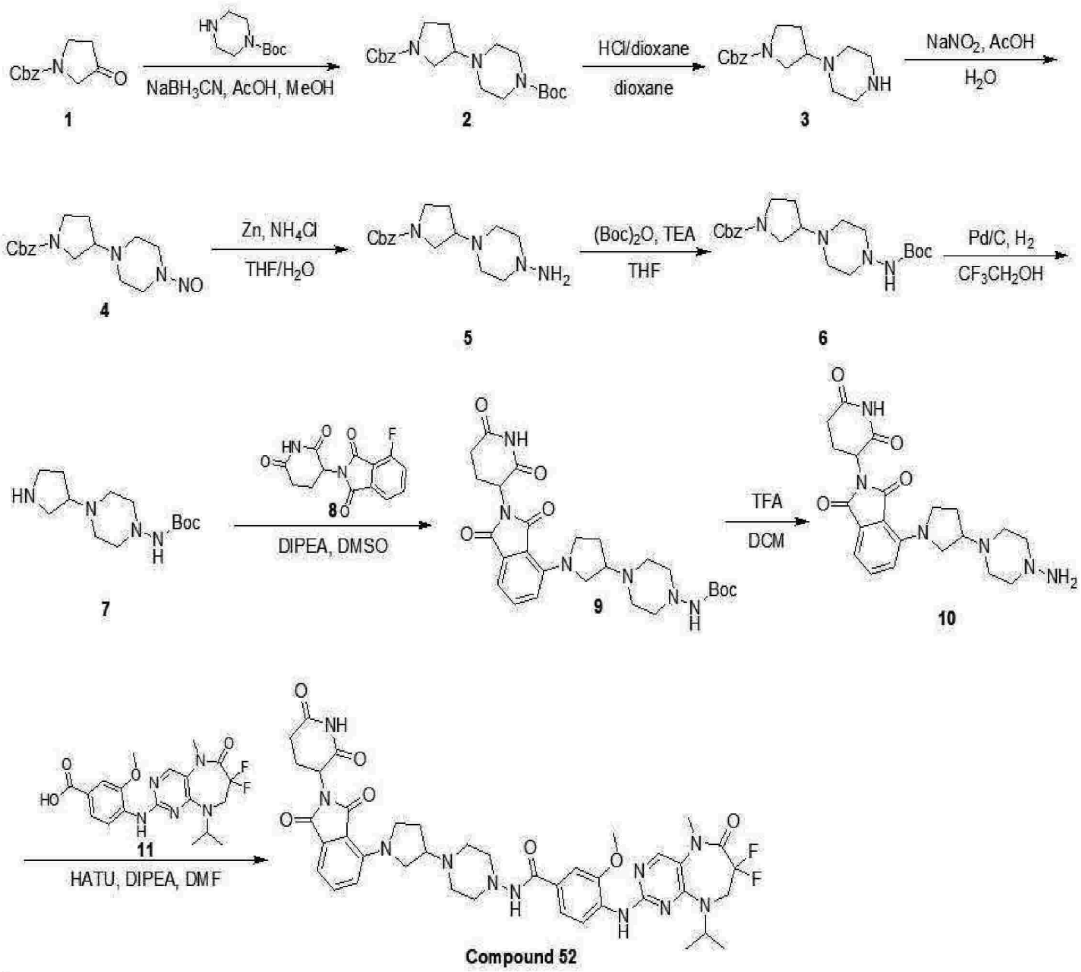
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、９．３７（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｔ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．１７－７．０９（ｍ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．

７２（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．５１（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．３１（ｍ、３Ｈ）、３．０１－２．８３（ｍ、６Ｈ）、２．６７－２．５６（ｍ、６Ｈ）、２．２５－２．１６（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８５－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６２－１．５８（ｍ、４Ｈ）。

【０２１３】

実施例５２．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５２）の合成

【化５９】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（１００ｍＬ）中のベンジル３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、４１．０５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（７．６５ｇ、４１．０５ｍｍｏｌ）溶液に酢酸（２．４７ｇ、４１．０５ｍｍｏｌ、２．３５ｍＬ）を０℃で添加した。ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（７．７４ｇ、１２３．１５ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の３１％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレ

ート（８．９ｇ、２２．８５ｍｍｏｌ、５５．６６％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３９０．２

【０２１４】

段階２．ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８．９ｇ、２２．８５ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４０ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９０．２

【０２１５】

段階３．ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４）の合成

H_2O（１００ｍＬ）中のベンジル３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（７．５ｇ、２３．０２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液に$NaNO_2$（４．７６ｇ、６９．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、酢酸（５．５３ｇ、９２．０７ｍｍｏｌ、５．２７ｍＬ）を０℃でゆっくりと一滴ずつ添加した後、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８２％）を確認した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウムを０℃で添加し、ｐＨ＝１０に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４．７４ｇ、１４．８９ｍｍｏｌ、６４．６８％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１９．４

【０２１６】

段階４．ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＴＨＦ（６０ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）中のベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４．７ｇ、１４．７６ｍｍｏｌ）溶液にNH_4Cl（３．１６ｇ、５９．０５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、Ｚｎ（３．８６ｇ、５９．０５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ添加した後、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をＴＨＦ（２００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０５．１

【０２１７】

段階５．ベンジル３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６）の合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２９．５７ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（８．９８ｇ、８８．７０ｍｍｏｌ、１２．３５ｍＬ）および$(Boc)_2O$（６．４５ｇ、２９．５７ｍｍｏｌ、６．７９ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７９％）を確認した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％ＤＣＭ／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エ

ーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって再精製し、ベンジル３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．８２ｍｍｏｌ、９．５３％収率、９５％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０５．２

【０２１８】

段階６．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（７）の合成

CF_3CH_2OH（１２ｍＬ）中のベンジル３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（０．２ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４２％の出発物質が残っていることと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を４０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（１５ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（４０４ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７１．１

【０２１９】

段階７．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（９）の合成

ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、７２４．０６μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（２８０．７４ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、３７８．３６μＬ）およびｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（１９５．７６ｍｇ、７２４．０６μｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４６％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（１３４ｍｇ、２４９．３８μｍｏｌ、３４．４４％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２７．３

【０２２０】

段階８．４－（３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（１３４ｍｇ、２５４．４７μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１４５．０８ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、９４．２１μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（９０％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３８ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２７．３

【０２２１】

段階９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５２）の合成

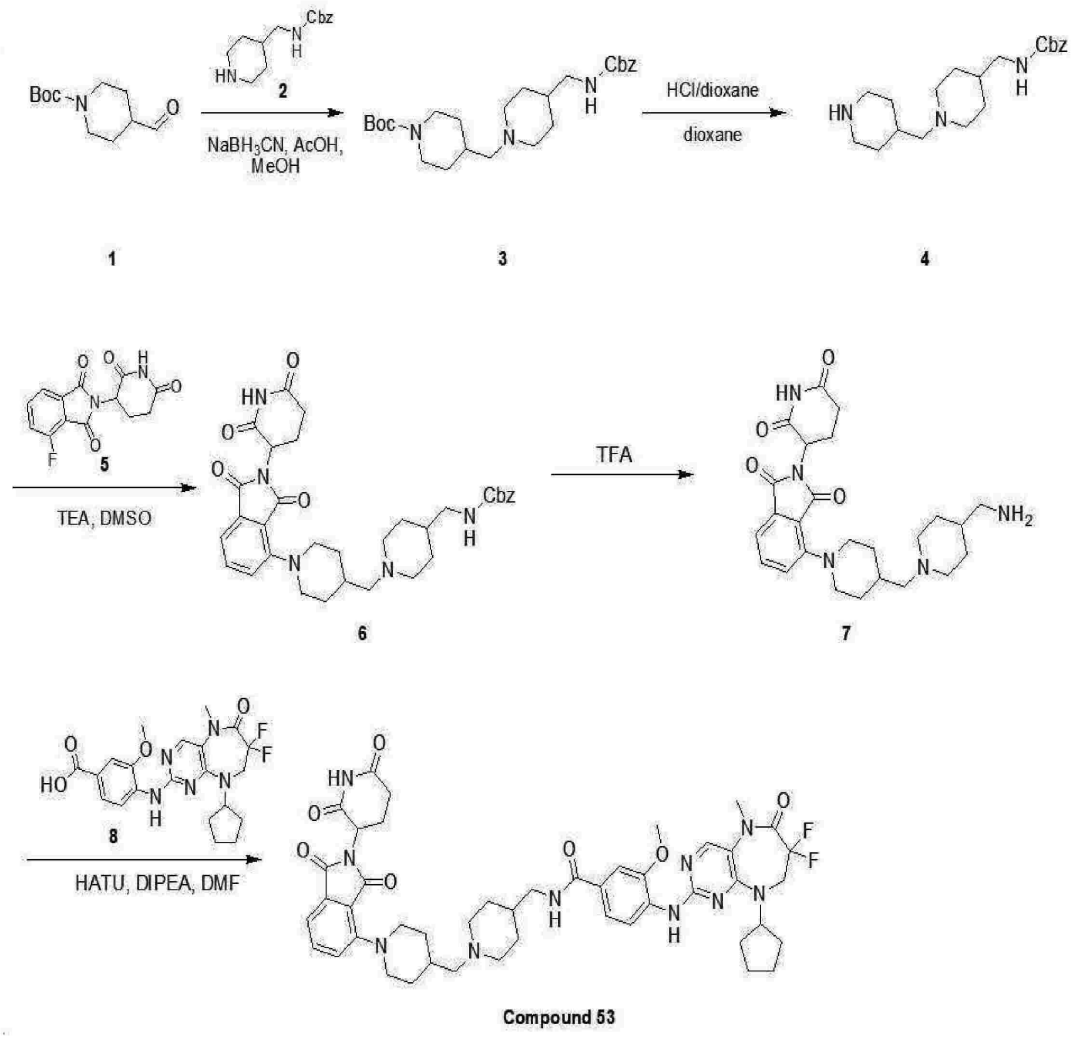
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１８９．８４μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７９．４０ｍｇ、２０８．８３μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４９．０７ｍｇ、３７９．６９μｍｏｌ、６６．１４μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）およびＤＩＰＥＡ（９８．１４ｍｇ、７５９．３８μｍｏｌ、１３２．２７μＬ）中の４－（３－（４－アミノピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２３．１３ｍｇ、２２７．８１μｍｏｌ、ＴＦＡ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７０％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～４７％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（６２．３ｍｇ、６１．３８μｍｏｌ、３２．３３％収率、９３％純度、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８３０．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、CD_3CN）δ＝９．６４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．９７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｓ、１Ｈ）、７．６２－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４７－７．３６（ｍ、２Ｈ）、７．２３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０４（ｍ、１Ｈ）、５．０３－４．９０（ｍ、２Ｈ）、４．２９－４．１３（ｍ、２Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１２．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５－３．７８（ｍ、６Ｈ）、３．７６－３．６２（ｍ、３Ｈ）、３．５７－３．４７（ｍ、１Ｈ）、３．３１（ｓ、７Ｈ）、２．８５－２．６０（ｍ、３Ｈ）、２．５２－２．３２（ｍ、２Ｈ）、２．１５－２．０６（ｍ、１Ｈ）、１．２３（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０２２２】

実施例５３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５３）の合成

【化６０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

メタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）溶液にベンジル（ピペリジン－４－イルメチル）カルバメート（６４０．３８ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、酢酸（１４．０８ｍｇ、２３４．４４μｍｏｌ、１３．４１μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した後、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（２２０．９９ｍｇ、３．５２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～７０％酢酸エチル／石油エーテル@４０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、６２．８０％収率、８２％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４６．１

【０２２３】

段階２．ベンジル（（１－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（４）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（（（ベンジルオキシ）カ

ルボニル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、４４８．８４μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ、１７．８２ｅｑ）を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル（（１－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（１５０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３４６．０

【０２２４】

段階３．ベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のベンジル（（１－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（１５０ｍｇ、３９２．７３μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１３０．１８ｍｇ、４７１．２８μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１１９．２２ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ、１６３．９９μＬ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４５％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　１０％メタノール／酢酸エチル勾配@４０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（２００ｍｇ、３０９．１３μｍｏｌ、７８．７１％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０２．４

【０２２５】

段階４．４－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ＴＦＡ（１ｍＬ）中のベンジル（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）カルバメート（１００ｍｇ、１６６．２０μｍｏｌ）の混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７８％）を確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４６８．２

【０２２６】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５３）の合成

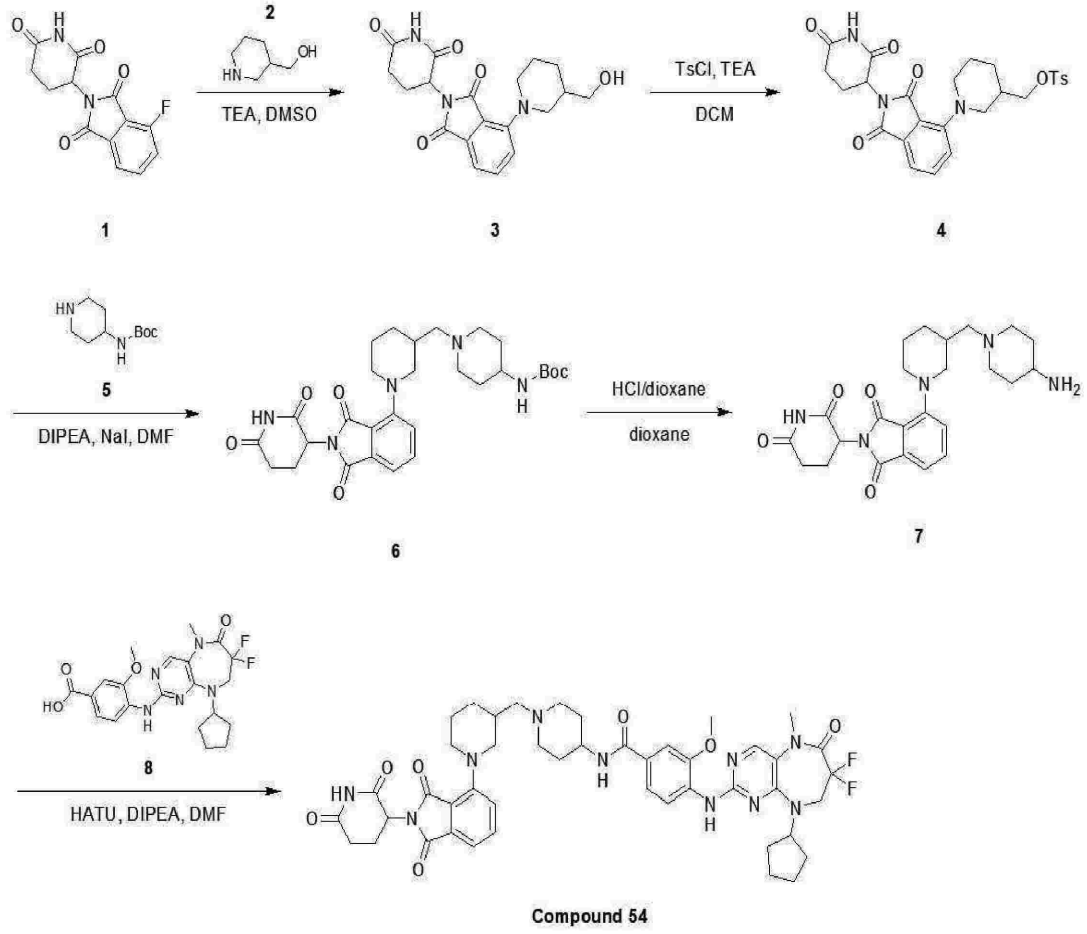
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６９．２４ｍｇ、１５４．７５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８８．２６ｍｇ、２３２．１３μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６０．００ｍｇ、４６４．２５μｍｏｌ、８０．８６μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。４－（４－（（４－（アミノメチル）ピペリジン－１－イル）メ

チル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、１５４．７５μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４７％）を確認した。反応混合物をH_2O（５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）によって精製し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４６％～７６％、８分）によって再精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）メチル）－３－メトキシベンズアミド（２８．７ｍｇ、３１．３６μｍｏｌ、２０．２６％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９７．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｔ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．７０－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１２－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７２－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、３．１６（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９５－２．７９（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．１８－２．１２（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．８９－１．７５（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．５０（ｍ、１０Ｈ）、１．３７－１．１１（ｍ、４Ｈ）。

【０２２７】

実施例５４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５４）の合成

【化６１】



化合物５４は、実施例５０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

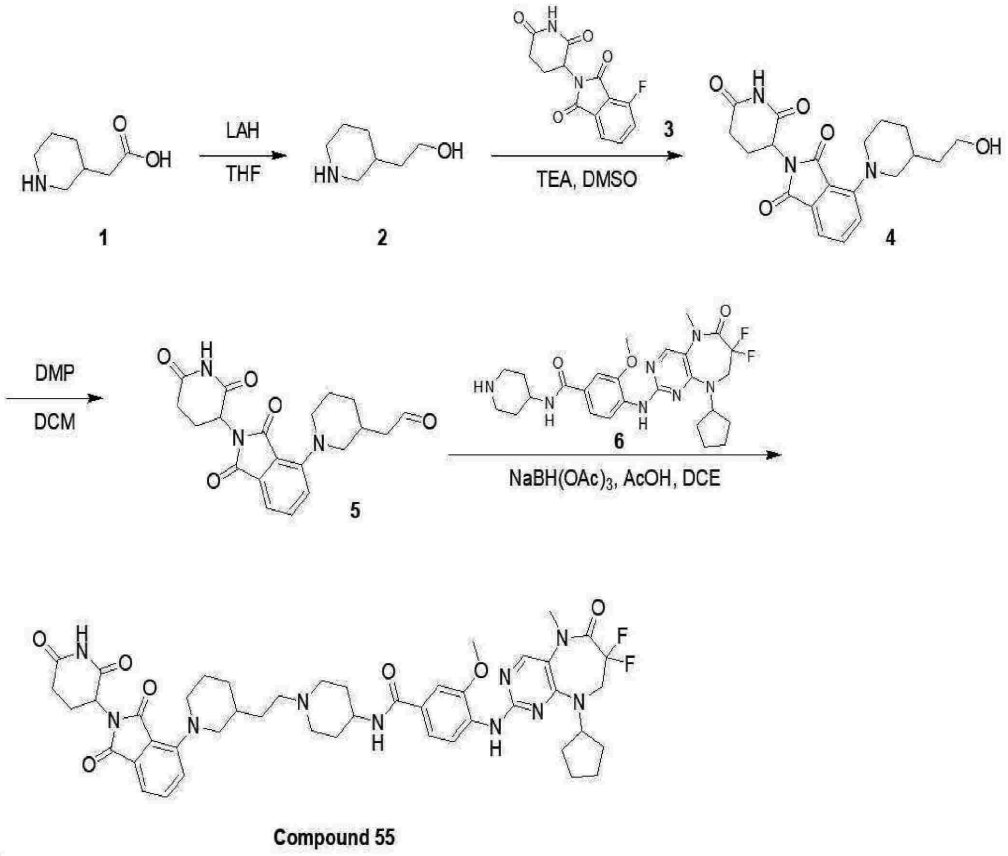
【０２２８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８３．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、２Ｈ）、５．１６－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８３－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．６８－３．５９（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、１Ｈ）、３．０６－２．９７（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．８２－２．７４（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．２７－２．１５（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．８９（ｍ、６Ｈ）、１．８２－１．６９（ｍ、６Ｈ）、１．６７－１．５２（ｍ、７Ｈ）、１．１８－１．０４（ｍ、１Ｈ）。

【０２２９】

実施例５５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５５）の合成

【化６２】



段階１．２－（ピペリジン－３－イル）エタン－１－オール（２）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のＬｉＡｌＨ$_4$（２３８．５７ｍｇ、６．２９ｍｍｏｌ）の混合物にＴＨＦ（５ｍＬ）中の２－（ピペリジン－３－イル）酢酸（０．３ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加した。混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。混合物を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液（２０ｍＬ）でケンチングした。混合物を２５℃で１０分間撹拌し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、２－（ピペリジン－３－イル）エタン－１－オール（０．３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１３０．１

【０２３０】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５１３．１０ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（７０４．８８ｍｇ、６．９７ｍｍｏｌ、９６９．５７μＬ）および２－（ピペリジン－３－イル）エタン－１－オール（０．３ｇ、２．３２ｍｍｏ）を２５℃で添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより８０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～４０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝５／１）勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．８９ｇ、２．３０ｍｍｏｌ、９８．９５％収率、９９．５％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８６．２

【０２３１】

段階３．２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）アセトアルデヒド（５）の合成
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（２－ヒドロキシエチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．８ｇ、２．０８ｍｍｏｌ）溶液にＤＭＰ（１．７６ｇ、４．１５ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、不溶性固体を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）アセトアルデヒド（０．４７ｇ、９５０．０６μｍｏｌ、４５．７７％収率、７７．５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８３．９
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝９．８３（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．５８（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２－７．１７（ｍ、１Ｈ）、４．９８－４．９４（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．５７（ｍ、２Ｈ）、３．０５－２．６９（ｍ、５Ｈ）、２．５６－２．３８（ｍ、３Ｈ）、２．１８－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８０（ｍ、３Ｈ）、１．７０－１．６３（ｍ、１Ｈ）。

【０２３２】

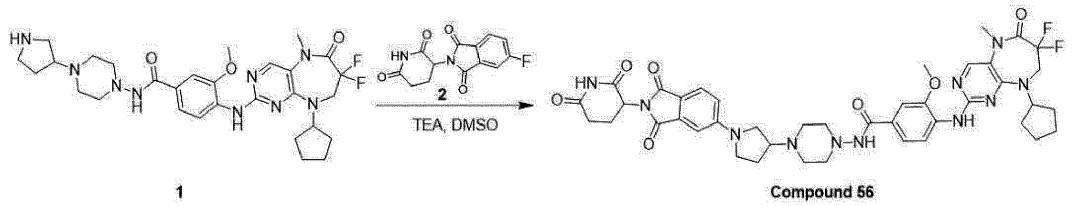
段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５５）の合成
ＤＣＥ（５ｍＬ）中の２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）アセトアルデヒド（８０ｍｇ、２０８．６６μｍｏｌ）溶液にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（１３２．６７ｍｇ、６２５．９８μｍｏｌ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（１２４．０２ｍｇ、２１９．０９μｍｏｌ、ＨＣｌ）および酢酸（１２．５３ｍｇ、２０８．６６μｍｏｌ、１１．９３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～７５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０ｍＬ）でケンチングした後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０×２５ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（５４．６ｍｇ、５９．１７μｍｏｌ、２８．３６％収率、９７．２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９７．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１０－８．０７（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、

７．７２－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５０－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３７（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．２、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．６３（ｍ、３Ｈ）、３．３６－３．３４（ｍ、３Ｈ）、２．９６－２．８０（ｍ、４Ｈ）、２．６４－２．５２（ｍ、５Ｈ）、２．４７－２．４３（ｍ、２Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．８７－１．７１（ｍ、６Ｈ）、１．６３－１．３５（ｍ、８Ｈ）、１．１７－１．０７（ｍ、２Ｈ）。

【０２３３】

実施例５６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５６）の合成

【化６３】



化合物５６は、実施例５１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

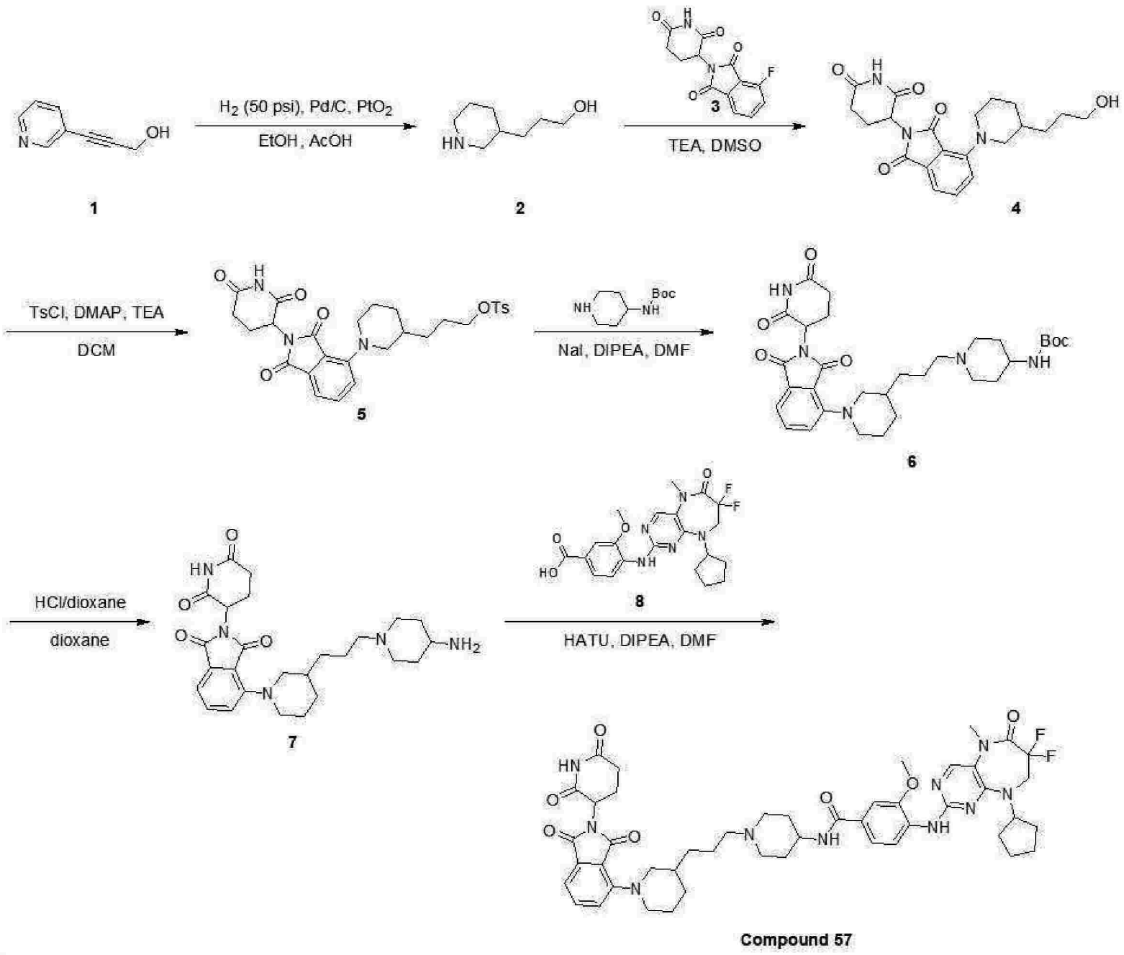
【０２３４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５６．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、９．３６（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５－７．４０（ｍ、２Ｈ）、６．９７（ｓ、１Ｈ）、６．８５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．３　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７５－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．６３－３．５４（ｍ、１Ｈ）、３．４３－３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．２９－３．２８（ｍ、３Ｈ）、３．２３－３．２０（ｍ、１Ｈ）、３．０２－２．８７（ｍ、６Ｈ）、２．６３－２．５９（ｍ、６Ｈ）、２．２８－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．８６（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．５７（ｍ、６Ｈ）。

【０２３５】

実施例５７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５７）の合成

【化６４】



段階１．３－（ピペリジン－３－イル）プロパン－１－オール（２）の合成

酢酸（１０ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）中の３－（ピリジン－３－イル）プロプ－２－イン－１－オール（０．５ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（２ｇ、１８．７８ｍｍｏｌ、１０％純度）およびPtO_2（４２６．３７ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１００％純度）を２５℃で添加した。混合物をH_2気体（５０ｐｓｉ）下、５０℃で２４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークが検出されたことを確認した。混合物をろ過し、触媒を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、３－（ピペリジン－３－イル）プロパン－１－オール（０．６ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１４４．２

【０２３６】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（０．９ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（９８９．１１ｍｇ、９．７７ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）および３－（ピペリジン－３－イル）プロパン－１－オール（４６６．６７ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を９０℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４４％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－イル）イソ

インドリン－１，３－ジオン（０．８ｇ、１．８３ｍｍｏｌ、５６．２４％収率、９１．５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．１３－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．３５（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．３９（ｑ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４－２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．８５－１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．７９－１．５９（ｍ、３Ｈ）、１．５４－１．３９（ｍ、２Ｈ）、１．２８－１．１７（ｍ、２Ｈ）、１．０９－０．９９（ｍ、１Ｈ）。

【０２３７】

段階３．３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（５）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（３－ヒドロキシｐｒｏｐｙｌ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、１．００ｍｍｏｌ）溶液にＴｓＣｌ（２８６．３７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２０２．６６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、２７８．７６μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～５０％の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（３－（３－ヒドロキシプロピル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと～２８％の所望の質量が検出されたことを確認した。ＴｓＣｌ（２８６．３７ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（２４．４７ｍｇ、２００．２８μｍｏｌ）およびＴＥＡ（３０３．９９ｍｇ、３．００ｍｍｏｌ、４１８．１５μＬ）を混合物に添加した。混合物を２５℃でさらに４時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）で一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝５／１）勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（０．３６ｇ、６１７．１０μｍｏｌ、６１．６２％収率、９４．９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５５４．１

【０２３８】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（３１０ｍｇ、５５９．９５μｍｏｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１３４．５７ｍｇ、６７１．９３μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１４４．７４ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１９５．０６μＬ）およびＮａＩ（４１．９７ｍｇ、２７９．９７μｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を８０℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって数個の新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％石油エーテル／ジクロロメタン：メタノール（ｖ：ｖ＝２：１）勾配@

８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２ｇ、３３７．９７μｍｏｌ、６０．３６％収率、９８．３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５８２．６

【０２３９】

段階５．４－（３－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２４０ｍｇ、４１２．５８μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過した。ろ過ケーキを減圧濃縮し、４－（３－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２２ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８２．３ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、１０．８４－１０．６３（ｍ、１Ｈ）、８．３９－８．３８（ｍ、２Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、２Ｈ）、５．１６－５．０７（ｍ、１Ｈ）、３．７１－３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．５７－３．５４（ｍ、１Ｈ）、３．３５－３．２１（ｍ、１Ｈ）、３．１０－２．７９（ｍ、６Ｈ）、２．６２－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．１９－１．５７（ｍ、１２Ｈ）、１．３０－１．１９（ｍ、２Ｈ）。

【０２４０】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５７）の合成

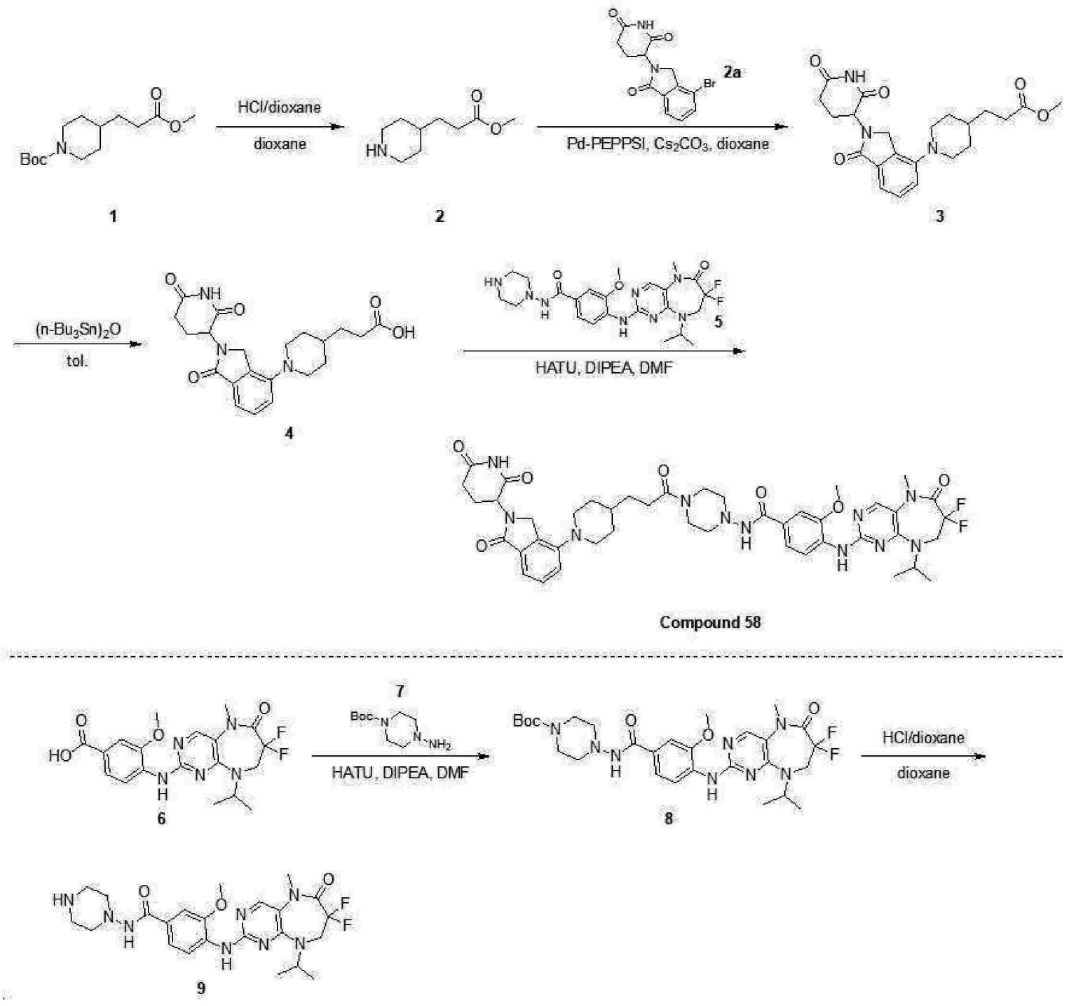
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０１．９８ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９．３２ｍｇ、５３６．３９μｍｏｌ、９３．４３μＬ）を添加した。３０分後、４－（３－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００．０４ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～７０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２３％～５３％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５４％～８４％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－

３－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（５８．２ｍｇ、６３．５７μｍｏｌ、３５．５５％収率、９９．５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１１．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３９－７．３０（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．６、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．６１（ｍ、３Ｈ）、３．３３－３．３２（ｍ、３Ｈ）、２．９３－２．７８（ｍ、４Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、５Ｈ）、２．２９－２．２３（ｍ、２Ｈ）、２．０６－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．８２（ｍ、１Ｈ）、１．７９－１．６７（ｍ、６Ｈ）、１．６０－１．４５（ｍ、７Ｈ）、１．２７－１．２０（ｍ、２Ｈ）、１．１１－１．００（ｍ、１Ｈ）。

【０２４１】

実施例５８．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５８）の合成

【化６５】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］

［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（８）の合成
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４００ｍｇ、９４９．２２μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（３６８．０４ｍｇ、２．８５ｍｍｏｌ、４９６．０１μＬ）およびＨＡＴＵ（５４１．３８ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（２１０．１５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６１％）を確認した。混合物溶液を水（４０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０ｘ４０ｍｍｘ １５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６５％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（２６０ｍｇ、４１７．１０μｍｏｌ、４３．９４％収率、９７％純度）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０５．４

【０２４２】

段階２．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（９）の合成
ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（２２０ｍｇ、３６３．８５μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２４．４４ｍＬ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（２００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０５．３

【０２４３】

段階３．メチル３－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート（２）の合成 ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３７．５０ｍＬ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１；Ｒｆ＝０）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、メチル３－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート（７６０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１７２．２

【０２４４】

段階４．メチル３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（３）の合成
ジオキサン（１０ｍＬ）中のメチル３－（ピペリジン－４－イル）プロパノエート（２０８．８９ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）、３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２５０ｍｇ、７７３．６５μｍｏｌ）およびＣｓ

$_2CO_3$（７５６．２１ｍｇ、２．３２ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ（３７．６３ｍｇ、３８．６８μｍｏｌ）を２５℃N_2気体下で添加した。混合物を１００℃N_2気体下で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）で希釈し、塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、メチル３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（０．２ｇ、粗製）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１４．２

【０２４５】

段階５．３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパン酸（４）の合成

トルエン（５ｍＬ）中のメチル３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノエート（０．２ｇ、４８３．７２μｍｏｌ）およびトリブチル（トリブチルスタンニルオキシ）スタンナン（１．１７ｇ、１．９３ｍｍｏｌ、９９９．１３μＬ）の混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（１１％）を確認した。混合物をＫＦ（２．５Ｍ、３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@６０ｍＬ／分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００×２５ｍｍ×４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～３８％、７分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパン酸（１００ｍｇ、粗製）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４００．２

【０２４６】

段階６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５８）の合成

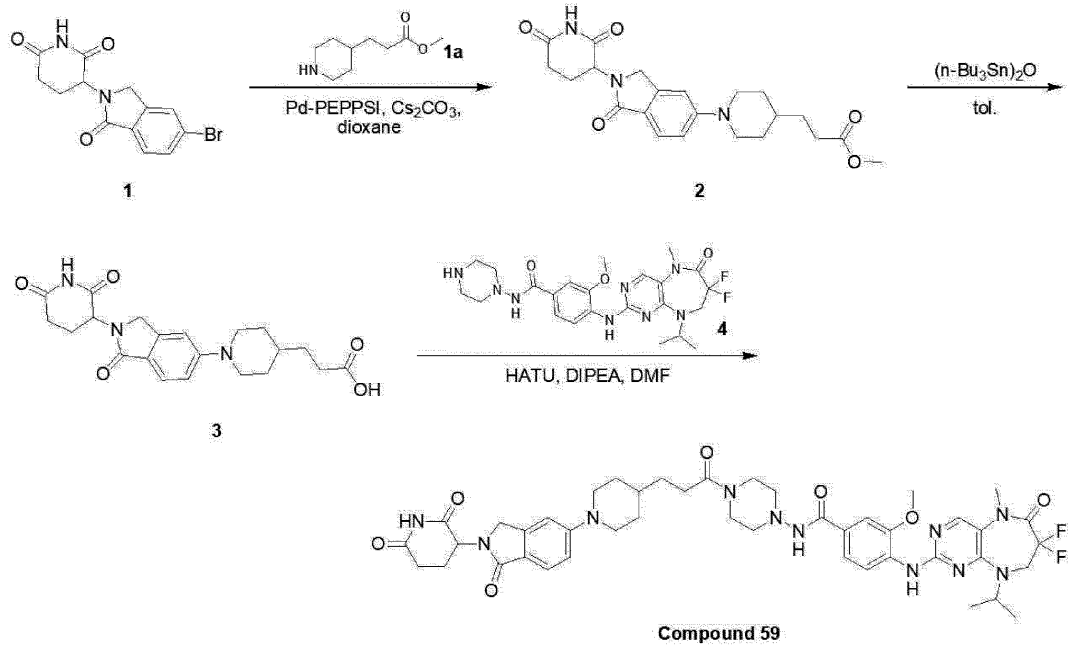
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパン酸（８０ｍｇ、粗製）溶液にＨＡＴＵ（１１４．２３ｍｇ、３００．４２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７．６５ｍｇ、６００．８４μｍｏｌ、１０４．６５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（８６．５２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５８％）を確認した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@６０ｍＬ／分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～６４％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロ

ピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（５０．９ｍｇ、５３．４３μｍｏｌ、２６．６８％収率、９３％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８６．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５－１０．８９（ｍ、１Ｈ）、９．４３（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．４８－７．３７（ｍ、３Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．１、１３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｑ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９－４．３７（ｍ、１Ｈ）、４．３４－４．２３（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．６２－３．５２（ｍ、４Ｈ）、３．４２－３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９８－２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．７６－２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５６（ｍ、１Ｈ）、２．４８－２．３５（ｍ、３Ｈ）、２．０５－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．８０（ｄ、Ｊ＝１１．６　Ｈｚ、２Ｈ）、１．５７－１．４７（ｍ、２Ｈ）、１．４５－１．３６（ｍ、１Ｈ）、１．３５－１．２６（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０２４７】

実施例５９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物５９）の合成

【化６６】



化合物５９は、実施例５８にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０２４８】

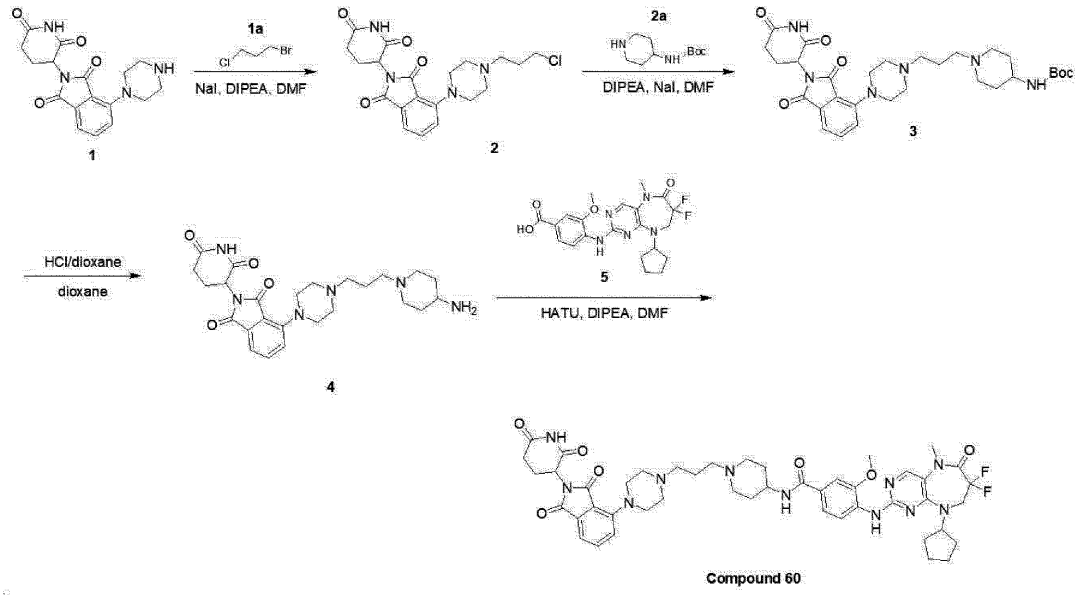
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８６．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．４８（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１２－７．９９（ｍ、２Ｈ）、７．７９－７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．４１（ｓ、１Ｈ）、７．３８－７．２７（ｍ、１Ｈ）、７．０８－６．９４（ｍ、２Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９（ｄ

ｄ、Ｊ＝５．１、１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４－４．９２（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．３０－４．２０（ｍ、１Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．９３－３．７８（ｍ、６Ｈ）、３．７１－３．６１（ｍ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．０６－２．９８（ｍ、３Ｈ）、２．９３－２．７７（ｍ、４Ｈ）、２．４８－２．２６（ｍ、３Ｈ）、２．２５－２．１４（ｍ、１Ｈ）、１．８３（ｄ、Ｊ＝１２．５　Ｈｚ、２Ｈ）、１．７２－１．６１（ｍ、４Ｈ）、１．４５－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．３２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０２４９】

実施例６０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６０）の合成

【化６７】



段階１．４－（４－（３－クロロプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－クロロプロパン（２５２．９３ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、１５８．０８μＬ）、ＤＩＥＡ（５６６．２８ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、７６３．１８μＬ）およびＮａＩ（２１．８９ｍｇ、１４６．０５μｍｏｌ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（４－（３－クロロプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６１１ｍｇ、粗製）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１９．１

【０２５０】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（４－（３－クロロプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６００

ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（３７２．９４ｍｇ、１．８６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（５５５．３８ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、７４８．４８μＬ）およびＮａＩ（２１．４７ｍｇ、１４３．２４μｍｏｌ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（３－クロロプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５１％）を確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０ｘ５０ｍｍｘ　１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１１分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０ｘ５０ｍｍｘ　１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～５８％、１１分）によって精製した後、凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．３

【０２５１】

段階３．４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３ｇ、５１４．８５μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２７．２７ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００ｘ２５ｍｍｘ４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６％～２６％、７分）によって精製した後、　凍結乾燥し、４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、８２．１３μｍｏｌ、２１．３１％収率、９８％純度、ＴＦＡ）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８３．１

【０２５２】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６０）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４５ｍｇ、１００．５７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（５７．３６ｍｇ、１５０．８６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８．９９ｍｇ、３０１．７２μｍｏｌ、５２．５５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物に４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６０．００ｍｇ、１００．５７μｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５４％）を確認した。混合物を水（１０ｍ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍ

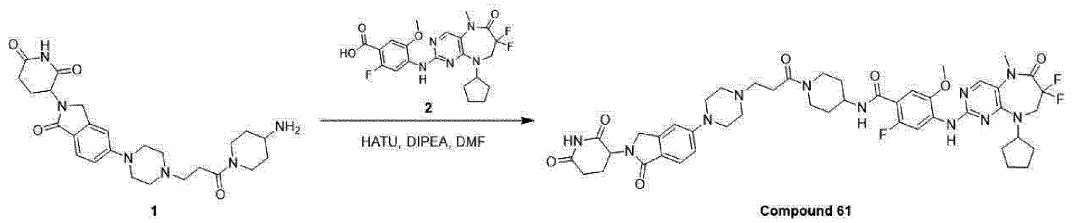
Ｌ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝８：１；Ｒｆ＝０．４）によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～６８％、８分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（３１．４ｍｇ、３３．７４μｍｏｌ、３３．５５％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７５－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５４－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８３－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．２６（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６５－２．５８（ｍ、１Ｈ）、２．５６－２．４９（ｍ、６Ｈ）、２．４２－２．２５（ｍ、５Ｈ）、２．０６－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５７（ｍ、６Ｈ）。

【０２５３】

実施例６１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物６１）の合成

【化６８】



化合物６１は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

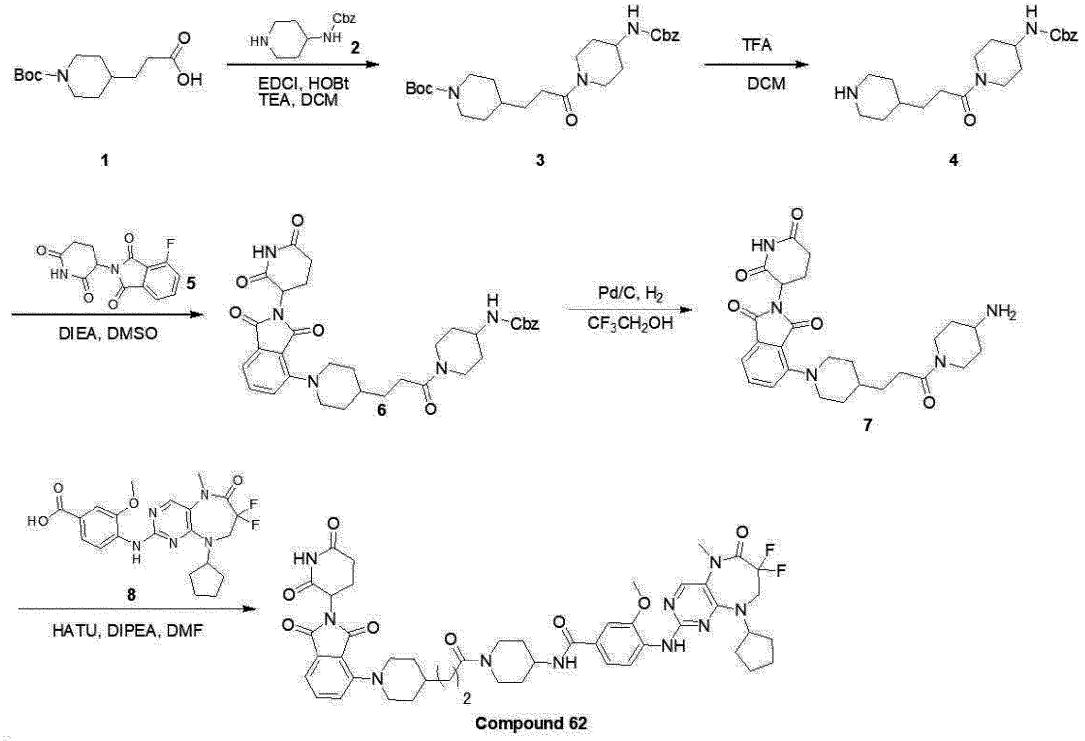
【０２５４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９３０．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９４（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０７－７．９２（ｍ、２Ｈ）、７．５３（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０２（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８９－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．１７（ｍ、３Ｈ）、４．１５－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９７－３．８５（ｍ、４Ｈ）、３．３４－３．２４（ｍ、８Ｈ）、３．２１－３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．９６－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７９－２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、８Ｈ）、２．４０－２．３２（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８０（ｍ、５Ｈ）、１．７７－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．５５－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０２５５】

実施例６２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６２）の合成

【化６９】



化合物６２は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０２５６】

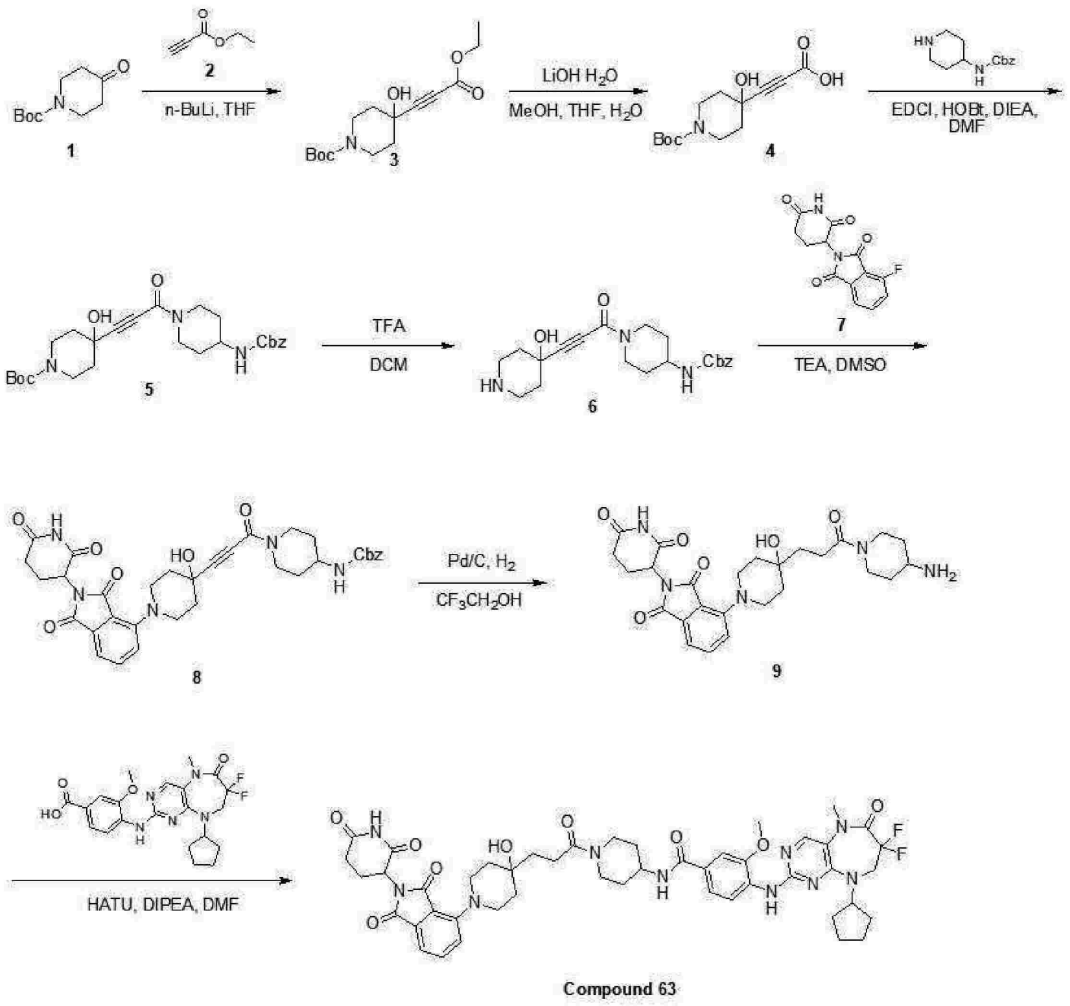
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２５．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２９－１０．８１（ｍ、１Ｈ）、８．３６－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．３９－７．２２（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．１４－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、４Ｈ）、３．８０－３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．４３－３．３２（ｍ、３Ｈ）、３．１３（ｔ、Ｊ＝１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９６－２．７７（ｍ、３Ｈ）、２．７２－２．５５（ｍ、３Ｈ）、２．３９（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８６（ｍ、３Ｈ）、１．８３－１．７９（ｍ、３Ｈ）、１．７２－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．５５－１．４２（ｍ、４Ｈ）、１．４２－１．２５（ｍ、３Ｈ）。

【０２５７】

実施例６３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（

化合物６３）の合成

【化７０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のエチルプロピオレート（１．７０ｇ、１７．３３ｍｍｏｌ、１．７０ｍＬ）溶液に－７０℃でｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、９．３０ｍＬ）をゆっくりと添加し、混合物を－７０℃で１５分間撹拌した。それから－７０℃でＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）溶液をゆっくりと添加し、混合物を－７０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５５％の所望の質量が検出されたことを確認した。酢酸（１．１７ｇ、１９．５１ｍｍｏｌ、１．１２ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃まで昇温した。混合物を炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した後、合わせた有機相をH_2O（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．３７ｇ、４．１５ｍｍｏｌ、８２．６２％収率、９０％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９８．３

【０２５８】

段階２．３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオール酸（４）の合成

ＴＨＦ（１２ｍＬ）、H_2O（０．３ｍＬ）およびメタノール（０．３ｍＬ）中のｔｅ

ｒｔ－ブチル４－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１．１７ｇ、３．９３ｍｍｏｌ）溶液にＬｉＯＨ・H_2O（２３１ｍｇ、５．５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で４時間撹拌した。ワークアップ後、ＬＣＭＳにより８３％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を他のバッチ（０．２ｇスケール）と合わせた後、減圧濃縮し、３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオール酸（１．２５ｇ、粗製）を黒褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７０．３

【０２５９】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオール酸（１．２５ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）およびベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（１．１７ｇ、５．００ｍｍｏｌ）溶液にＥＤＣＩ（１．３１ｇ、６．８１ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．２３ｇ、９．０８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．７６ｇ、１３．６３ｍｍｏｌ、２．３７ｍＬ）溶液を添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより６３％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液１０～４０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（８５０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、３７．７７％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８６．２

【０２６０】

段階４．ベンジル（１－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＣＭ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－イン－１－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、６１７．８３μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（４１５．８０ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ、２７０μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより７５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル（１－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３１０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８６．０

【０２６１】

段階５．ベンジル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８）の合成

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中のベンジル（１－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３１０ｍｇ、６２０．６５μｍｏｌ、ＴＦＡ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１６３ｍｇ、５９０．１１μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（３７８．０４ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ、５２０μＬ）を添加し、混合物を１００℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより９２％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（３０ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフ

ラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～９８％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３ｇ、４５３．５０μｍｏｌ、７３．０７％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６４２．０

【０２６２】

段階６．４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のベンジル（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロピオロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．３ｇ、４６７．５３μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（５０ｍｇ、１０％純度）を添加し、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４６％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、５０℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより８０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をＴＨＦ（１０ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過ケーキをＴＨＦ（１０ｍＬ）およびCF_3CH_2OH（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮し、４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２４０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５１２．０

【０２６３】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６３）の合成

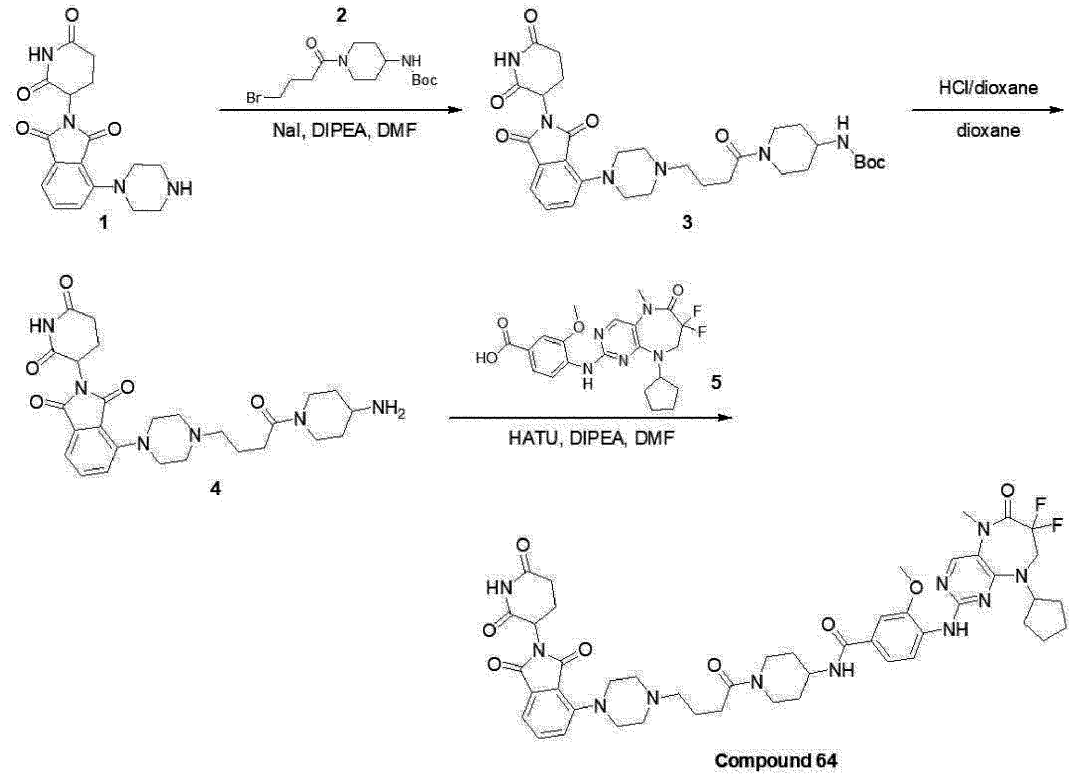
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１５６．４５μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（８９．２３ｍｇ、２３４．６７μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（６０．６６ｍｇ、４６９．３４μｍｏｌ、８１．７５μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１５分間撹拌した。それからＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９６．０４ｍｇ、１８７．７４μｍｏｌ）溶液を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより７９％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、９分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（４４ｍｇ、４４．４２μｍｏｌ、２８．３９％収率、９５％純度）を黄色の

固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９４１．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１８－８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６９－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５１－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．０９－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９７－３．９０（ｍ、４Ｈ）、３．４８－３．３９（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２６－３．０９（ｍ、３Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７２－２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．４２（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．７９（ｍ、５Ｈ）、１．７４－１．５４（ｍ、１２Ｈ）、１．５２－１．３３（ｍ、２Ｈ）

【０２６４】

実施例６４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６４）の合成

【化７１】



化合物６４は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０２６５】

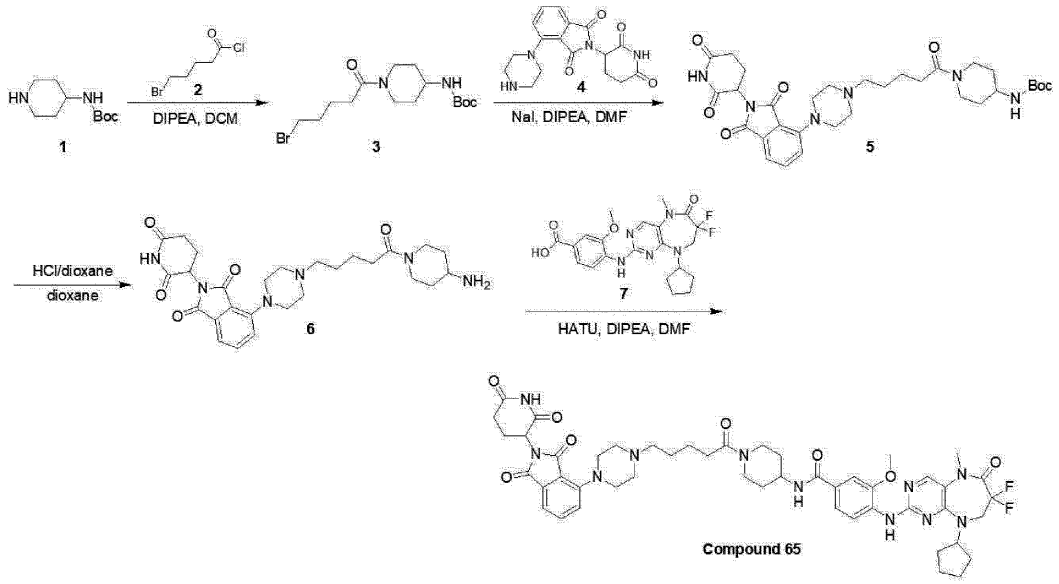
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９４０．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝１２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、４Ｈ）、３．３４－３．３０（ｍ、７Ｈ）、３．１２（ｔ、Ｊ＝１１．９

Ｈｚ、１Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７１－２．６１（ｍ、２Ｈ）、２．５７－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．４１－２．３０（ｍ、４Ｈ）、２．０７－１．７７（ｍ、６Ｈ）、１．７６－１．６７（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．５０－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０２６６】

実施例６５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（５－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ペンタノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６５）の合成

【化７２】



化合物６５は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

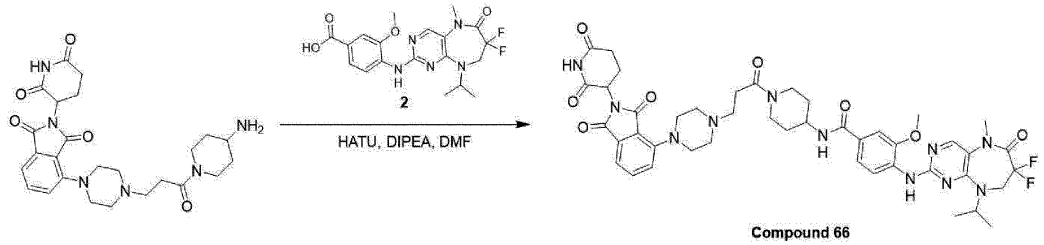
【０２６７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９５４．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１７－８．１５（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７０－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．５０－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．３１（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．０９－３．９８（ｍ、３Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．３１－３．２８（ｍ、４Ｈ）、３．１５－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．９２－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７２－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．５５－２．５１（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．３３（ｍ、４Ｈ）、２．０６－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８４（ｍ、３Ｈ）、１．８１－１．８０（ｍ、１Ｈ）、１７６　－１．３２（ｍ、１３Ｈ）。

【０２６８】

実施例６６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６６）の合成

【化７３】



化合物６６は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

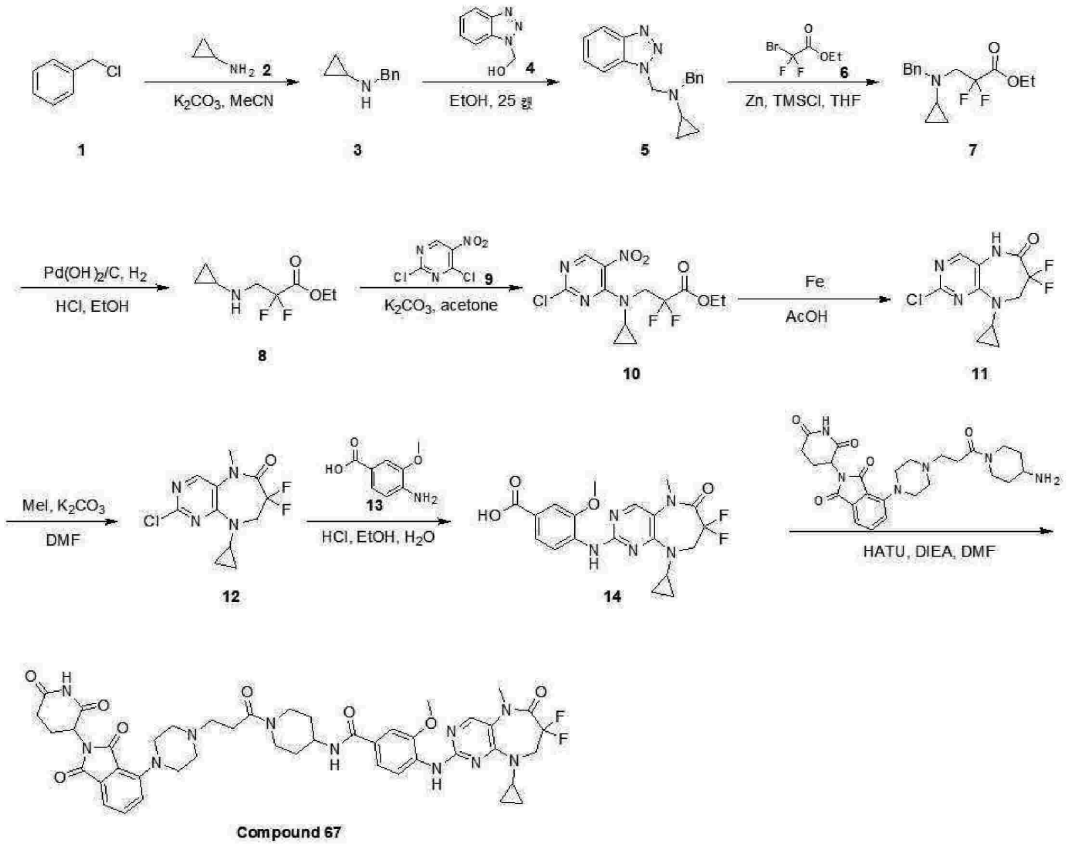
【０２６９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９００．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２５－１０．９０（ｍ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４１－７．３０（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｔｄ、Ｊ＝６．６、１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９（ｂｒｄ、Ｊ＝１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２－３．９５（ｍ、４Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３０（ｂｒ　ｓ、６Ｈ）、３．２０－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．８０－２．５４（ｍ、１２Ｈ）、２．１１－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．５９－１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０２７０】

実施例６７．４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６７）の合成

【化７４】



段階１．Ｎ－ベンジルシクロプロパンアミン（３）の合成

ＡＣＮ（１００ｍＬ）中の（クロロメチル）ベンゼン（１０ｇ、７９．００ｍｍｏｌ、９．０９ｍＬ）およびシクロプロパンアミン（１１．２８ｇ、１９７．５０ｍｍｏｌ、１３．６８ｍＬ）溶液にK_2CO_3（１６．３８ｇ、１１８．５０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により、（クロロメチル）ベンゼンが完全に消費されたことと高い極性の２つの新たなスポットが検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＡＣＮ（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮した。残渣をトルエン（３０ｍＬ）で希釈し、ほとんどのシクロプロパンアミンを除去するために真空濃縮し、Ｎ－ベンジルシクロプロパンアミン（１１．３５ｇ）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１４８．２

【０２７１】

段階２．Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロプロパンアミン（５）の合成

エタノール（１００ｍＬ）中のＮ－ベンジルシクロプロパンアミン（１１．３５ｇ、７７．１０ｍｍｏｌ）および（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メタノール（１１．５０ｇ、７７．１０ｍｍｏｌ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）によりＮ－ベンジルシクロプロパンアミンが完全に消費されたことと低い極性の新たな一つの主要なスポットが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）および酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈し、有機相を分離し、水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×１）で抽出した後、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロプロパンアミン（２０．９ｇ、粗製）を明るい黄色の油状物として得て、これを直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７９．４

【０２７２】

段階３．エチル３－（ベンジル（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（７）の合成
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＺｎ（１２．２７ｇ、１８７．７１ｍｍｏｌ）懸濁液に０℃Ｎ$_2$下、ＴＭＳＣｌ（２０．３９ｇ、１８７．７１ｍｍｏｌ、２３．８２ｍＬ）を一滴ずつ添加した。反応温度を５℃以下に維持した。２０分間攪拌した後、０℃Ｎ$_2$下、エチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロアセテート（３０．４８ｇ、１５０．１７ｍｍｏｌ、１９．２９ｍＬ）をゆっくりと添加した。反応温度を３０℃以下に維持した。混合物を２０分間攪拌した後、０℃まで温度を下降させた。ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロプロパンアミン（２０．９ｇ、７５．０９ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加した。反応温度を１０℃以下に維持した。２０分後、懸濁液を１５℃まで温度が上昇した後、５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより試薬１が完全に消費されたことと５５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（２００ｍＬ）およびＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮した。残渣をろ過した後、ろ過ケーキを溶媒（２００ｍＬ、石油エーテル／酢酸エチル＝６／１）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、エチル３－（ベンジル（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（５４．５ｇ、粗製）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８４．１
【０２７３】
段階４．エチル３－（シクロプロピルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８）の合成
エタノール（２００ｍＬ）中のエチル３－（ベンジル（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（５４．５ｇ、１９２．３７ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（１２Ｍ、３２．０６ｍＬ）溶液にＮ$_2$気体下、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１０ｇ、１０％純度）を添加し、懸濁液をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４８％の出発物質が残っていることを確認し、混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２４時間さらに攪拌し、ＬＣＭＳにより微量の出発物質が残っていることと所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をろ過した後、ろ過ケーキをエタノール（５００ｍＬ）で洗浄した後、ろ過物を真空濃縮し、エチル３－（シクロプロピルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（４５．４ｇ、ＨＣｌ）を褐色の粘性物質として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１９４．２
【０２７４】
段階５．エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（１０）の合成
アセトン（４００ｍＬ）中のエチル３－（シクロプロピルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（４５．４ｇ、１９７．６９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）および２，４－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（１９．１７ｇ、９８．８５ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＫ$_2$ＣＯ$_3$（８１．９７ｇ、５９３．０７ｍｍｏｌ）を添加し、温度を１０℃以下に維持した。懸濁液を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳによりエチル３－（シクロプロピルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエートが完全に消費されたことと３４％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を放置後、層分離して上澄み液をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（５００ｍＬ）で洗浄し、沈殿物をＨ$_2$Ｏ（５００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２～１２％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、溶出物を真空濃縮した。残渣を（石油エーテル：酢酸エチル＝１５：１、２０ｍＬ）で粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを（２０ｍＬ、石油エーテル：酢酸エチル＝１５：１）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８．９５ｇ、２５．５２ｍｍｏｌ、１２．９１％収率）を白色の固体として得た。ろ過物を真空濃縮し、エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シ

クロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（１ｇ）を黄色の粘性物質として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３５０．７

【０２７５】

段階６．２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１１）の合成

酢酸（８０ｍＬ）中のエチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロプロピル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８．９５ｇ、２５．５２ｍｍｏｌ）およびＦｅ（５．７０ｇ、１０２．０８ｍｍｏｌ）の混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと９７％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去した。残渣をH_2O（３００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）で希釈し、懸濁液をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を層分離して有機相を集め、水層を酢酸エチル（２００ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム溶液（１００ｍＬ×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で１０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（６．２ｇ、２２．５７ｍｍｏｌ、８８．４４％収率）を黄白色の固体として得て、これをＨ　ＮＭＲにより確認した。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７５．０．

ろ過物を真空濃縮し、２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．６ｇ）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７５．７

【０２７６】

段階７．２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１２）の合成

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（６．２ｇ、２２．５７ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（６．２４ｇ、４５．１５ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（４．１７ｇ、２９．３５ｍｍｏｌ、１．８３ｍＬ）を添加し、懸濁液を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと９３％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物に０℃でH_2O（３０ｍＬ）を添加し、ケンチングし、氷水（３００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液９～４０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（６．１２ｇ、２１．２０ｍｍｏｌ、９３．９１％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８８．７

【０２７７】

段階８．４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１４）の合成

エタノール（３ｍＬ）およびH_2O（１２ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．７３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ安息香酸（４３４．２９ｍｇ、２．６０ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、３０５．９９μＬ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより試薬１が完全に消費されたことと７７％の所望の質量が検出されたことを確認した。

反応混合物を真空濃縮した。残渣をH_2O（１０ｍＬ）で５分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをH_2O（１０ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、粗生成物を得た。粗生成物をＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で５分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２３７ｍｇ、５６５．１２μｍｏｌ、３２．６３％収率）を灰色の固体として得て、Ｈ　ＮＭＲにより確認した。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２０．０

ろ過物を真空濃縮し、４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（０．５ｇ）を灰色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．７６（ｓ、１Ｈ）、８．６３－８．５１（ｍ、１Ｈ）、８．４０（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝１．３、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｓ、１Ｈ）、４．３０（ｔ、Ｊ＝１４．３　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．９７（ｍ、１Ｈ）、０．９５－０．８１（ｍ、２Ｈ）、０．７８－０．６０（ｍ、２Ｈ）。

【０２７８】

段階９．４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６７）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１６６．９１μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８２．５０ｍｇ、２１６．９９μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（８６．２９ｍｇ、６６７．６５μｍｏｌ、１１６．２９μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間攪拌した。混合物に４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０．０７ｍｇ、１５０．２２μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと９１％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、９分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　C_{18}　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～４３％、１０分）および（カラム：ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、９分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロプロピル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（１９．０ｍｇ、２０．９５μｍｏｌ、１２．５５％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９８．２

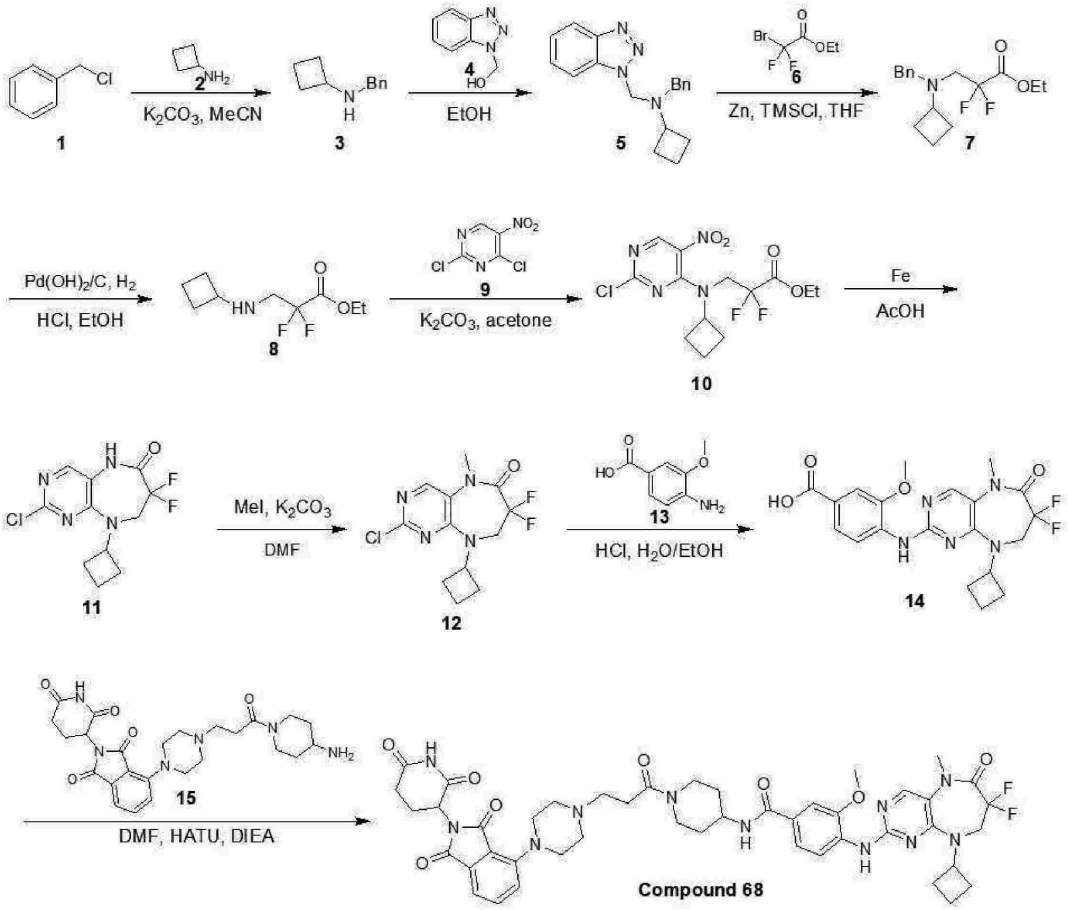
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２５－１０．９３（ｍ、１Ｈ）、８．５８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ

、１Ｈ）、７．６０－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１９－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｔ、Ｊ＝１５．５　Ｈｚ、２Ｈ）、４．１１－３．８８（ｍ、５Ｈ）、３．３２－３．２４（ｍ、７Ｈ）、３．２０－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．７３－２．５４（ｍ、１１Ｈ）、２．０９－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．７４（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．３０（ｍ、２Ｈ）、０．８３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、０．７２－０．５５（ｍ、２Ｈ）。

【０２７９】

実施例６８．４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６８）の合成

【化７５】



段階１．Ｎ－ベンジルシクロブタンアミン（３）の合成

ＭｅＣＮ（５０ｍＬ）中の（クロロメチル）ベンゼン（５ｇ、３９．５０ｍｍｏｌ、４．５５ｍＬ）溶液に２５℃でK_2CO_3（１６．３８ｇ、１１８．５０ｍｍｏｌ）およびシクロブタンアミン（５．０６ｇ、７１．１０ｍｍｏｌ、６．０９ｍＬ）を添加した。混合物を８０℃で５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）によって一つの新たなスポットが検出されたことを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をトルエン（３０ｍＬ）に溶解した後、減圧濃縮し、Ｎ－ベンジルシクロブタンアミン（７．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１６２．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．３２－７．２７（ｍ、５Ｈ）、３．５７（ｓ、２Ｈ）、３．１１－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．０７　－２．０１（ｍ

、２Ｈ）、１．８９－１．７７（ｍ、１Ｈ）、１．７１－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５３（ｍ、１Ｈ）、１．５２－１．４６（ｍ、１Ｈ）。

【０２８０】

段階２．Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロブタンアミン（５）の合成

エタノール（８０ｍＬ）中のＮ－ベンジルシクロブタンアミン（７．１ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）溶液に２５℃で（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メタノール（６．５７ｇ、４４．０３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、Ｎ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロブタンアミン（１３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９３．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．０５（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．５６－７．５２（ｍ、１Ｈ）、７．４６－７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３７－７．３５（ｍ、５Ｈ）、５．４４（ｓ、２Ｈ）、３．６３（ｓ、２Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．８７－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．５９－１．５０（ｍ、２Ｈ）。

【０２８１】

段階３．エチル３－（ベンジル（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（７）の合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＺｎ（７．２７ｇ、１１１．１６ｍｍｏｌ）の混合物に０℃でＴＭＳＣｌ（１２．０８ｇ、１１１．１６ｍｍｏｌ、１４．１１ｍＬ）を添加した。３０分間攪拌後、０℃でエチル２－ブロモ－２，２－ジフルオロアセテート（１８．０５ｇ、８８．９３ｍｍｏｌ、１１．４２ｍＬ）を混合物に添加した後、温度を３０℃以下に維持した。混合物を３０分間攪拌し、０℃まで温度を下げた後、ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のＮ－（（１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾール－１－イル）メチル）－Ｎ－ベンジルシクロブタンアミン（１３ｇ、４４．４６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、生成された混合物をＮ$_{2}$下、２５℃で４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～５０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（２００ｍＬ）およびＴＨＦ（２００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）で洗浄し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー　ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％石油エーテル：酢酸エチル勾配＠８０ｍＬ／分）によって精製し、エチル３－（ベンジル（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（９．６ｇ、２１．６３ｍｍｏｌ、４８．６５％収率、６７％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９８．１

【０２８２】

段階４．エチル３－（シクロブチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８）の合成

エタノール（５０ｍＬ）中のエチル３－（ベンジル（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（９．６ｇ、３２．２９ｍｍｏｌ）の混合物にＮ$_{2}$気体下、２５℃でＰｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（２ｇ、１０％純度）およびＨＣｌ（１２Ｍ、５．３８ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃のＨ$_{2}$気体（１５ｐｓｉ）下、１４時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）によって２つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、エチル３－（シクロブチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２０８．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）＝４．３６－４．３０（ｑ、Ｊ＝７．

２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４５－３．４０（ｑ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．３１－２．２４（ｍ、２Ｈ）、２．１８－２．１３（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．２８（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、３Ｈ）、１．０４（ｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）。

【０２８３】

段階５．エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（１０）の合成

アセトン（５０ｍＬ）中のエチル３－（シクロブチルアミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（８ｇ、３８．６１ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でK_2CO_3（１０．６７ｇ、７７．２１ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（８．２４ｇ、４２．４７ｍｍｏｌ）を添加した後、１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～４６％の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１０％石油エーテル：酢酸エチルｅｔｈｅｒ勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（３．９ｇ、１０．４１ｍｍｏｌ、２６．９８％収率、９７．４％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６４．９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）＝９．０５（ｓ、１Ｈ）、４．５９（ｔ、Ｊ＝１４．８　Ｈｚ、２Ｈ）、４．２８－４．２２（ｑ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４－３．９８（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．９８（ｍ、４Ｈ）、１．６２－１．５２（ｍ、２Ｈ）、１．２０（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、３Ｈ）。

【０２８４】

段階６．３－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１１）の合成

酢酸（２０ｍＬ）中のエチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロブチル）アミノ）－２，２－ジフルオロプロパノエート（３．９ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＦｅ（２．３９ｇ、４２．７７ｍｍｏｌ）を添加した後、８０℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を水（１００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）および塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、３－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（３ｇ、粗製）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８９．０

【０２８５】

段階７．２－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１２）の合成

ＤＭＦ（３０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（３ｇ、１０．３９ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でK_2CO_3（４．３１ｇ、３１．１８ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（２．９５ｇ、２０．７８ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～６０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％石油エーテル／酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１

，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（２．３ｇ、７．４５ｍｍｏｌ、７１．６５％収率、９８％純度）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０３．１ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）＝８．４１（ｓ、１Ｈ）、４．４５－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｔ、Ｊ＝１４．４ Ｈｚ、２Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、２．２１－２．２０（ｍ、２Ｈ）、２．１０－２．０７（ｍ、２Ｈ）、１．７０－１．６６（ｍ、２Ｈ）。

【０２８６】

段階８．４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１４）の合成

Ｈ$_{2}$Ｏ（６ｍＬ）およびエタノール（２ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．５ｇ、１．６５ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ（１２Ｍ、２７５．００μＬ）および４－アミノ－３－メトキシ安息香酸（３３０．９８ｍｇ、１．９８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～６０％の所望の質量を確認した。残渣を酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝１：１）（１０ｍＬ×３）で粉砕し、４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４００ｍｇ、７５６．７９μｍｏｌ、４５．８７％収率、８２％純度）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４３４．１

【０２８７】

段階９．４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６８）の合成

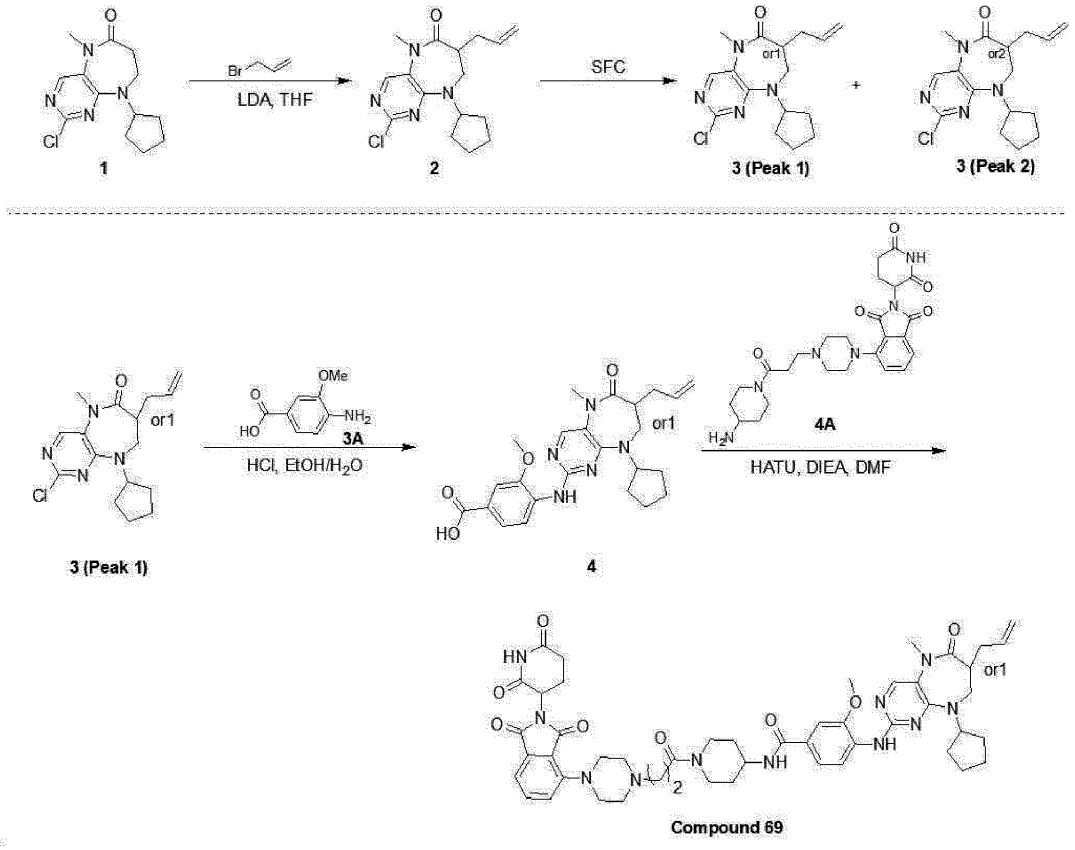
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（０．２ｇ、４６１．４６μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（３５０．９２ｍｇ、９２２．９２μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１７８．９２ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ、２４１．１３μＬ）を添加し、０．５時間攪拌した後、４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２２９．１４ｍｇ、４６１．４６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～５５％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１７％～４７％、１０分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）でさらに精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロブチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（６４．３ｍｇ、６５．９３μｍｏｌ、１４．２９％収率、９３．５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．３２（ｍ、２Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．７１－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．５３－７．５１（ｄｄ、Ｊ＝８．４、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９－７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．３６－７．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１０－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．３６（ｍ、２Ｈ）、４．０７－３．９７（ｍ、４Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．３１－３．２７（ｍ、４Ｈ）、３．１６－３．１３（ｍ、１Ｈ）、２．９１－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．５５（ｍ、１１Ｈ）、２．２３－２．２０（ｍ、２Ｈ）、２．０６－２．００（ｍ、３Ｈ）、１．９０－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．５０－１．３８（ｍ、２Ｈ）。

【０２８８】

実施例６９．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６９）の合成

【化７６】



段階１．７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（２）の合成

ＴＨＦ（８ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．４ｇ、１．４２ｍｍｏｌ）溶液に－７８℃でＬＤＡ（２Ｍ、８５４．８５μＬ）を添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、３－ブロモプロプ－１－エン（６８９．４４ｍｇ、５．７０ｍｍｏｌ、４ｅｑ）を添加し、生成された混合物を－７８℃で２時間撹拌し、２０℃で１２時間さらに撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物をアンモニウムクロリド（ｓａｔ．ａｑ．，５０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）でケンチ

ングし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．３ｇ、９０７．０６μｍｏｌ、６３．６６％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２１．２

【０２８９】

段階２．７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（３（ピーク１））および７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（３（ピーク２））の合成

７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．３ｇ、０．９３５ｍｍｏｌ）をＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＪ（２５０ｍｍ　＊３０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：［０．１％NH_3H_2O　ＩＰＡ］；Ｂ％：２５％～２５％、３．７分；３０分）で分離し、７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（ピーク１）（１１０ｍｇ、３３６．０２μｍｏｌ、３５．９３％収率、９８％純度）および７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（ピーク２）（１２０ｍｇ、３７０．３１μｍｏｌ、３９．６０％収率、９９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２１．０

【０２９０】

段階３．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４）の合成

H_2O（３ｍＬ）およびエタノール（１．５ｍＬ）中の７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（Ｐｅａｋ　１、１００ｍｇ、３１１．７０μｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ－安息香酸（５７．３２ｍｇ、３４２．８７μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、５７．１５μＬ）を添加し、混合物を９０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを集めて、４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１１０ｍｇ、２３８．７５μｍｏｌ、７６．６０％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５２．２

【０２９１】

段階４．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物６９）の合成

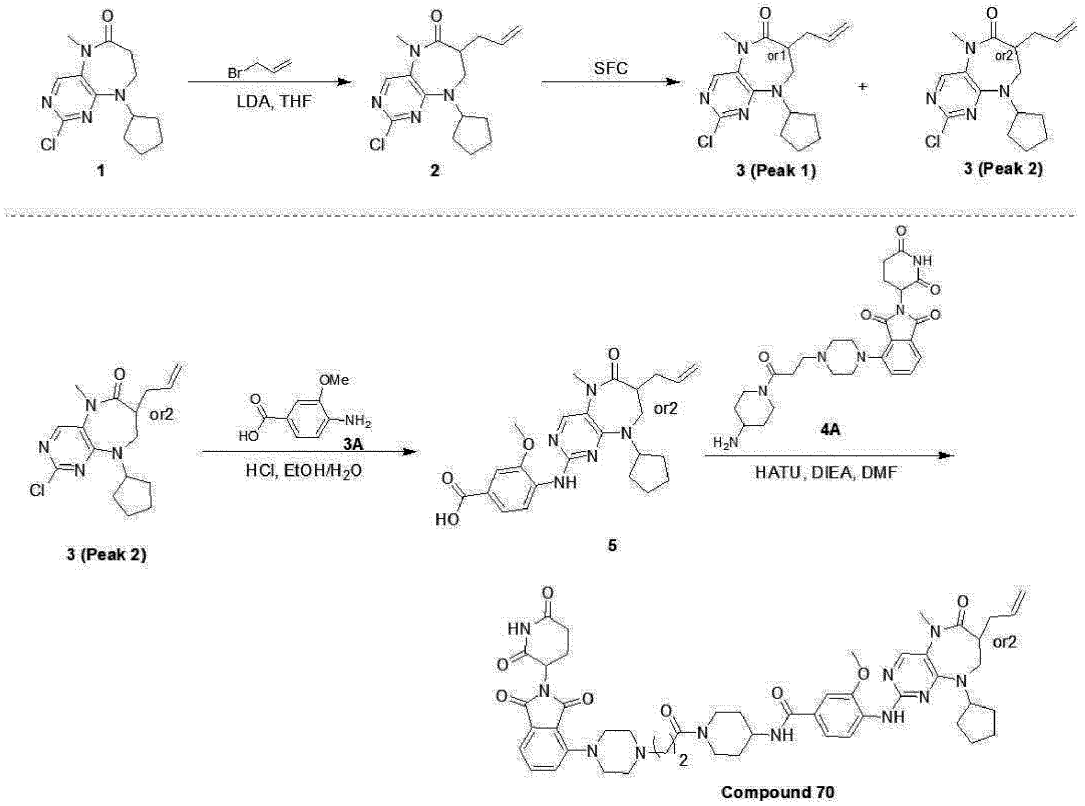
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１００．００ｍｇ、２２１．４８μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソイ

ンドリン－１，３－ジオン（１１８．０５ｍｇ、２２１．４８μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（１２６．３２ｍｇ、３３２．２１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８５．８７ｍｇ、６６４．４３μｍｏｌ、１１５．７３μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応物にＦＡを添加し、ｐＨ＝７に調整し、生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ$_{18}$　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（９７．３ｍｇ、１０２．５２μｍｏｌ、４６．２９％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９３０．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３８（ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７－８．１１（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．５０－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．３５（ｍ、２Ｈ）、５．８６－５．７３（ｍ、１Ｈ）、５．１２－５．０１（ｍ、３Ｈ）、４．８７－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．４０（ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０－４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．９８－３．９１（ｍ、４Ｈ）、３．４５－３．３５（ｍ、３Ｈ）、３．１９（ｓ、３Ｈ）、３．１８－３．０８（ｍ、２Ｈ）、２．９３－２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．７２－２．５６（ｍ、１１Ｈ）、２．４６－２．３９（ｍ、１Ｈ）、２．０８－１．９９（ｍ、３Ｈ）、１．９０－１．７８（ｍ、３Ｈ）、１．７６－１．５３（ｍ、６Ｈ）、１．５２－１．３８（ｍ、３Ｈ）。

【０２９２】

実施例７０．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７０）の合成

【化７７】



段階１．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５）の合成

H_2O（３ｍＬ）およびエタノール（１．５ｍＬ）中の７－アリル－２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（ピーク２、１２０ｍｇ、３７４．０５μｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ－安息香酸（６８．７８ｍｇ、４１１．４５μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、６８．５８μＬ）を添加し、混合物を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを集めて、４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１２０ｍｇ、２６５．７７μｍｏｌ、７１．０５％収率、１００％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５２．２

【０２９３】

段階２．４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７０）の合成

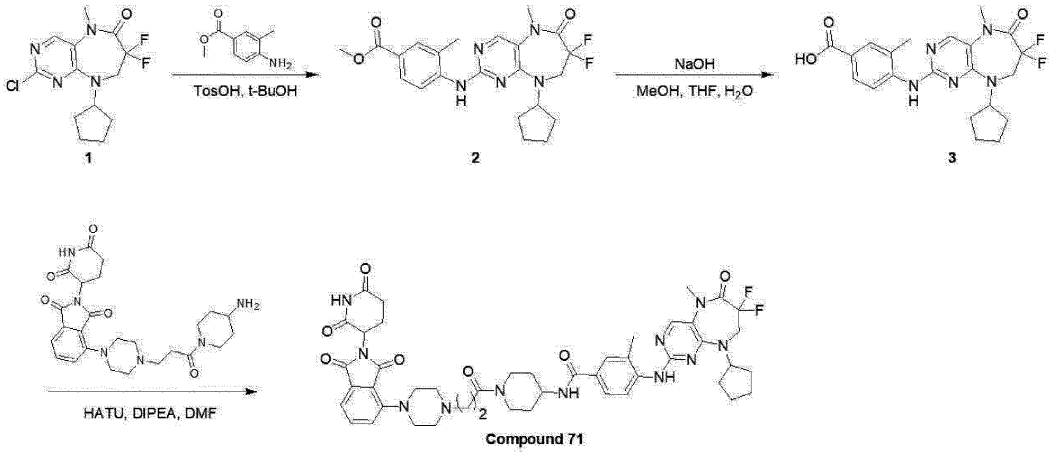
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１２０ｍｇ、２６５．７７μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１４１．６６ｍｇ、２６５．７７μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（１５１．５８ｍｇ、３９８．６６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０３．０４ｍｇ、７９７．３１μｍｏｌ、１３８．８７μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２

時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応物にＦＡを添加し、ｐＨ＝７に調整し、生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ$_{18}$ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２５％～５５％、１０分）によって精製した後、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７－アリル－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（１４４．３ｍｇ、１４０．４４μｍｏｌ、５２．８４％収率、９５％純度、ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９３０．４ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．３９（ｄ、Ｊ＝８．８ Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０－８．１２（ｍ、２Ｈ）、８．１１（ｓ、１Ｈ）、７．７８（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４１－７．３６（ｍ、２Ｈ）、５．８５－５．７６（ｍ、１Ｈ）、５．１３－５．０２（ｍ、３Ｈ）、４．８６－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．４３－４．３９（ｍ、１Ｈ）、４．０７－４．０３（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、４Ｈ）、３．４２－３．４１（ｍ、３Ｈ）、３．２０（ｓ、３Ｈ）、３．１７－３．１２（ｍ、２Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．８２－２．５６（ｍ、１１Ｈ）、２．４６－２．４０（ｍ、１Ｈ）、２．０９－２．００（ｍ、３Ｈ）、１．９２－１．７６（ｍ、４Ｈ）、１．７１－１．５７（ｍ、５Ｈ）、１．５２－１．４０（ｍ、３Ｈ）。

【０２９４】

実施例７１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メチルベンズアミド（化合物７１）の合成

【化７８】



段階１．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチルベンゾエート（２）の合成

ｔ－ＢｕＯＨ（２ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１００ｍｇ、３１５．７２μｍｏｌ）およびメチル４－アミノ－３－メチルベンゾエート（６２．５８ｍｇ、３７８．８７μｍｏｌ）溶液にＴｓＯＨ（１６３．１０ｍｇ、９４７．１７μｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと６８％の所望の質量の生成物が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７

－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチルベンゾエート（２００ｍｇ）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４６．２

【０２９５】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチル安息香酸（３）の合成

メタノール（２ｍＬ）、ＴＨＦ（２ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（２ｍＬ）中のメチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチルベンゾエート（２００ｍｇ、４４８．９７μｍｏｌ）溶液にＮａＯＨ（５３８．７３ｍｇ、１３．４７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８４％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去した。残渣に０℃でＨＣｌ溶液（１２　Ｍ）を添加した後、ｐＨ＜３に調整した。懸濁液をろ過した後、ろ過ケーキを集めて乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチル安息香酸（１４０ｍｇ）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４３２．２

【０２９６】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メチルベンズアミド（化合物７１）の合成

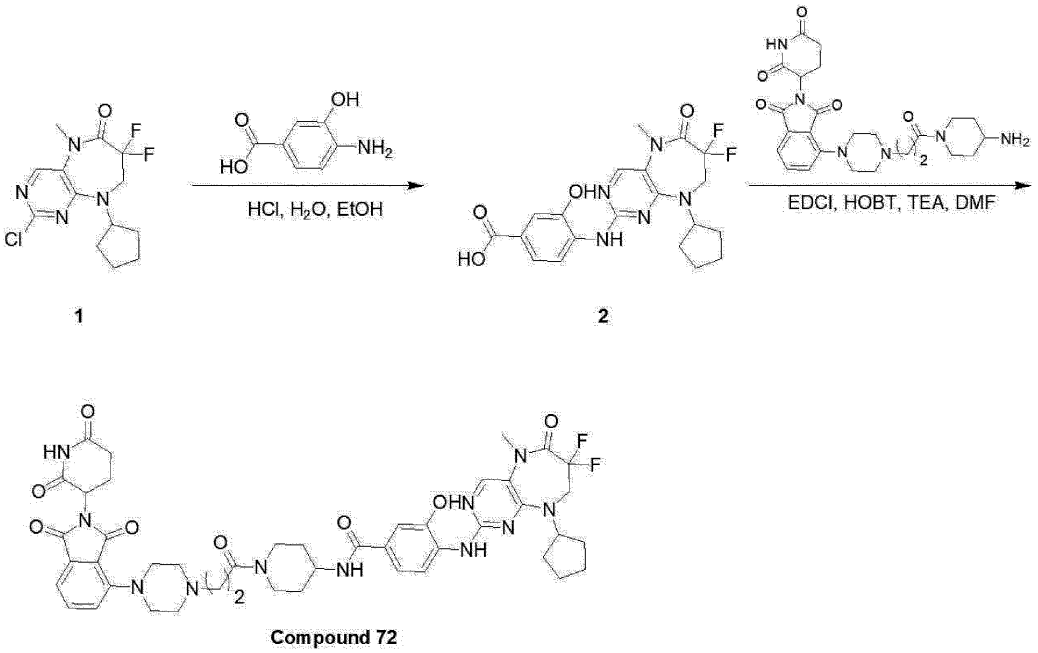
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチル安息香酸（６５ｍｇ、１５０．６６μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６８．７４ｍｇ、１８０．７９μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１１６．８３ｍｇ、９０３．９６μｍｏｌ、１５７．４５μＬ）を添加し、混合物を１５℃で１５分間撹拌し、混合物に４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７２．２７ｍｇ、１３５．５９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メチル安息香酸が完全に消費されたことと６９％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にＣＨ$_{3}$ＣＯＯＨを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍｍ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～６４％、分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ$_{18}$　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～４４％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メチルベンズアミド（２５．０ｍｇ、２６．９２μｍｏｌ、１７．８７％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１０．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．３１－１０．７７（ｍ、１Ｈ）、８．５９（ｓ、１Ｈ）、８．１９（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３－７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．６４（ｄｄ、Ｊ＝１．９、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．２９（ｍ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．６０（ｑ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７（ｄ、Ｊ＝１３．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７－３．８９（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．２８（ｍ、７Ｈ）、３．１３（ｔ、Ｊ＝１１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９２－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６７－２．５２（ｍ、１１Ｈ）、２．２９（ｓ、３Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．７６（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．６０（ｍ、２Ｈ）、１．５８－１．４３（ｍ、５Ｈ）、１．４３－１．３７（ｍ、１Ｈ）。

【０２９７】

実施例７２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－ヒドロキシベンズアミド（化合物７２）の合成

【化７９】



段階１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－ヒドロキシ安息香酸（２）の合成

エタノール（１６ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（４８ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（０．８ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）および４－アミノ－３－ヒドロキシ安息香酸（３４８．１１ｍｇ、２．２７ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、４６３．０６μＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）で粉砕し、ろ過した後、ろ過ケーキを集めて、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－ヒドロキシ安息香酸（０．７ｇ、１．５０ｍｍｏｌ、５９．４７％収率、９３％純度）を黄色の

固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４３４．１

【０２９８】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－ヒドロキシベンズアミド（化合物７２）の合成

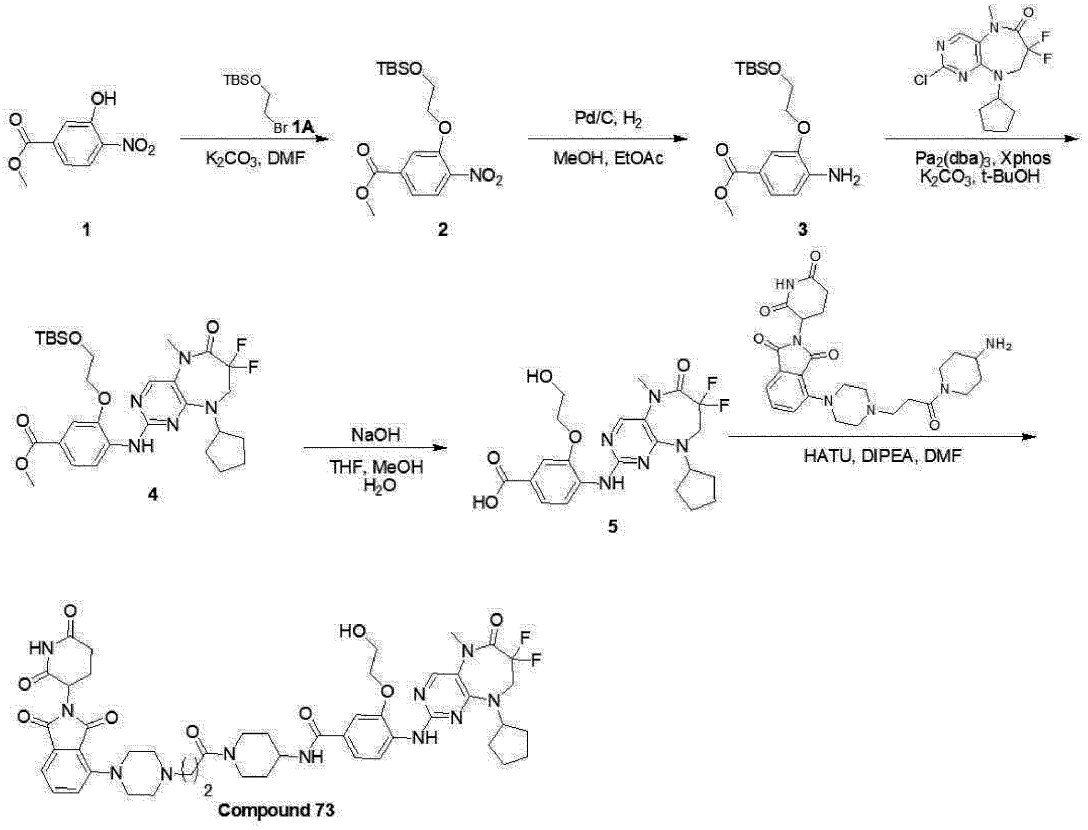
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－ヒドロキシ安息香酸（１５０ｍｇ、３４６．０９μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２０２．９２ｍｇ、３８０．７０μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＯＢｔ（７０．１５ｍｇ、５１９．１４μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（９９．５２ｍｇ、５１９．１４μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１０５．０６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１４４．５２μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ$_{18}$　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～４３％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－ヒドロキシベンズアミド（１３６ｍｇ、１３７．７１μｍｏｌ、３９．７９％収率、９７％純度、ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、１０．３４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．３２（ｍ、４Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９（ｔ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｄ、Ｊ＝１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２－３．９０（ｍ、５Ｈ）、３．３５－３．３２（ｍ、４Ｈ）、３．１５－３．１１（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５３（ｍ、１２Ｈ）、２．０７－１．７８（ｍ、６Ｈ）、１．７４－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．４９－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０２９９】

実施例７３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンズアミド（化合物７３）の合成

【化８０】



段階１．メチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－ニトロベンゾエート（２）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のメチル３－ヒドロキシ－４－ニトロベンゾエート（１ｇ、５．０７ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（１．４０ｇ、１０．１４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で３０分間撹拌し、混合物にＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２－ブロモエトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．８２ｇ、７．６１ｍｍｏｌ）溶液を１５℃でゆっくりと投入し、生成された混合物を１００℃でN_2気体下、４時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により出発物質が完全に消費されたことと低い極性の新たな一つの主要なスポットが検出されたことを確認した。混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液５～８０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、黄白色のメチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－ニトロベンゾエート（１．５ｇ、４．２２ｍｍｏｌ、８３．１９％収率）を得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３５６．５

【０３００】

段階２．メチル４－アミノ－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンゾエート（３）の合成

メタノール（５０ｍＬ）および酢酸エチル（２０ｍＬ）中のメチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－ニトロベンゾエート（１．５ｇ、４．２２ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（１ｇ、４．２２ｍｍｏｌ、１０％純度）を添加した。懸濁液を１５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、４８時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８９％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を真空下に脱気し、N_2で数回パージし、混合物をろ過した後、ろ過物を真空濃縮し、メチル４－アミノ－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）

エトキシ）ベンゾエート（１．５ｇ）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２６．１

【０３０１】

段階３．メチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）ベンゾエート（４）の合成

ｔ－ＢｕＯＨ（５ｍＬ）中のメチル４－アミノ－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンゾエート（２００ｍｇ、６１４．４９μｍｏｌ）、２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１７５．１７ｍｇ、５５３．０４μｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５６．２７ｍｇ、６１．４５μｍｏｌ）およびＸＰｈｏｓ（４３．９４ｍｇ、９２．１７μｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（３３９．７０ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）を添加し、懸濁液を１００℃でN_2気体下、４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより１２％のメチル４－アミノ－３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）ベンゾエートが残っていることと４７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１５％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、メチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）ベンゾエート（２２０ｍｇ、３６３．１９μｍｏｌ、５９．１０％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０６．２

【０３０２】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸（５）の合成

メタノール（２ｍＬ）およびＴＨＦ（２ｍＬ）中のメチル３－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）ベンゾエート（２１０ｍｇ、３４６．６８μｍｏｌ）溶液にH_2O（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（２７７．３２ｍｇ、６．９３ｍｍｏｌ）溶液を添加し、混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと７２％の所望の質量の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸が検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮した。残渣をH_2O（８ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×２）で抽出した。水層にＨＣｌ（水中の１２　Ｍ）を添加し、ｐＨ＜３に調整し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをH_2O（１５ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸（１３０ｍｇ）をオレンジ色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７８．１

【０３０３】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロ

パノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンズアミド（化合物７３）の合成

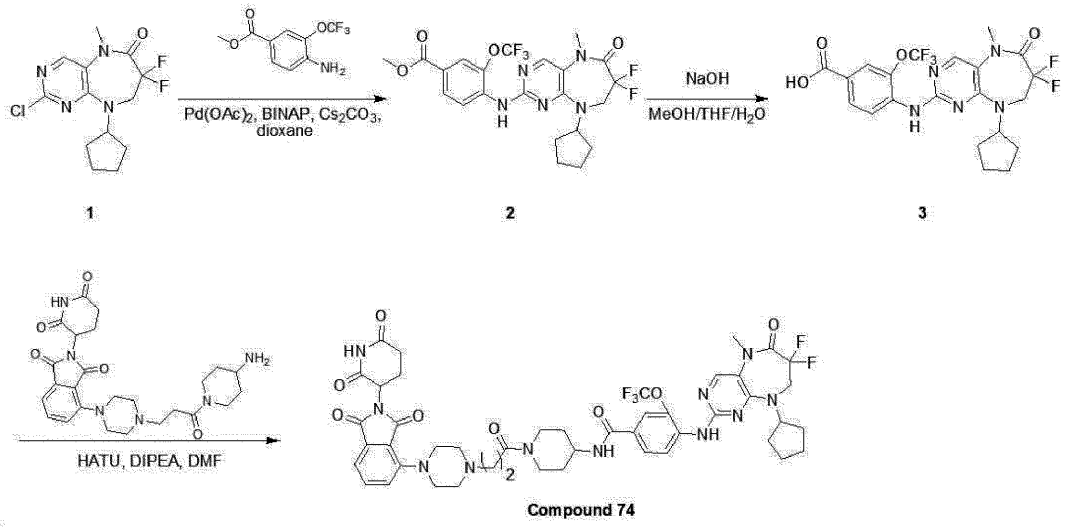
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸（６５ｍｇ、１３６．１４μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７７．６５ｍｇ、２０４．２１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０５．５７ｍｇ、８１６．８２μｍｏｌ、１４２．２８μＬ）を添加し、混合物を１５℃で１５分間攪拌し、混合物に４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９４．３３ｍｇ、１７６．９８μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、生成された混合物を１５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより微量の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）安息香酸が残っていることと８８％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍｍ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～６１％、分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　C_{18}　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンズアミド（２６．３ｍｇ、２６．９６μｍｏｌ、１９．８０％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９５６．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２２－１０．９０（ｍ、１Ｈ）、８．４１（ｓ、１Ｈ）、８．３６－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、５．２２（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｑ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３９（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｔ、Ｊ＝４．６　Ｈｚ、３Ｈ）、３．９５（ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７８（ｄ、Ｊ＝３．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３３（ｂｓ、３Ｈ）、３．３０　－３．２９（ｍ、４Ｈ）、３．１３（ｔ、Ｊ＝１２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７０－２．５２（ｍ、１１Ｈ）、２．０８－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．９０－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５３－１．３４（ｍ、２Ｈ）。

【０３０４】

実施例７４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物７４）の合成

【化８１】



段階１．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（２）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（２００ｍｇ、６３１．４５μｍｏｌ）、メチル４－アミノ－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（１４８．４９ｍｇ、６３１．４５μｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（７８．６４ｍｇ、１２６．２９μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（６１７．２１ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（１４．１８ｍｇ、６３．１４μｍｏｌ）の混合物をN_2で脱気した後、１００℃でN_2下、１２時間加熱した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液２０～４０％石油エーテル／酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（２１０ｍｇ、４０７．４２μｍｏｌ、６４．５２％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１６．２

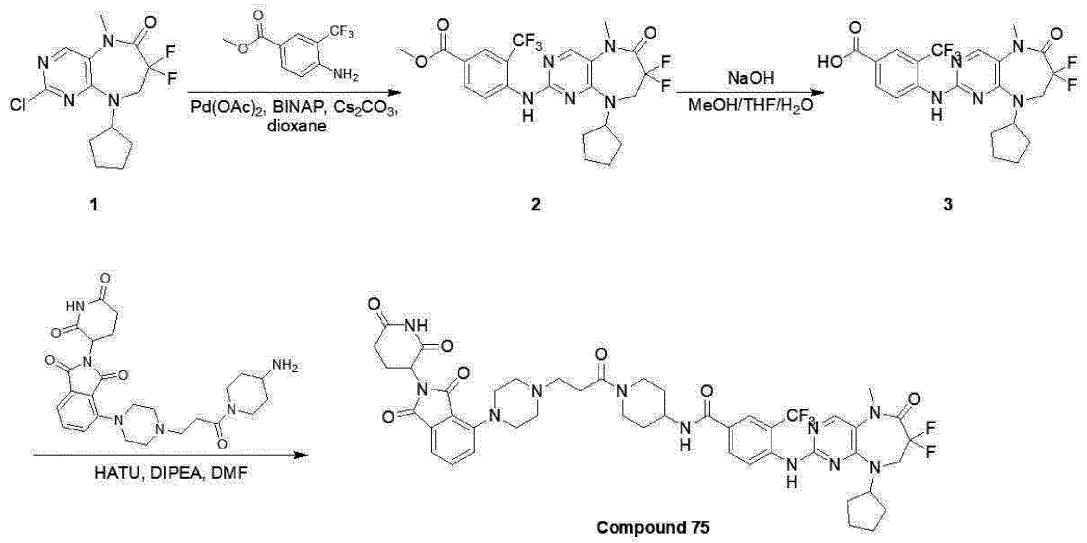
【０３０５】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（３）の合成

ＴＨＦ（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）中のメチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンゾエート（２１０ｍｇ、４０７．４２μｍｏｌ）溶液にH_2O（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（８１．４８ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ）溶液を一滴ずつ添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより質量 ［５０１＋H_2O＋Ｈ］$^+$の主要なピークが検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮した後、１Ｎ ＨＣｌを添加し、ｐＨ＝３に調整し、混合物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息

香酸（２９０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０２．２
【０３０６】
段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（化合物７４）の合成
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメトキシ）安息香酸（５０ｍｇ、９９．７２μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７５．８３ｍｇ、１９９．４４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３８．６６ｍｇ、２９９．１６μｍｏｌ、５２．１１μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１０分間攪拌し、４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４９．５２ｍｇ、９２．９０μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、混合物を２５℃で１時間さらに攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７７％）を確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメトキシ）ベンズアミド（２６．９ｍｇ、２６．０８μｍｏｌ、２６．１５％収率、９５．０％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９８０．３
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、９．０１（ｓ、１Ｈ）、８．３８－８．３２（ｍ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９－７．８３（ｍ、２Ｈ）、７．７３－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．３６（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１３－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．７３－４．６２（ｍ、１Ｈ）、４．４３－４．３４（ｍ、１Ｈ）、４．１０－３．９１（ｍ、４Ｈ）、３．３３　－３．３２（ｍ、６Ｈ）、３．１７－３．１０（ｍ、１Ｈ）、２．９２－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６７－２．５３（ｍ、１２Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．８０（ｍ、４Ｈ）、１．７１－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．４６（ｍ、５Ｈ）、１．４３－１．３２（ｍ、１Ｈ）
【０３０７】
実施例７５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物７５）の合成

【化８２】



段階１．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（２）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、４７３．５８μｍｏｌ）、メチル４－アミノ－３－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１１４．１７ｍｇ、５２０．９４μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４６２．９１ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（５８．９８ｍｇ、９４．７２μｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（１０．６３ｍｇ、４７．３６μｍｏｌ）の混合物をN_2で脱気した後、 N_2下、１００℃で１２時間加熱した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４１％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液１０～３０％石油エーテル／酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１１８ｍｇ、２３６．２７μｍｏｌ、４９．８９％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５００．１

【０３０８】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（３）の合成

ＴＨＦ（１ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）中のメチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１１８ｍｇ、２３６．２７μｍｏｌ）溶液にH_2O（１ｍＬ）中のＮａＯＨ（４７．２５ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）溶液を一滴ずつ添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより質量［４８５＋H_2O＋Ｈ］$^+$の主要なピークが検出されたことを確認した。混合物を真空濃縮した後、１Ｎ ＨＣｌを添加し、ｐＨ＝３に調整し、混合物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（

１１０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８６．１

【０３０９】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物７５）の合成

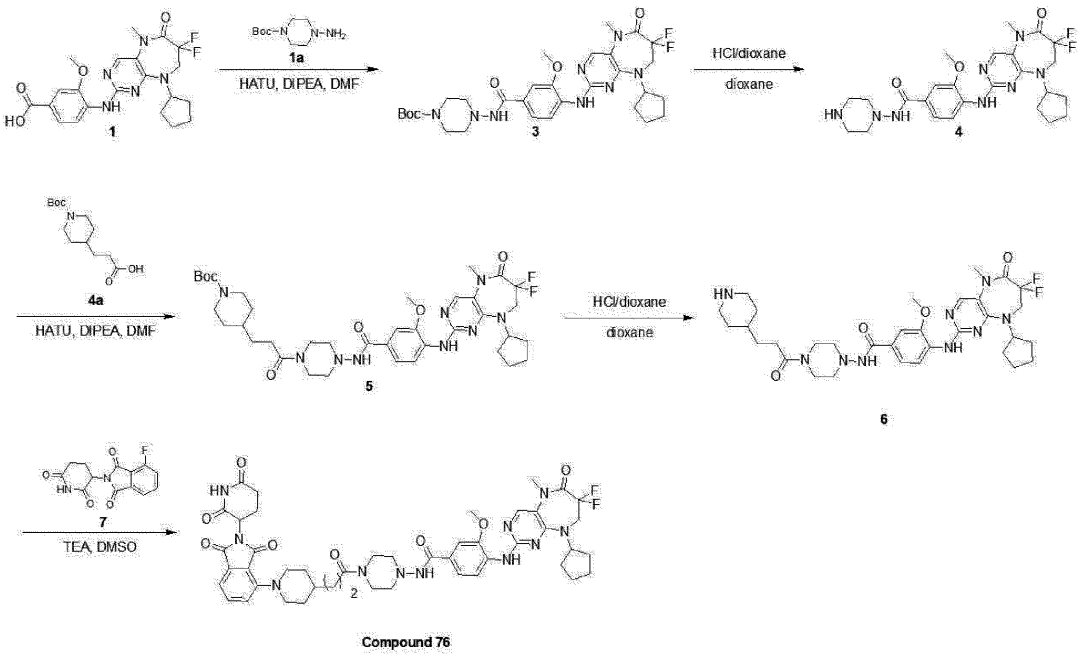
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－（トリフルオロメチル）安息香酸（５０ｍｇ、１０３．０１μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５４．９０ｍｇ、１０３．０１μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（７８．３３ｍｇ、２０６．０１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３９．９４ｍｇ、３０９．０２μｍｏｌ、５３．８３μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７１％）を確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ$_{18}$ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１９％～５５％、１２分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（１０．６ｍｇ、１０．８５μｍｏｌ、１０．５３％収率、９８．６５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９６４．４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１５－１１．０２（ｍ、１Ｈ）、８．５８－８．４４（ｍ、２Ｈ）、８．１９（ｓ、２Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝９．１ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９－７．９３（ｍ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．３ Ｈｚ、２Ｈ）、５．１３－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．５４－４．４４（ｍ、１Ｈ）、４．４２－４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９１（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．３１（ｍ、６Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、１２Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５６（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４６（ｍ、３Ｈ）、１．４３－１．３５（ｍ、３Ｈ）。

【０３１０】

実施例７６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７６）の合成

【化８３】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（０．５ｇ、１．１２ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６３７．３５ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４３３．２７ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、５８３．９２μＬ）を添加した。混合物を３０℃で１０分間攪拌した。混合物にｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペラジン－１－カルボキシレート（２４７．４０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を３０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４２％）を確認した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．８ｇ、粗製）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６３１．２

【０３１１】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（４）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．８ｇ、１．２７ｍｍｏｌ）溶液に２５℃

でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（０．９ｇ、粗製、ＨＣｌ）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５３１．１

【０３１２】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）プロパン酸（３００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６６４．９３ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４５２．０２ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、６０９．１９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物に４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（６６１．０７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペラジン－１－イル）ベンズアミドが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６８％）を確認した。混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で希釈した後、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠５０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル＠５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレートを黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７７０．１

【０３１３】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（６）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、６４９．４５μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（０．５ｇ、粗製、ＨＣｌ）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６７０．４

【０３１４】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７６）の合成

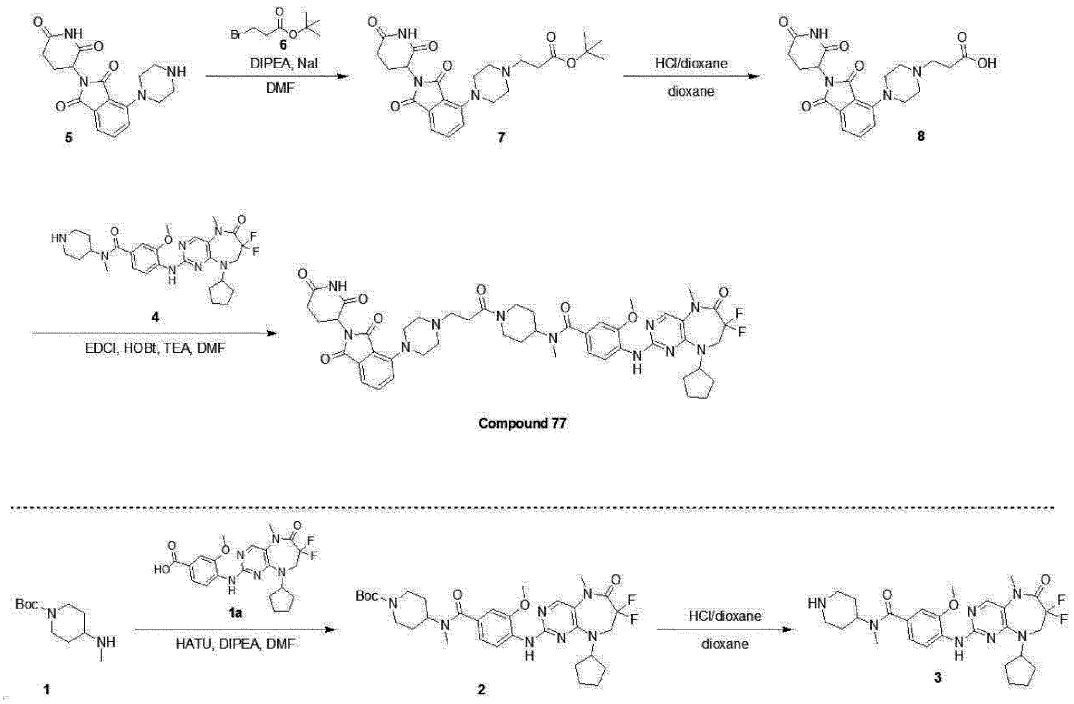
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２３４．６７ｍｇ、８４９．５９μｍｏｌ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６）－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミド（５００ｍｇ、７０７．９９μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＴＥＡ（２１４．９２ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、２９５．６３μＬ）溶液を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６）－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－（３－（ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）ベンズアミドが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３３％）を確認した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１１分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～６４％、１１分）によって再精製し、生成物を得た。生成物を他のバッチと合わせた後、冷たい脱イオン水（１０ｍＬ）、ＡＣＮ（３０ｍＬ）に溶解し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（３－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（２２７．４ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２６．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、９．４６（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝７．１、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７０（ｄ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７（ｄ、Ｊ＝１．０　Ｈｚ、３Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．７８（ｍ、７Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４１（ｔ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１２－１．２６（ｍ、１７Ｈ）。

【０３１５】

実施例７７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物７７）の合成

【化８４】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１００ｍｇ、２２３．５０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１２７．４７ｍｇ、３３５．２４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８６．６５ｍｇ、６７０．４９μｍｏｌ、１１６．７８μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した。混合物にｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（４７．９０ｍｇ、２２３．５０μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００ｘ２５ｍｍｘ４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～７０％、７分）によって精製した後、凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１７８．９６μｍｏｌ、８０．０７％収率、９６％純度）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６４４．４

【０３１６】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（３）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（９－シクロペンチル－７，

７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、１８６．４２μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（１００ｍｇ、粗製）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５４４．２

【０３１７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエート（７）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２ｇ、５８４．２０μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモプロパノエート（１２２．１４ｍｇ、５８４．２０μｍｏｌ、９７．７２μＬ）、ＤＩＥＡ（２２６．５１ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、３０５．２６μＬ）およびＮａＩ（８．７６ｍｇ、５８．４２μｍｏｌ）の混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@７０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@７０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエート（０．３ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７１．２

【０３１８】

段階４．３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸（８）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノエート（０．３ｇ、６３７．６０μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；Ｒｆ＝０．５）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが観察されたことを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸（２６０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１５．０

【０３１９】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（化合物７７）の合成

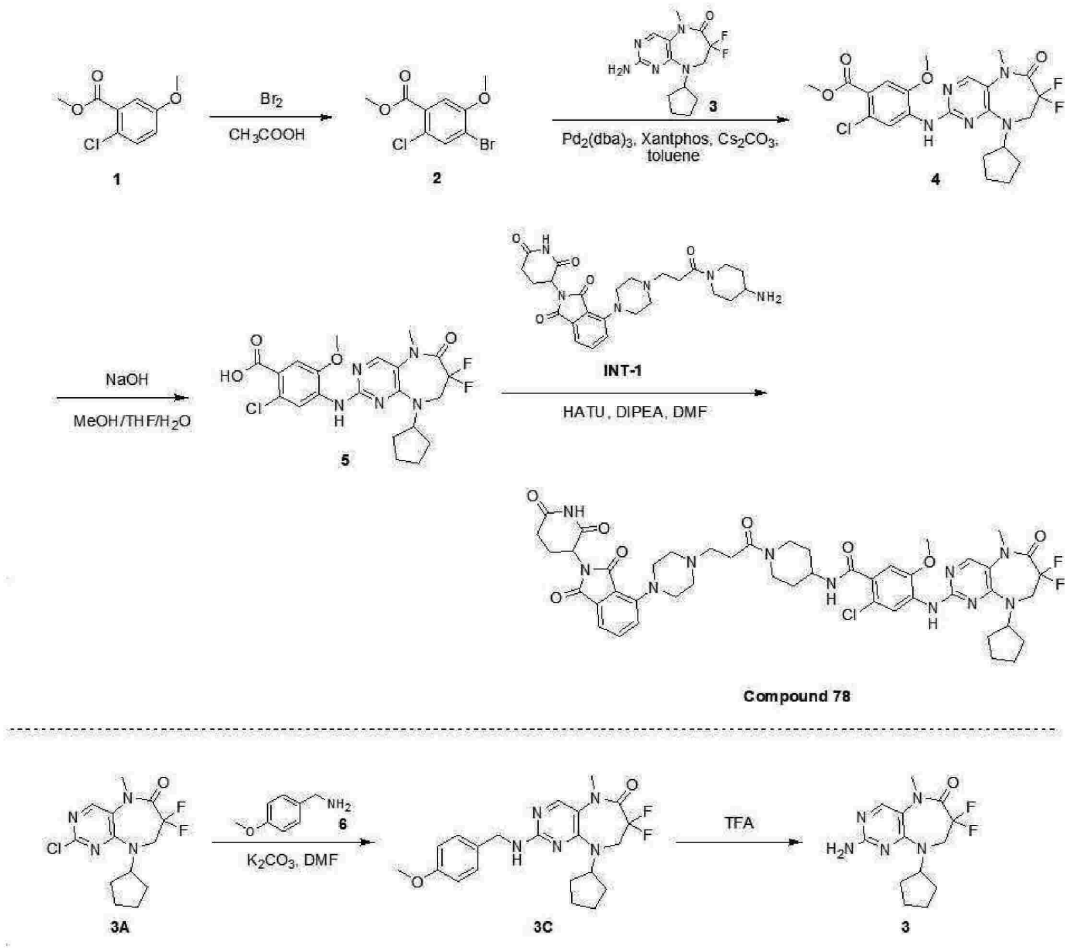
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパン酸（５０ｍｇ、１２０．６５μｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－

ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（６９．９９ｍｇ、１２０．６５μｍｏｌ、ＨＣｌ）の混合物に２５℃でＨＯＢｔ（１７．９３ｍｇ、１３２．７２μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（２５．４４ｍｇ、１３２．７２μｍｏｌ）およびＴＥＡ（３６．６３ｍｇ、３６１．９６μｍｏｌ、５０．３８μＬ、３ｅｑ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミドが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（６０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００ｘ２５ｍｍｘ４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～５１％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、９分）によって再精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシ－Ｎ－メチルベンズアミド（２６ｍｇ、２６．００μｍｏｌ、２１．５５％収率、９４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９４０．５
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．４５（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｓ、１Ｈ）、７．６２（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４－６．９５（ｍ、２Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．１ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８－４．７１（ｍ、２Ｈ）、４．１２－３．７４（ｍ、７Ｈ）、３．４９－３．３５（ｍ、７Ｈ）、３．０１－２．５７（ｍ、１６Ｈ）、２．１９－２．０２（ｍ、３Ｈ）、１．９３－１．６９（ｍ、１１Ｈ）。

【０３２０】

実施例７８．２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシベンズアミド（化合物７８）の合成

【化８５】



段階１．９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－２－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（３Ｃ）の合成

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２ｇ、６．３１ｍｍｏｌ）および（４－メトキシフェニル）メタンアミン（１．３０ｇ、９．４７ｍｍｏｌ、１．２３ｍＬ）溶液にK_2CO_3（２．１８ｇ、１５．７９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃でN_2気体下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オンが完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物にH_2O（１００ｍＬ）を添加し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（５ｍＬ）および酢酸エチル（５ｍＬ）で５分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（５ｍＬ）およびＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で順次洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－２－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１．５ｇ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１８．０

【０３２１】

段階２．２－アミノ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（３）の合成

ＴＦＡ（１５ｍＬ）中の９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－２－（（４－メト

キシベンジル）アミノ）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１．５ｇ）の混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチル（５０ｍＬ）で希釈し、混合物を炭酸ナトリウム溶液（ｓａｔ、３０ｍＬ）で洗浄し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０ｘ５０ｍｍｘ　１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、１１分）によって精製し、凍結乾燥し、２－アミノ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２００ｍｇ、６７２．７１μｍｏｌ、２８．０８％収率）を褐色の粘性物質として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９８．２

【０３２２】

段階３．メチル４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾエート（２）の合成

CH_3COOH（１４ｍＬ）中のメチル２－クロロ－５－メトキシベンゾエート（２．６ｇ、１２．９６ｍｍｏｌ）溶液にCH_3COOH（６ｍＬ）中のBr_2（２．２８ｇ、１４．２６ｍｍｏｌ、７３４．９１μＬ）溶液を０℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。混合物にCH_3COOH（４ｍＬ）中のBr_2（２．０７ｇ、１２．９６ｍｍｏｌ、６６８．１０μＬ）溶液を０℃で添加した。生成された物質を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２５％の出発物質が残っていることと２４％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物にCH_3COOH（４ｍＬ）中のBr_2（２．０７ｇ、１２．９６ｍｍｏｌ、６６８．１０μＬ）溶液を添加し、混合物を２５℃で１２時間撹拌し、ＬＣＭＳにより８％の出発物質が残っていることと３１％の所望の質量を確認した。混合物を炭酸水素ナトリウム（３００ｍＬ、ｓａｔ）に注いだ。生成された混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ、ｓａｔ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０ｘ４０ｍｍｘ１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～６５％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、メチル４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾエート（２７０ｍｇ、９６５．９６μｍｏｌ、７．４５％収率）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８０．８

【０３２３】

段階４．メチル２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート（４）の合成

トルエン（２０ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾエート（１３０ｍｇ、４６５．０９μｍｏｌ）および２－アミノ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２０７．４１ｍｇ、６９７．６４μｍｏｌ）の混合物に$Pd_2(dba)_3$（４２．５９ｍｇ、４６．５１μｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（４０．３７ｍｇ、６９．７６μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４５４．６１ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）をN_2気体下で添加した。生成された混合物を１００℃でN_2気体下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによりメチル４－ブロモ－２－クロロ－５－メトキシベンゾエートが完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によって精製し、メチル２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート（２１８ｍｇ、４３９．６０μｍｏｌ、９４．５２％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４９６．０

【０３２４】

段階５．２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ安息香酸（５）の合成

メタノール（３ｍＬ）、H_2O（３ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）溶液中のメチル２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシベンゾエート（２１５ｍｇ、４３３．５５μｍｏｌ）にＮａＯＨ（２　Ｍ　ｉｎ　H_2O、０．７ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が一部残っていることを確認した。生成された混合物にＮａＯＨ（２　Ｍ　ｉｎ　H_2O、０．５ｍＬ）を添加し、２５℃でさらに４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が一部残っていることを確認した。混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去し、残渣をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した。懸濁液にＨＣｌ溶液（１２　Ｍ）を添加し、ｐＨ＜３に調節した。混合物に酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加し、懸濁液を１０分間攪拌した。懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で洗浄し、集めて乾燥した。残渣にＨＣｌ溶液（１５ｍＬ、４　Ｍ）を添加し、懸濁液を５分間攪拌した。懸濁液を真空濃縮し、２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ安息香酸（２００ｍｇ、４１５．０４μｍｏｌ、９５．７３％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８２．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝８．８１（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３６（ｄ、Ｊ＝１０．１　Ｈｚ、２Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、５．００－４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．０２－１．９１（ｍ、２Ｈ）、１．８５－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．７－１．５０（ｍ、５Ｈ）。

【０３２５】

段階６．２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシベンズアミド（化合物７８）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１４５．２６μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８２．８５ｍｇ、２１７．９０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９３．８７ｍｇ、７２６．３２μｍｏｌ、１２６．５１μＬ）を添加し、２５℃で１５分間攪拌した。混合物に４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００．６６ｍｇ、１８８．８４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。生成された混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２－クロロ－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物を他のバッチ（２０ｍｇ）と合わせた。合わせた反応混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調節した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０ｘ２５ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～５１％、１１分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、７分）によって精製し、凍結乾燥し、２－クロロ－

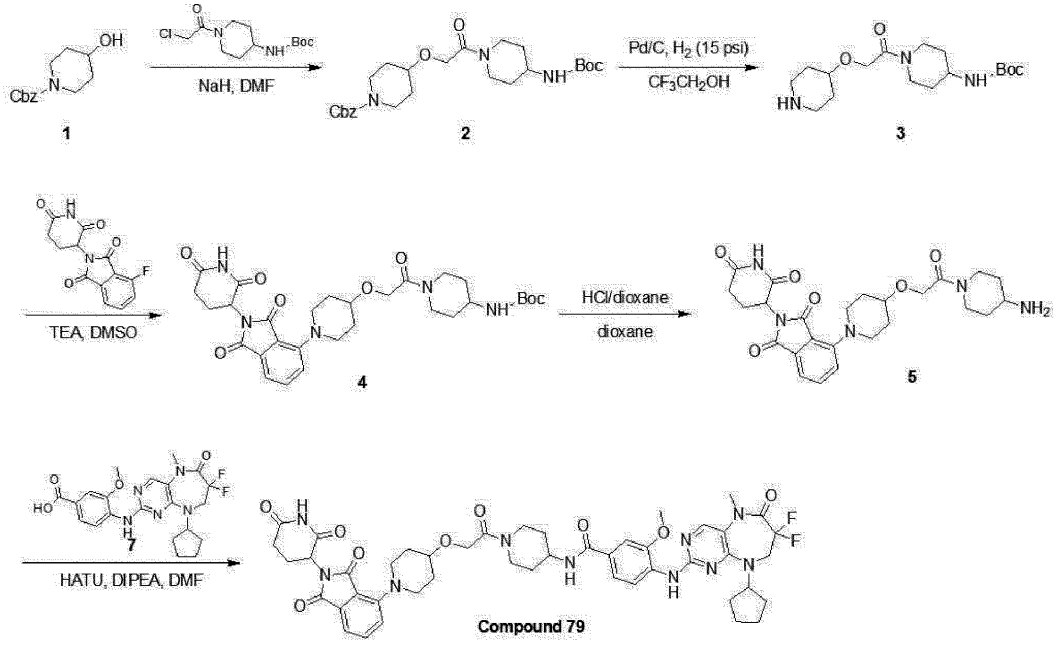
４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシベンズアミド（６９．７ｍｇ、７１．８５μｍｏｌ、４９．４６％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９６０．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．４５－８．３６（ｍ、１Ｈ）、８．３５－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０５（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．２６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、４．００－３．９１（ｍ、１Ｈ）、３．９１（ｓ、４Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２５（ｍ、４Ｈ）、３．２２－３．１３（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５１（ｍ、１０Ｈ）、２．０８－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．９３－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．８４－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５０（ｍ、４Ｈ）、１．５１－１．２９（ｍ、２Ｈ）。

【０３２６】

実施例７９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７９）の合成

【化８６】



段階１．ベンジル４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のベンジル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、８５０．０６μｍｏｌ）溶液に０℃でＮａＨ（５１．００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ、６０％純度）を添加し、０．５時間攪拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－

クロロアセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２５８．７９ｍｇ、９３５．０６μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の生成物を確認した。混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@２０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２１０ｍｇ、３６２．０９μｍｏｌ、４２．６０％収率、８２％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４７６．１

【０３２７】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

CF_3CH_2OH（３ｍＬ）中のベンジル４－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、３３６．４３μｍｏｌ）溶液にN_2下、Ｐｄ／Ｃ（０．１６ｇ、３３．６４μｍｏｌ、１０％純度）を添加し、溶液にH_2（０．１６ｇ、７９．３７ｍｍｏｌ）でバブリングし、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の生成物を確認した。混合物をろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、４３７．５５μｍｏｌ、１３０．０６％収率、８３％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３４２．１

【０３２８】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（ピペリジン－４－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、３８０．７４μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１１５．５８ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１５８．９８μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１０５．１７ｍｇ、３８０．７４μｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量が検出されたことを確認し、ＴＬＣ（１００％ＥＡ）により主要なスポットが形成されたことを確認した。混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@３０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１１０ｍｇ、１８４．０５μｍｏｌ、４８．３４％収率、１００％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５９８．７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、７．７２－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．３４（ｄｄ、Ｊ＝５．７、７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、６．８９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５－４．１０（ｍ、３Ｈ）、３．８５－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．６３－３．４８（ｍ、４Ｈ）、３．１２－２．９８（ｍ、４Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．７６－２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０３－２．１２（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）。

【０３２９】

段階４．４－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５０ｍｇ、８３．６６μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０．９１μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物を真空濃縮し、４－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４６ｍｇ、８０．１１μｍｏｌ、９５．７６％収率、９３％純度、ＨＣｌ塩）を黄色のパウダーとして得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９８．１

【０３３０】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物７９）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５０ｍｇ、１１１．７５μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（４３．３３ｍｇ、３３５．２４μｍｏｌ、５８．３９μＬ）およびＨＡＴＵ（６３．７４ｍｇ、１６７．６２μｍｏｌ）を添加し、２５℃で０．５時間攪拌した後、４－（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４１．７７ｍｇ、７８．２２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～６４％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２８．３ｍｇ、３０．０４μｍｏｌ、２６．８８％収率、９８．４％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２７．１

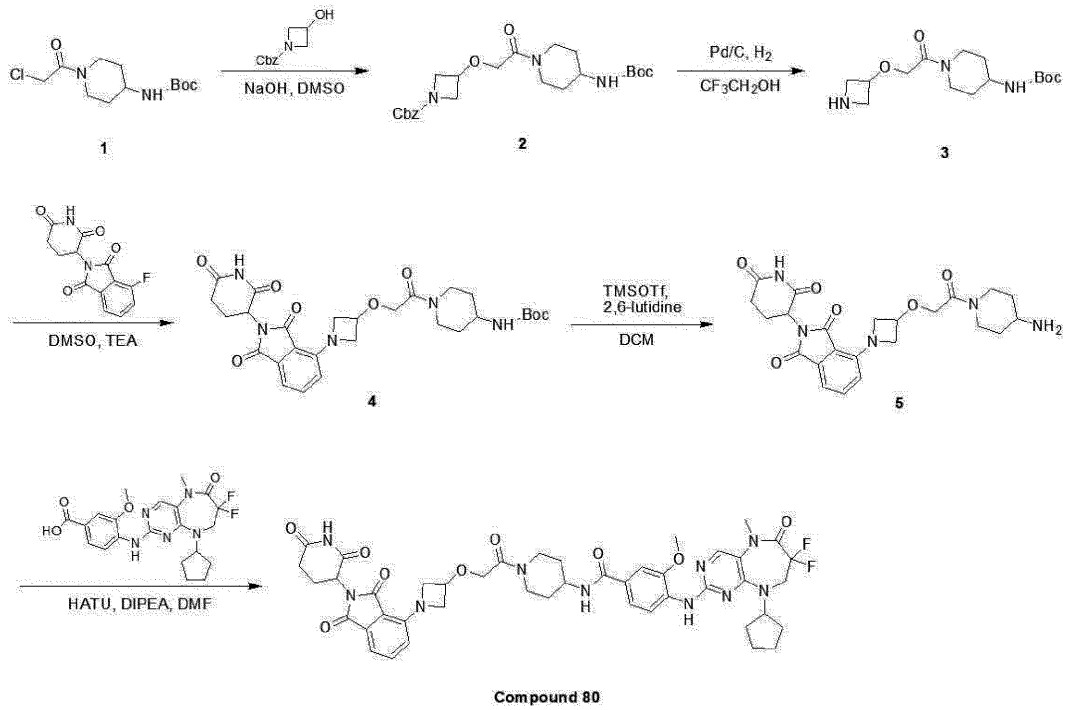
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１７－１０．９４（ｍ、１Ｈ）、８．３１－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．７ Ｈｚ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｔ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｄ、Ｊ＝１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０－４．１５（ｍ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．０ Ｈｚ、３Ｈ）、３．９６－３．８５（ｍ、４Ｈ）、３．６４－３．５０（ｍ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１８－３．０３（ｍ、３Ｈ）、２．９６－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７８－２．６５（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．７８（ｍ、７Ｈ）、１．７７－１．５０（ｍ、９Ｈ）、１．４９－１．３６（ｍ

、１Ｈ）。

【０３３１】

実施例８０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８０）の合成

【化８７】



段階１．ベンジル３－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中のベンジル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）溶液にＮ$_2$下、２０℃でＨ$_2$Ｏ（５ｍＬ）中のＮａＯＨ（９８．４４ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）溶液を添加した後、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－クロロアセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４８０．８０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@３０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル３－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、６４９．１３μｍｏｌ、４４．８４％収率、８３％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４８．１

【０３３２】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（アゼチジン－３－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＣＦ$_3$ＣＨ$_2$ＯＨ（６ｍＬ）中のベンジル３－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－カ

ルボキシレート（２５０ｍｇ、５５８．６３μｍｏｌ）溶液にN_2下、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１８７．９３μｍｏｌ、１０％純度）を添加し、混合物を１５ｐｓｉのH_2下、２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物をろ過し、ろ過液体物質を得て、これを真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（アゼチジン－３－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１９０ｍｇ、２９７．０７μｍｏｌ、５３．１８％収率、４９％純度）を黄色の油状物として得て、直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１４．０

【０３３３】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（アゼチジン－３－イルオキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１９０ｍｇ、６０６．２７μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１８４．０４ｍｇ、１．８２ｍｍｏｌ、２５３．１６μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１６７．４６ｍｇ、６０６．２７μｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の生成物を確認し、ＴＬＣ（ＥＡ）によって主要なスポットを確認した。混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@３０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２２４ｍｇ、３３４．２７μｍｏｌ、５５．１３％収率、８５％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５７０．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．５８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４７－４．３６（ｍ、３Ｈ）、４．２８－４．１４（ｍ、３Ｈ）、４．０３（ｑ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．７３－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．５４－３．４２（ｍ、１Ｈ）、３．３４－３．３０（ｍ、２Ｈ）、３．０８－２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７７－２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５６（ｍ、１Ｈ）、１．９９（ｓ、２Ｈ）、１．７９－１．６５（ｍ、２Ｈ）、１．４１－１．３７（ｍ、９Ｈ）

【０３３４】

段階４．４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（９０ｍｇ、１５８．００μｍｏｌ）溶液に２，６－ルチジン（４１４．００ｍｇ、３．８６ｍｍｏｌ、４５０．００μＬ）およびＴＭＳＯＴｆ（５５３．５０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ、４５０．００μＬ）を添加し、混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の生成物を確認した。混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出し、水層を凍結乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、分）によって精製した後、　凍結乾燥し、４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－イル）－

２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２０ｍｇ、４０．４７μｍｏｌ、２５．６１％収率、９５％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７０．０

【０３３５】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８０）の合成

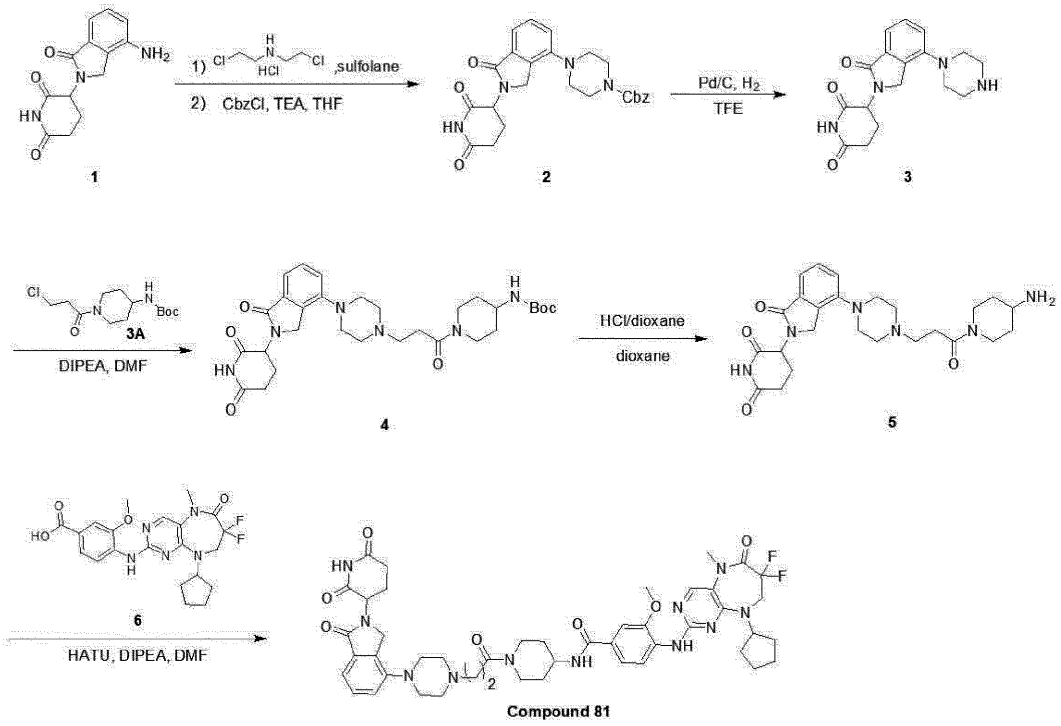
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２０ｍｇ、４４．７０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１７．００ｍｇ、４４．７０μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（１７．３３ｍｇ、１３４．１０μｍｏｌ、２３．３６μＬ）を添加し、混合物を２５℃で０．５時間攪拌した後、４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１９．９４ｍｇ、４２．４６μｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（１８．２ｍｇ、１９．５６μｍｏｌ、４３．７６％収率、９６．６％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９９．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２８－１０．９０（ｍ、１Ｈ）、８．３４－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．５２－４．１７（ｍ、７Ｈ）、４．１１－４．００（ｍ、５Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８５－３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１７－３．０４（ｍ、１Ｈ）、２．６０－２．８２（ｍ、４Ｈ）、２．０４－１．８２（ｍ、５Ｈ）、１．７１－１．４４（ｍ、７Ｈ）。

【０３３６】

実施例８１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８１）の合成

【化８８】



段階１．ベンジル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

チオラン１，１－ジオキシド（１０ｍＬ）中の３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０ｇ、３８．５７ｍｍｏｌ）およびビス（２－クロロエチル）アミン（５．４８ｇ、３０．６９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液を１４０℃で１２時間加熱した。ＬＣＭＳにより反応物のピーク（４８％）が残っていることを確認し、混合物を１４０℃でさらに１２時間加熱した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４５％）が検出された。混合物にＴＥＡ（１１．７１ｇ、１１５．７１ｍｍｏｌ、１６．１１ｍＬ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）中のＣｂｚＣｌ（６．５８ｇ、３８．５７ｍｍｏｌ、５．４８ｍＬ）溶液を添加し、これを２５℃でさらに１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６８％）を確認した。反応混合物をH_2O（３００ｍＬ）にゆっくりと注いだ。混合物をろ過し、ろ過物を酢酸エチル（４００ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過ケーキを集めて減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ＤＣＭ＝１０：１）によって精製し、ベンジル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３．１ｇ、６．７０ｍｍｏｌ、１７．３８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６３．１

【０３３７】

段階２．３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３）の合成

ＴＦＥ（２０ｍＬ）中のベンジル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）溶液にN_2下、Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ、３２４．３３μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。懸濁液を真空下、脱気し、H_2で数回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応物のピーク（６８％）が残っていることを確認し、混合物を２０℃でさらに１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（８９％）を確認した。混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮し、３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２．１ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２

９．１
【０３３８】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３００ｍｇ、９１３．６２μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．０６ｇ、３．６５ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（３５４．２４ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、４７７．４１μＬ）を添加し、混合物を７０℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（３６％）を確認した。混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液１０～３０％酢酸エチル／メタノール勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１７０ｍｇ、２９１．７５μｍｏｌ、３１．９３％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．２
【０３３９】
段階４．３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５）の合成
ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－［１－［３－［４－［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１－オキソ－イソインドリン－４－イル］ピペラジン－１－イル］プロパノイル］－４－ピペリジル］カルバメート（１７０ｍｇ、２９１．７５μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）溶液を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６１％）を確認した。混合物を真空濃縮し、３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８３．２
【０３４０】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８１）の合成
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６８．９６ｍｇ、１５４．１３μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１７．２１ｍｇ、３０８．２６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５９．７６ｍｇ、４６２．４０μｍｏｌ、８０．５４μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１０分間撹拌した後、３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１５４．１３μｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、混合物を２５℃でさらに１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４８％）を確認した。反応混合物をH_2O（８ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド

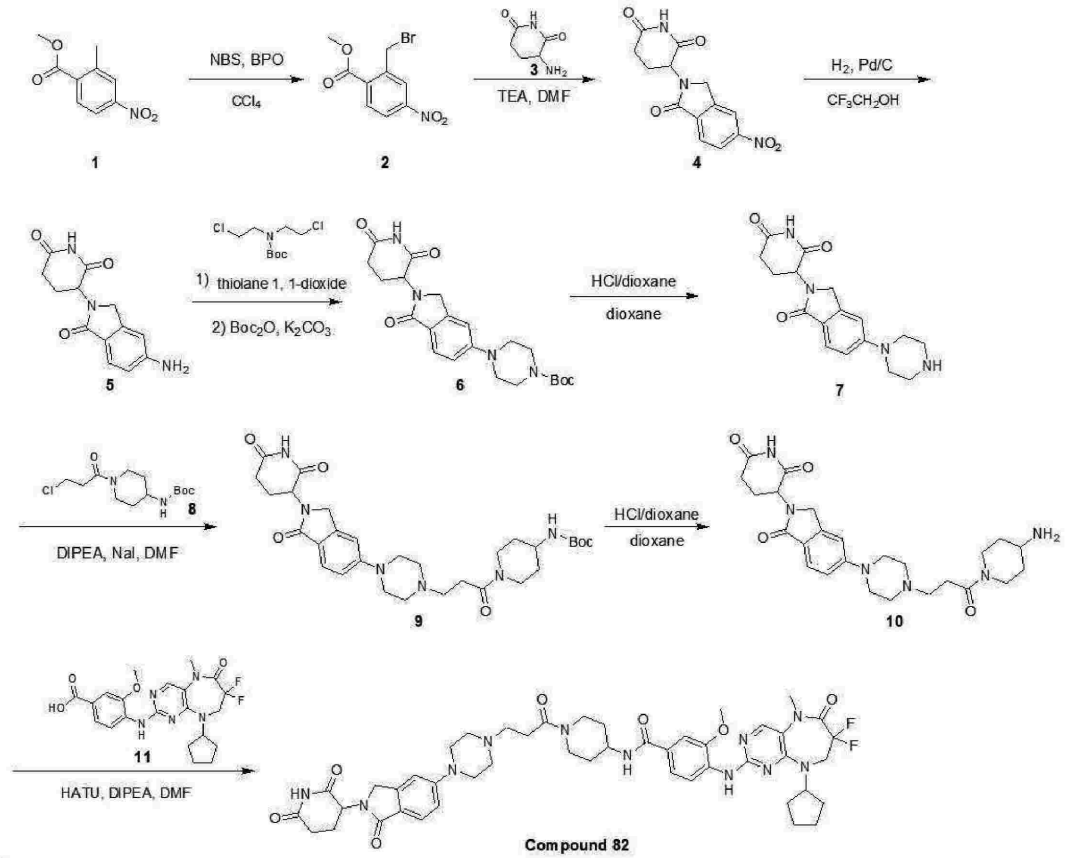
［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２６．１ｍｇ、２６．５９μｍｏｌ、１７．２５％収率、９２．９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．５１－７．４１（ｍ、３Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１５－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．２８（ｍ、３Ｈ）、４．０８－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９５－３．９２（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．３１（ｍ、３Ｈ）、３．１９－３．０１（ｍ、６Ｈ）、２．９７－２．８７（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５５（ｍ、１０Ｈ）、２．０２－１．８８（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．８０（ｍ、１Ｈ）、１．７２－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６９－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．５１－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０３４１】

実施例８２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８２）の合成

【化８９】



段階１．メチル２－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゾエート（２）の合成

ＣＣｌ$_{4}$（２００ｍＬ）中のメチル２－メチル－４－ニトロベンゾエート（１０ｇ、５１．２４ｍｍｏｌ）溶液にＮＢＳ（１０．９３ｇ、６１．４３ｍｍｏｌ）およびＢＰＯ（２６６．６７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を８５℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により出発物質が完全に消費され

たことと高い極性の一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（６０ｍＬ）および塩水（１５０．０ｍＬ）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、メチル２－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゾエート（８．５ｇ、３１．０１ｍｍｏｌ、６０．５３％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７５．１

【０３４２】

段階２．３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４）の合成

ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のメチル２－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゾエート（２ｇ、７．３０ｍｍｏｌ）溶液に３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（９３５．０２ｍｇ、７．３０ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（２．２２ｇ、２１．８９ｍｍｏｌ、３．０５ｍＬ）を添加し、生成された混合物を７５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（６０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（６０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を塩水（６０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を２０℃で１０分間、酢酸エチル（１０ｍＬ）で粉砕し、３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．２ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、５０．６０％収率、８９％純度）を青色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９０．０

【０３４３】

段階３．３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５）の合成

CF_3CH_2OH（１２０ｍＬ）中の３－（５－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１．２ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）溶液をH_2で３回脱気してパージし、生成された混合物をH_2（１５ｐｓｉ）気体下、２０℃で６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。懸濁液をセライトパッドでろ過した後、ろ過ケーキをCF_3CH_2OH（１００ｍＬ）で洗浄した。合わせた残渣を濃縮乾燥し、残渣を得た。残渣を２０℃で１０分間、酢酸エチル（２０ｍＬ）で粉砕し、３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（９００ｍｇ、粗製）を青色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６０．０

【０３４４】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６）の合成

チオラン１，１－ジオキシド（１０ｍＬ）中の３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルビス（２－クロロエチル）カルバメート（４６６．９９ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）の混合物を１４０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより６３％の３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンが残っていることとｄｅ－Ｂｏｃ生成物質量ピーク（１６％）を確認した。さらにｔｅｒｔ－ブチルビス（２－クロロエチル）カルバメート（５００ｍｇ）を添加し、混合物を１４０℃でさらに２４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより微量の３－（５－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンが残っていることとｄｅ－Ｂｏｃ生成物質量ピーク（６６％）を確認した。混合物をK_2CO_3（ａｑ．，２　Ｍ）を用いてｐＨ＝９に調整し、Boc_2O（５０５．０８ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、５３１．６７μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（８１％）を確認した。反応混合物を塩水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラ

フィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製した後、２５℃で１０分間、ＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で粉砕し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４５０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ、５４．４６％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２９．０

【０３４５】

段階５．３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７）の合成

ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、４６６．７７μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（９８％）を確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２９．０

【０３４６】

段階６．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（９）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５０ｍｇ、４１１．１６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１７９．３４ｍｇ、６１６．７３μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２６５．６９ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、３５８．０８μＬ）およびＮａＩ（６．７５ｍｇ、４５．０３μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５６％の３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンが残っていることと所望の質量ピーク（１６％）を確認した。さらにｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２００ｍｇ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３８％）を確認した。反応混合物を塩水（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２００ｍｇ、３２６．０７μｍｏｌ、７９．３１％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．１

【０３４７】

段階７．３－（５－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２００ｍｇ、３４３．２４μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８５．８１μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（９７％）を確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（５－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソ

プロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８３．３

【０３４８】

段階８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８２）の合成

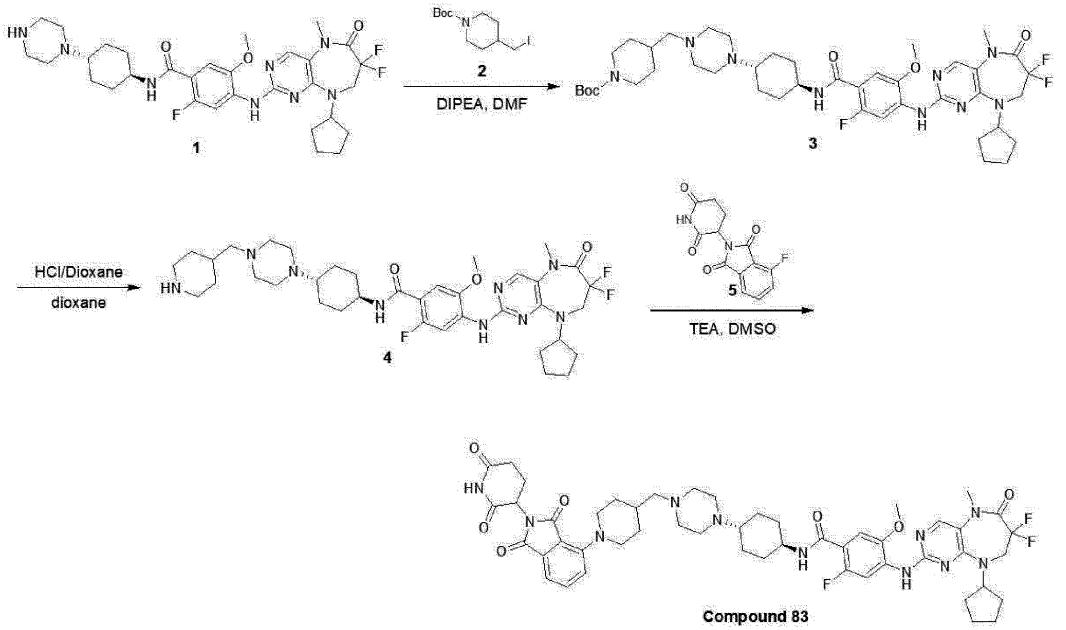
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７４．１７ｍｇ、１６５．７８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９４．５５ｍｇ、２４８．６７μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６４．２８ｍｇ、４９７．３３μｍｏｌ、８６．６３μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間攪拌した後、３－（５－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８０ｍｇ、１６５．７８μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４８％）を確認した。反応混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～５１％、１１分）によって精製した後、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～６０％、８分）によって再精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（３３．１ｍｇ、３５．２１μｍｏｌ、２１．２４％収率、９７％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９４（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５５－７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．１１－７．０３（ｍ、２Ｈ）、５．０９－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．１５（ｍ、３Ｈ）、４．１２－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９８－３．８８（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．２５（ｍ、８Ｈ）、３．１８ －３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．９７－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．７２－２．５６（ｍ、９Ｈ）、２．４０－２．３１（ｍ、１Ｈ）、２．０１－１．８１（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５３（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０３４９】

実施例８３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物８３）の合成

【化９０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ）－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－［（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－８Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ］－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（４－ピペラジン－１－イルシクロヘキシル）ベンズアミド（１５０ｍｇ、２３７．８３μｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（９２．２１ｍｇ、７１３．４９μｍｏｌ、１２４．２８μＬ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（ヨードメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８５．０７ｍｇ、２６１．６１μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと６７％の所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％ＤＣＭ／メタノール勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ）－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ、１１９．５７μｍｏｌ、５０．２７％収率）をオレンジ色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８２８．２

【０３５０】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（４）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４

－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ）－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（９９ｍｇ、１１９．５７μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、６ｍＬ）を添加し、結果物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８４％の所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（９９ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７２８．２

【０３５１】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物８３）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（９９ｍｇ、１２９．５３μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液に２０℃でＴＥＡ（３９．３２ｍｇ、３８８．５８μｍｏｌ、５４．０９μＬ）および２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（４２．９３ｍｇ、１５５．４３μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより７５％の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと１７％の所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４６％、１５分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（２１ｍｇ、１８．９６μｍｏｌ、１４．６４％収率、９３％純度、ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９８４．１

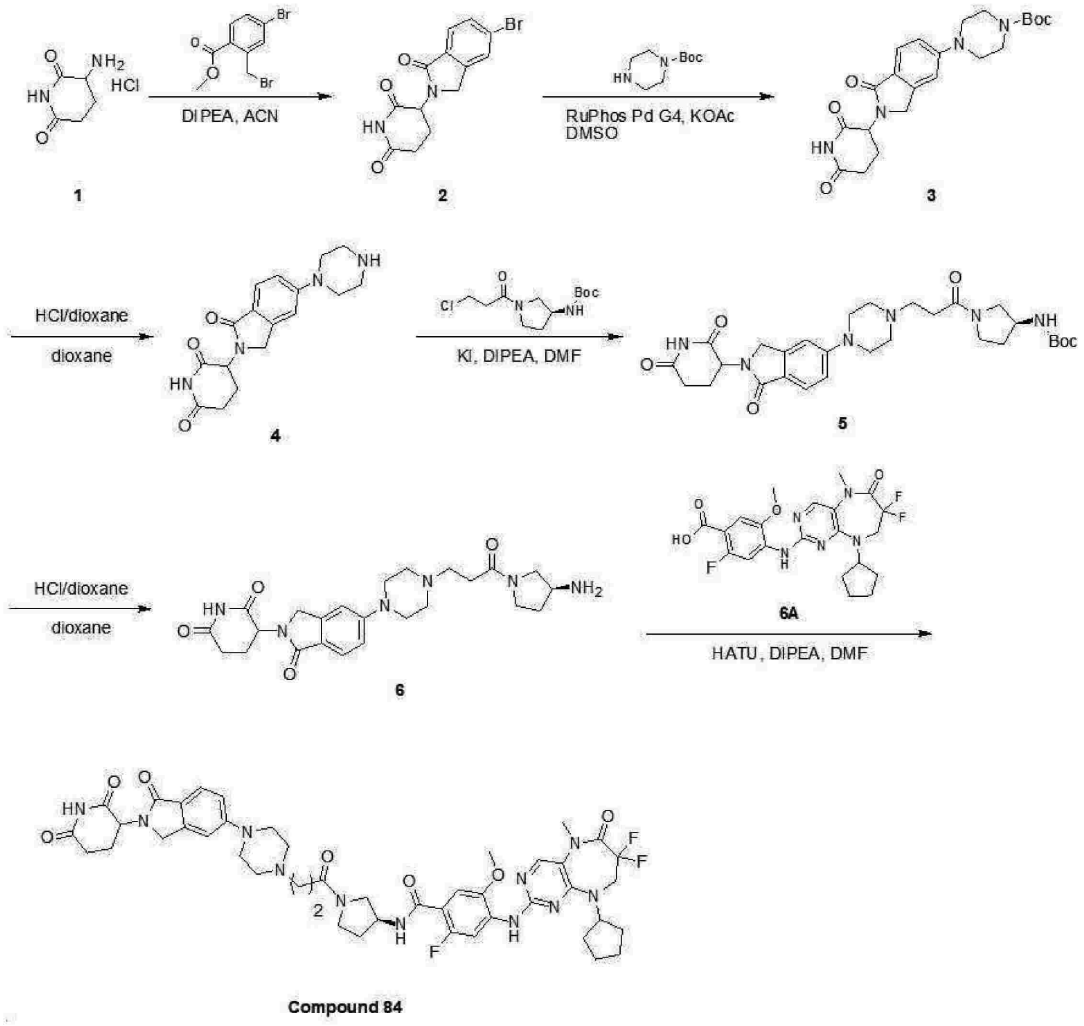
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３５（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｄｄ、Ｊ＝３．５、７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．３２（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．６８（ｄ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５０（ｍ、８Ｈ）、２．４１－２．２９（ｍ、３Ｈ）、２．１６（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０６－１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．８６－１．５４（ｍ、１１Ｈ）、１．４２－１．２０（ｍ、６Ｈ

）。

【０３５２】

実施例８４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物８４）の合成

【化９１】



段階１．３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２）の合成

CH_3CN（６０ｍＬ）中のメチル４－ブロモ－２－（ブロモメチル）ベンゾエート（６ｇ、１９．４８ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（１２．６１ｇ、９７．６０ｍｍｏｌ、１７ｍＬ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン；ＨＣｌ（３．２２ｇ、１９．５６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、９０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより３４％の所望の質量ピークが検出されたことを確認した。混合物を２５℃で１時間攪拌し、これをろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧乾燥し、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３ｇ、粗製）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２３．１

【０３５３】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）溶液にＲｕＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ$_4$（２００．００ｍｇ、２３５．１８μｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（８３３．３３ｍｇ、８．４９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（５００．００ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２４％ピークの所望の質量を確認した。反応混合物をろ過した後、ろ過物にＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した後、合わせた有機相を塩水９０ｍＬ（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１０％メタノール：酢酸エチルｅｔｈｅｒ勾配、５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、９３３．５３μｍｏｌ、６０．３３％収率）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２９．３

【０３５４】

段階３．３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４）の合成

ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、９３３．５３μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認し、出発物質のピークが残っていないことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７０ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２９．３

【０３５５】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の３－（１－オキソ－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（３７０ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）溶液にＫＩ（２００ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（８９０．４０ｍｇ、６．８９ｍｍｏｌ、１．２ｍＬ）および（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１．０ｇ、３．６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をＮ$_2$気体下、６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量が検出され、出発物質のピークが検出されないことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ$_{18}$ １５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（０．２２５％ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５％～３５％、１０分、カラム温度：３０℃）によって精製した後、凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、３１６．５３μｍｏｌ、２８．０９％収率）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６９．６

【０３５６】

段階５．３－（５－（４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラ

ジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、３１６．５３μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、７．５３ｍＬ）を添加した。N_2気体下、２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認し、出発物質のピークが残っていないことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、３－（５－（４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７０ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６９．３

【０３５７】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物８４）の合成

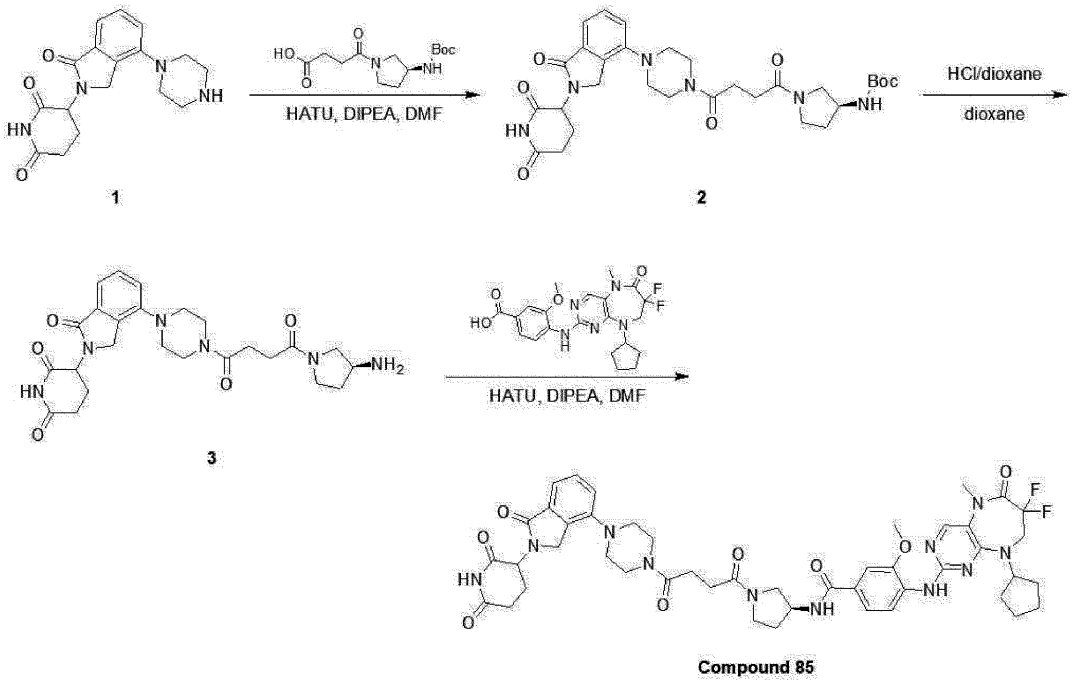
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１２０ｍｇ、２５７．８３μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（２０３．０８ｍｇ、５３４．０９μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２２２．６０ｍｇ、１．７２ｍｍｏｌ、３００．００μＬ）および３－（５－（４－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６０ｍｇ、２９５．４９μｍｏｌ、２ＨＣｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５４％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物にH_2O（８ｍＬ）を添加し、混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水６０ｍＬ（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ C_{18} ７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～４８％、７分、カラム温度：３０℃）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ C_{18} １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（１０ｍｍ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～５６％、１１分、カラム温度：３０℃）によって再精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（７８．０ｍｇ、８０．０５μｍｏｌ、３１．０５％収率、９４％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１６．６

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．９４（ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．２０（ｍ、３Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．５７－７．４４（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１－７．００（ｍ、２Ｈ）、５．０８－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．５２－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．２７（ｍ、１Ｈ）、４．２４－４．１５（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｄ、Ｊ＝３．０ Ｈｚ、３Ｈ）、３．８１－３．５５（ｍ、２Ｈ）、３．５３－３．３９（ｍ、２Ｈ）、３．３３－３．３２（ｍ、３Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、４Ｈ）、２．９５－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５１（ｍ、９Ｈ）、２．３８－２．０７（ｍ、２Ｈ）、２．０２－１．８６（ｍ、４Ｈ）、１．７６－１．５５（ｍ、６Ｈ）。

【０３５８】

実施例８５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタノイル）ピロリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物８５）の合成

【化９２】



化合物８５は、実施例８１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

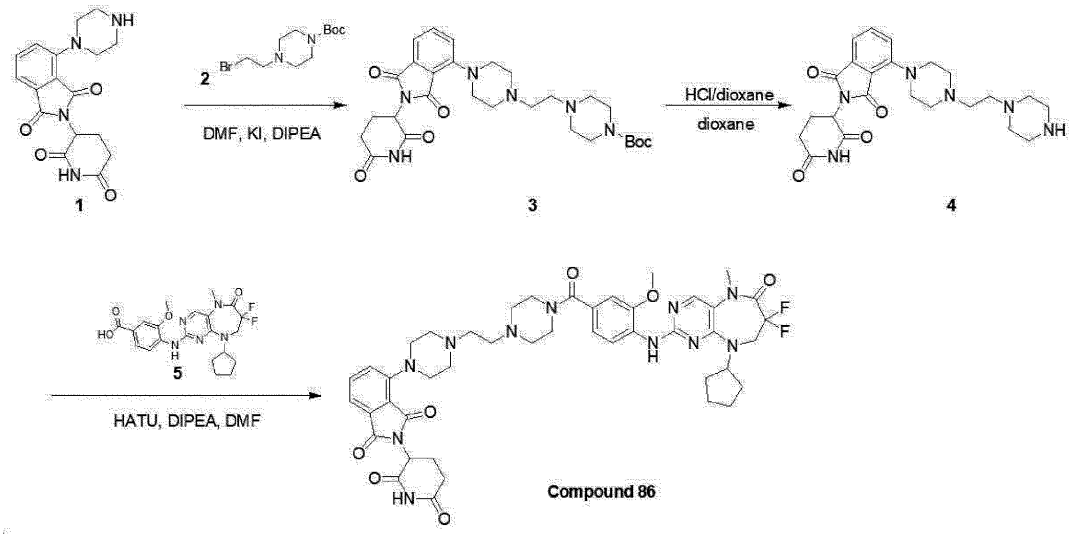
【０３５９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２６．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．４９－８．３８（ｍ、１Ｈ）、８．３１－８．２５（ｍ、２Ｈ）、７．９９（ｄ、Ｊ＝２．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．４８－７．４２（ｍ、１Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１７－５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．５７－４．３９（ｍ、２Ｈ）、４．３６－４．２７（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．５８（ｍ、４Ｈ）、３．４５－３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．３０（ｍ、３Ｈ）、３．３０－３．２３（ｍ、１Ｈ）、３．１３－２．８７（ｍ、５Ｈ）、２．６４－２．５６（ｍ、３Ｈ）、２．４９－２．４８（ｍ、４Ｈ）、２．２７－２．１７（ｍ、１Ｈ）、２．１６－２．０５（ｍ、１Ｈ）、２．０３－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．７５－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、４Ｈ）。

【０３６０】

実施例８６．４－（４－（２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８６）の合成

【化９３】



化合物８６は、実施例８１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

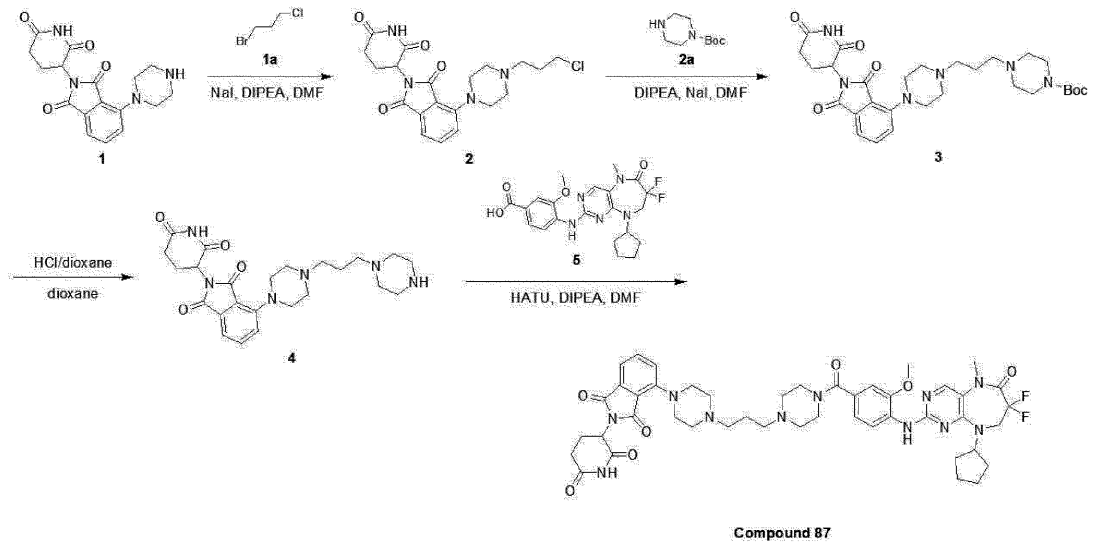
【０３６１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８４．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｔ、Ｊ＝０．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．２、８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．７４－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．５６－３．４３（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．２７（ｍ、４Ｈ）、２．８８－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．５９－２．５１（ｍ、６Ｈ）、２．４７－２．４３（ｍ、６Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．７０－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．５８－１．５４（ｍ、４Ｈ）。

【０３６２】

実施例８７．４－（４－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８７）の合成

【化９４】



化合物８７は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

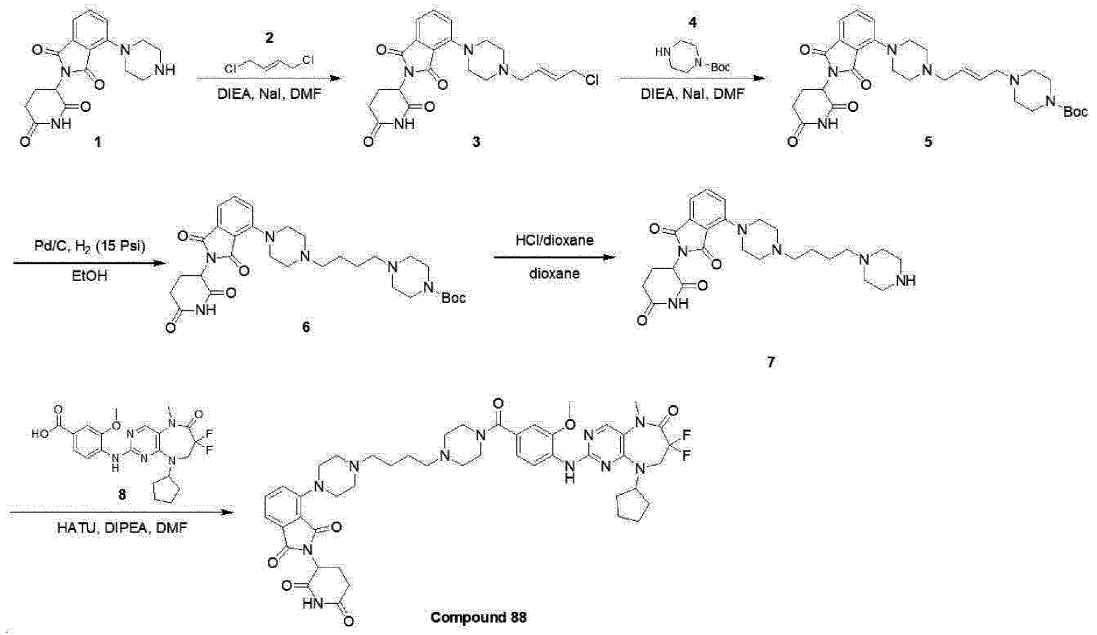
【０３６３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９８．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１８－１０．９８（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．４、８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８－７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．５、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．５８－３．４７（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、４Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、６Ｈ）、２．４３－２．３０（ｍ、８Ｈ）、２．０８－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．７３－１．５１（ｍ、８Ｈ）。

【０３６４】

実施例８８．４－（４－（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８８）の合成

【化９５】



段階１．（Ｅ）－４－（４－（４－クロロブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、２．６４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）および（Ｅ）－１，４－ジクロロブタ－２－エン（１．６６ｇ、１３．２８ｍｍｏｌ、１．４１ｍＬ）溶液にＤＩＥＡ（１．０４ｇ、８．０４ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ）およびＮａＩ（７．９１ｍｇ、５２．８０μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって所望のスポットが検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　１０～１００％エタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、（Ｅ）－４－（４－（４－クロロブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４６０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、４０．４４％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４３１．１

【０３６５】

段階２．（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｅ）－４－（４－（４－クロロブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４６０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２８５．３１ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）溶液にＮａＩ（８．００ｍｇ、５３．３８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４１３．９３ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ、５５７．８６μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより９１％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（

１０ｍＬ）で希釈した後、２０℃で１時間攪拌した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて減圧乾燥し、（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．４ｇ、６８１．９７μｍｏｌ、６３．８８％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８１．３

【０３６６】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６）の合成

エタノール（６ｍＬ）中の（Ｅ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、３４４．４３μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ、１０％純度）を添加し、混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより８８％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をＴＨＦ（１０ｍＬ）で希釈した後、ろ過し、ろ過ケーキをエタノール（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２３９．４１μｍｏｌ、６９．５１％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．４

【０３６７】

段階４．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－［４－［４－［２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソ－イソインドリン－４－イル］ピペラジン－１－イル］ブチル］ピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、２５７．４３μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で２時間攪拌した。ワークアップ後、ＬＣＭＳにより７６％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８３．１

【０３６８】

段階５．４－（４－（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８８）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（１０１．９８ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（４６．２２ｍｇ、３５７．５９μｍｏｌ、６２．２９μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１５分間攪拌した。それからＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－（ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２０ｍｇ、２３１．２０μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９．３２ｍｇ、５３６．３９μｍｏｌ、９３．４３μＬ）溶液を添加し、混合物を２０℃で４５分間攪拌した。ＬＣＭＳにより６５％の所望の質量が検出され

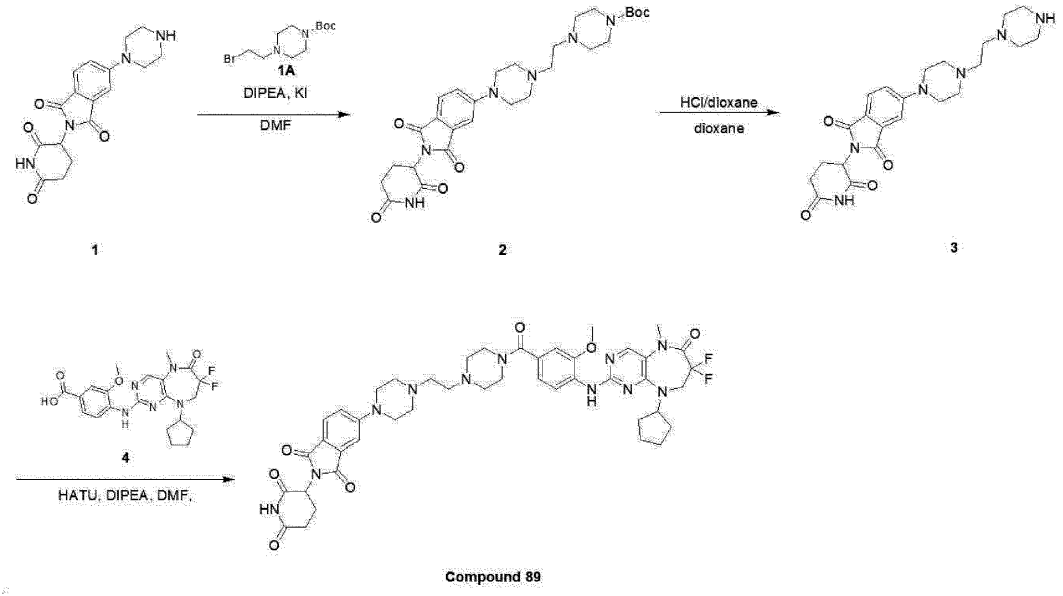
たことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製し、４－（４－（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４７．４ｍｇ、４８．３４μｍｏｌ、２７．０３％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１２．２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、２Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．７６－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．２ Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．５８－３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６８－２．５３（ｍ、６Ｈ）、２．４１－２．２９（ｍ、８Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．４４（ｍ、８Ｈ）

【０３６９】

実施例８９．５－（４－（２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８９）の合成

【化９６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ブロモエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３４２．５７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ＫＩ（１９．４０ｍｇ、１１６．８４μｍｏｌ）および

ＤＩＰＥＡ（４５３．０２ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、６１０．５４μＬ）の混合物を７０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した後、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠６５ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル＠６５ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．０５ｍｍｏｌ、８９．８１％収率、９７％純度）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５５５．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．１８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝２．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄｄ、Ｊ＝２．３、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．００－４．９０（ｍ、１Ｈ）、３．７６－３．５２（ｍ、４Ｈ）、３．５２－３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．０２－２．６５（ｍ、１５Ｈ）、２．２０－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．４７（ｓ、９Ｈ）。

【０３７０】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）を添加した。生成された混合物を０．５時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；Ｒｆ＝０．５）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが観察されることを確認した。生成された混合物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、ＨＣｌ）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５５．１

【０３７１】

段階３．５－（４－（２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物８９）の合成

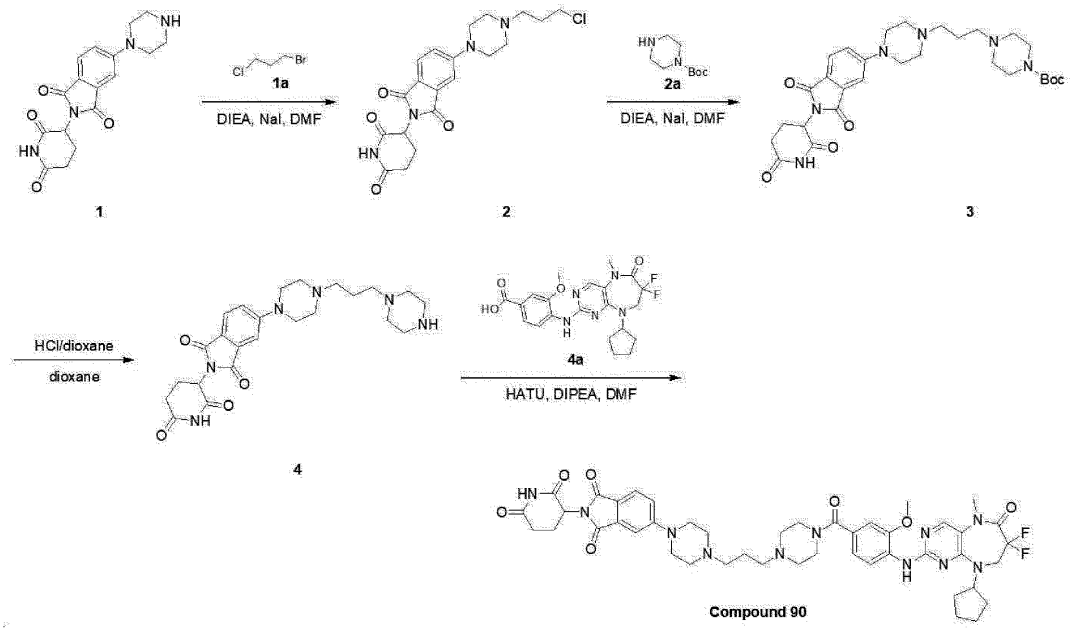
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７６．８１ｍｇ、１５６．４５μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（８９．２３ｍｇ、２３４．６７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６０．６６ｍｇ、４６９．３４μｍｏｌ、８１．７５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物に４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１５６．４５μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（４－（２－（ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６７％）を確認した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ＳｙｎｅｒｇｉＰｏｌａｒ－ＲＰ　１００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ

％：２８％～４８％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、分）によって再精製し、凍結乾燥し、５－（４－（２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３４．９ｍｇ、３７．５１μｍｏｌ、２３．９７％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８４．５
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．７、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．４５（ｍ、４Ｈ）、３．４４－２．４１（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５１（ｍ、１１Ｈ）、２．４６－２．４２（ｍ、３Ｈ）、２．０８－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．４５（ｍ、４Ｈ）。

【０３７２】

実施例９０．５－（４－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９０）の合成

【化９７】



化合物９０は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０３７３】

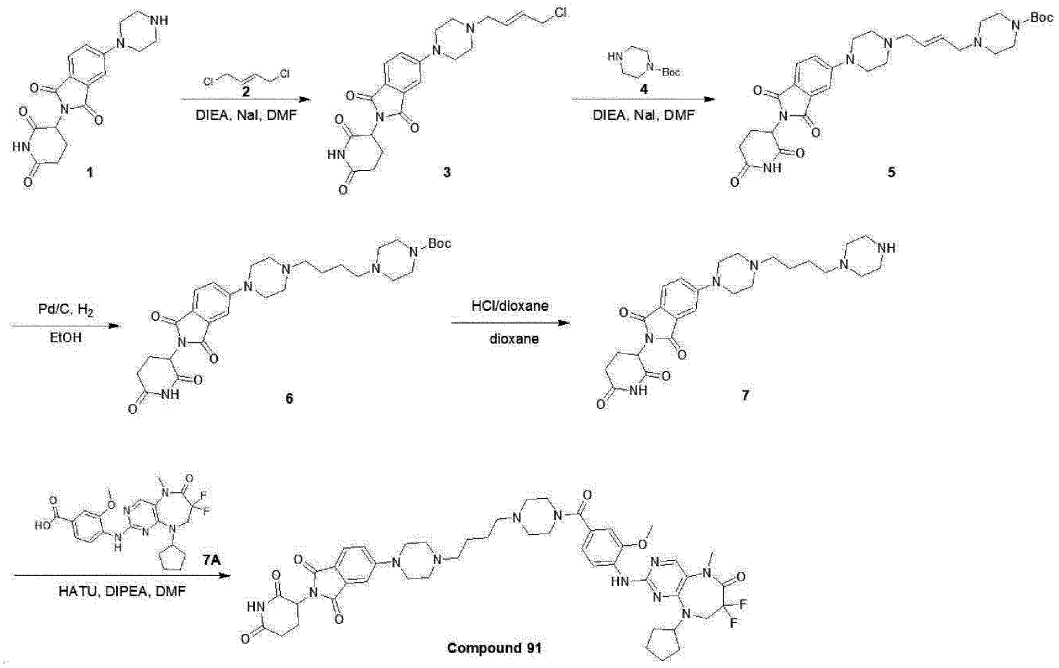
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９８．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．３３－１０．７７（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）

、７．３３（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝２．２、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．７、８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１２－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．３９（ｍ、８Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５１（ｍ、６Ｈ）、２．４３－２．２９（ｍ、８Ｈ）、２．０８－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．５０（ｍ、８Ｈ）。

【０３７４】

実施例９１．５－（４－（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９１）の合成

【化９８】



化合物９１は、実施例８８にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０３７５】

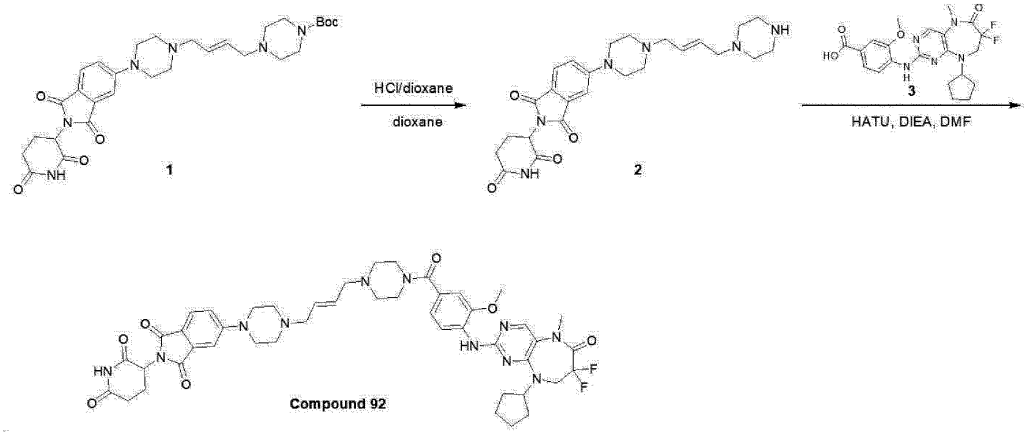
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０１（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝１．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝１．８、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．９１（ｍ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４　Ｈｚ、８Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．５５－２．４１（ｍ、４Ｈ）、２．４３－２．２５（ｍ、８Ｈ）、２．０７－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．７３－１．６３（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．６３－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．４８－１．３５（ｍ、４Ｈ）。

【０３７６】

実施例９２．（Ｅ）－５－（４－（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７

－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－））ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブタ－２－エン－１－イル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９２）の合成

【化９９】



化合物９２は、実施例８８にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

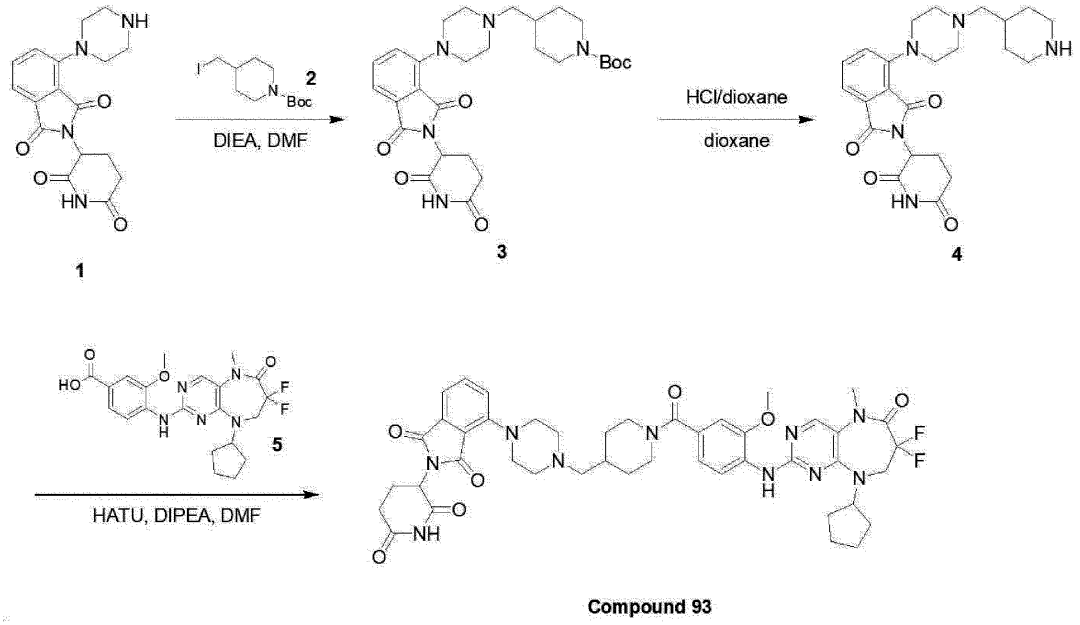
【０３７７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１０．４、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．２０－１０．９４（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝１．９ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝２．１、８．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．４、８．２ Ｈｚ、１Ｈ）、５．６９－５．５７（ｍ、２Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１４．１ Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．６６－３．４５（ｍ、４Ｈ）、３．４３（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９８（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．３８（ｂｒ ｓ、８Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．６８（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、１．６２－１．４９（ｍ、４Ｈ）。

【０３７８】

実施例９３．４－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９３）の合成

【化１００】



Compound 93

化合物９３は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

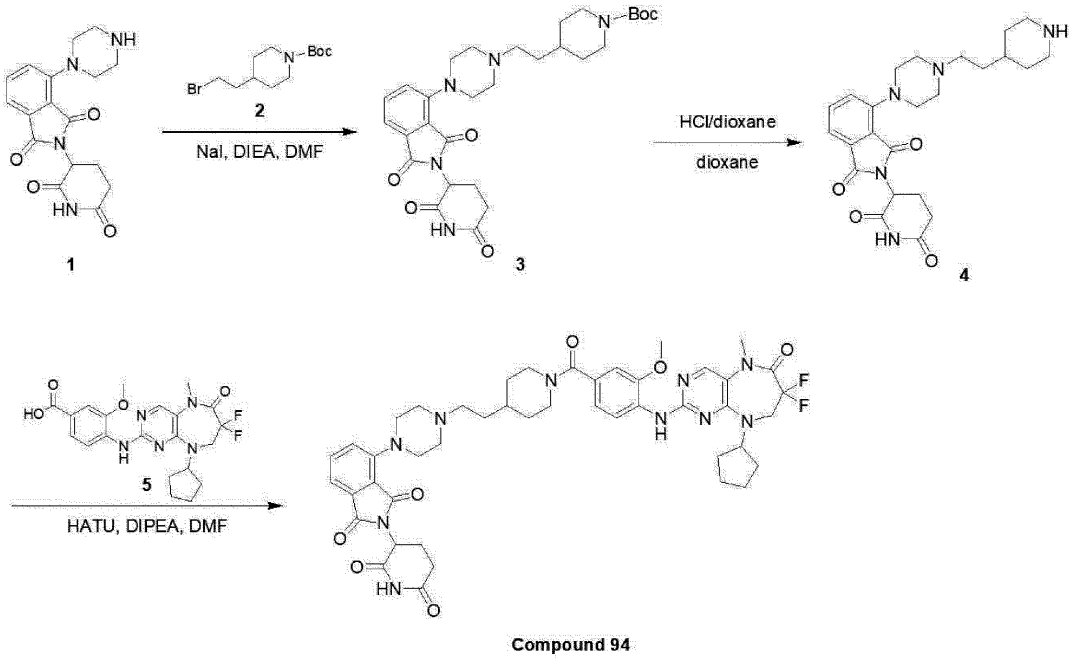
【０３７９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３－１１．０５（ｍ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６８（ｍ、１Ｈ）、７．３８－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．０４－７．０１（ｍ、１Ｈ）、６．９８－６．９３（ｍ、１Ｈ）、５．１３－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．７６－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．２６（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、７Ｈ）、２．２７－２．２１（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．４９（ｍ、１３Ｈ）、１．１８－１．０３（ｍ、２Ｈ）。

【０３８０】

実施例９４．４－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９４）の合成

【化１０１】



化合物９４は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

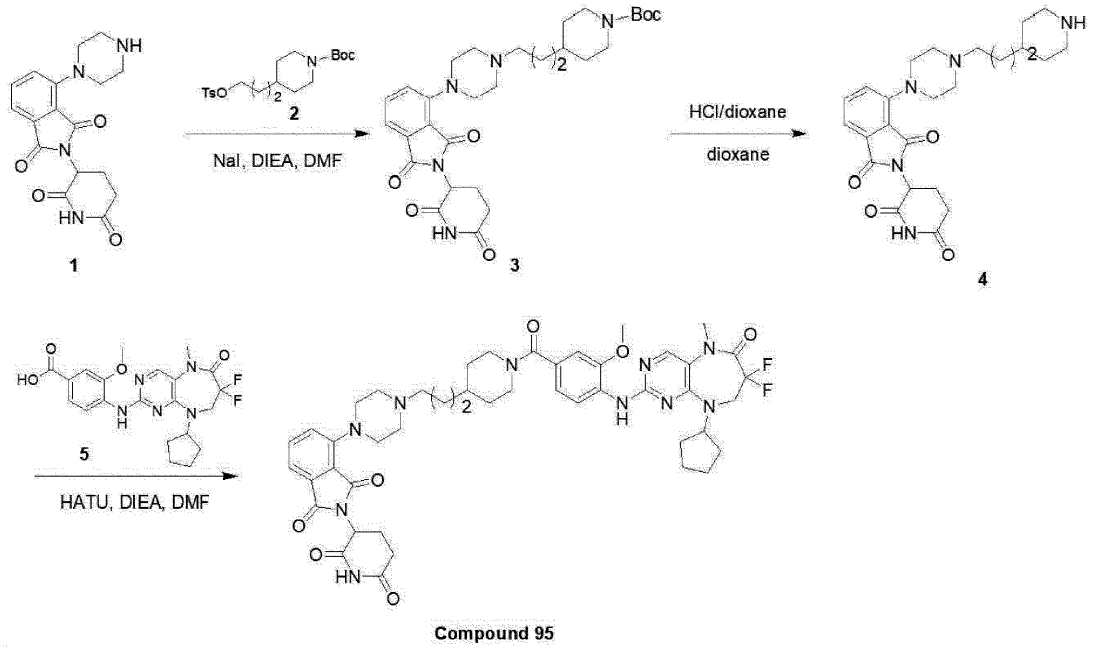
【０３８１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８３．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、６．９６－６．９２（ｍ、１Ｈ）、５．１２－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．７６－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０７－３．９７（ｍ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、７Ｈ）、２．４１－２．３５（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．４１（ｍ、１３Ｈ）、１．２０－１．０７（ｍ、２Ｈ）。

【０３８２】

実施例９５．４－（４－（３－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９５）の合成

【化１０２】



化合物９５は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

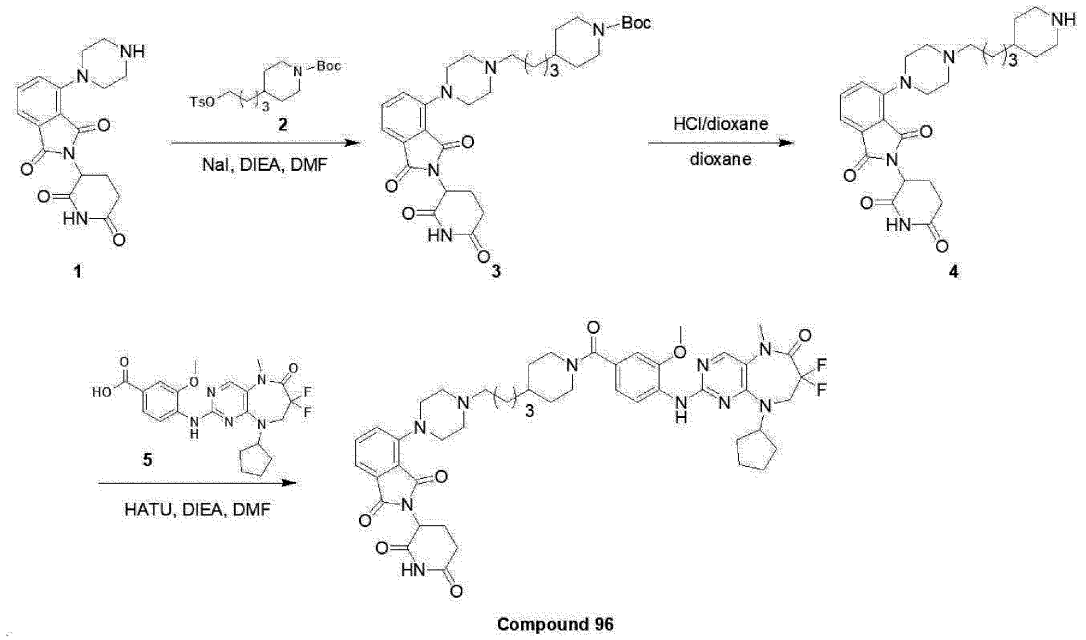
【０３８３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９７．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７２－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、２Ｈ）、７．０３－７．００（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．９２（ｍ、１Ｈ）、５．１１－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０７－３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９２－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．６２－２．５１（ｍ、７Ｈ）、２．３６－２．２９（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８４（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．４４（ｍ、１３Ｈ）、１．３１－１．２１（ｍ、２Ｈ）、１．１５－１．０２（ｍ、２Ｈ）。

【０３８４】

実施例９６．４－（４－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９６）の合成

【化１０３】



化合物９６は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

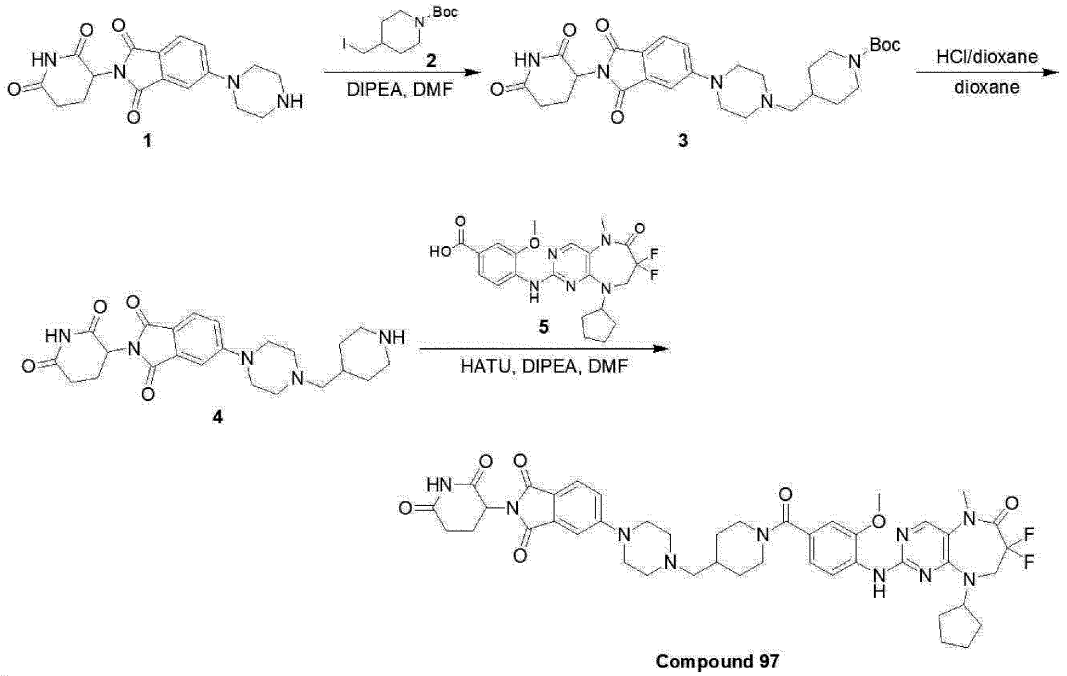
【０３８５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１１．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７１－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．３６－７．３０（ｍ、２Ｈ）、７．０２－７．００（ｍ、１Ｈ）、６．９５－６．９１（ｍ、１Ｈ）、５．１１－５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．７４－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０６－３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８０（ｍ、２Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、７Ｈ）、２．３４－２．２９（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８２（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．４０（ｍ、１３Ｈ）、１．３７－１．２０（ｍ、４Ｈ）、１．１４－１．００（ｍ、２Ｈ）。

【０３８６】

実施例９７．５－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９７）の合成

【化１０４】



化合物９７は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

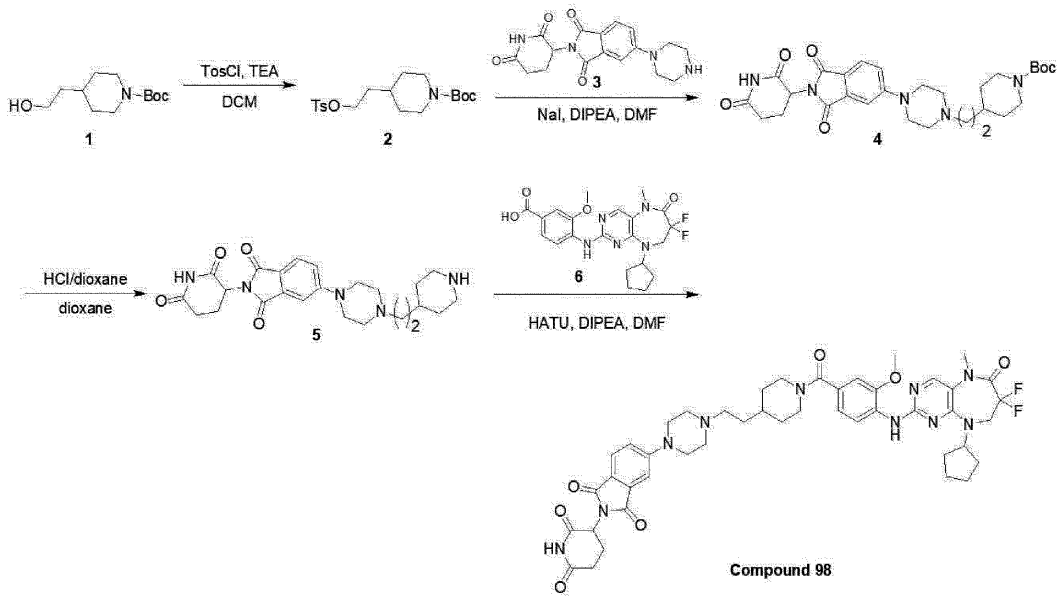
【０３８７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．１１（ｍ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｓ、１Ｈ）、６．９８－６．９２（ｍ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．５３－３．３９（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５１（ｍ、７Ｈ）、２．３１－２．０９（ｍ、２Ｈ）、２．０４－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．４６（ｍ、１３Ｈ）、１．１８－１．０５（ｍ、２Ｈ）。

【０３８８】

実施例９８．５－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９８）の合成

【化１０５】



化合物９８は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

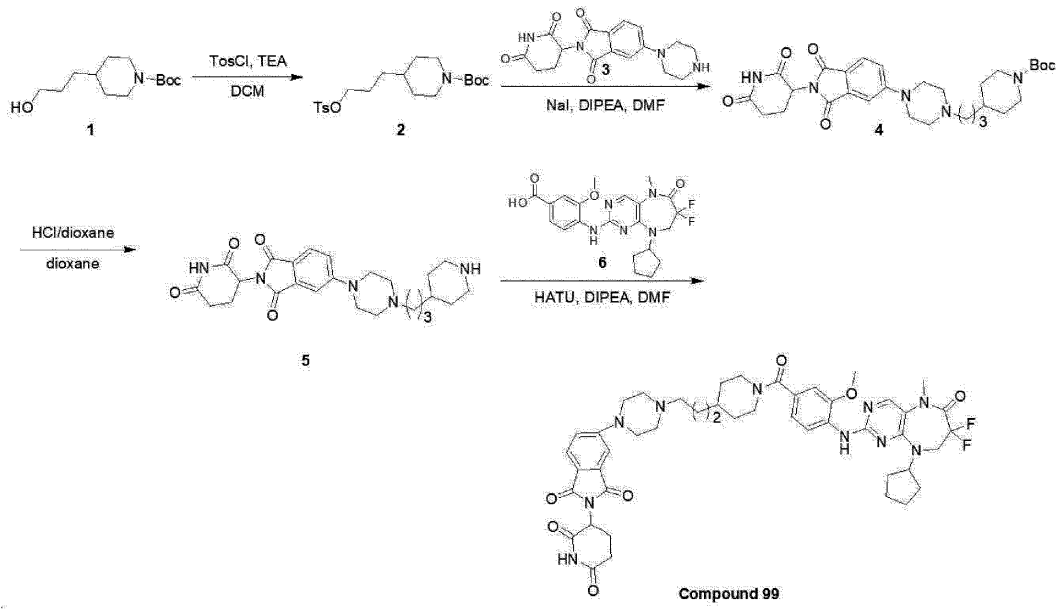
【０３８９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８３．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．１１（ｍ、１Ｈ）、８．０１－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄｄ、Ｊ＝１．４、８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．５７－３．４１（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５１（ｍ、７Ｈ）、２．２７－１．８３（ｍ、５Ｈ）、１．８０－１．４３（ｍ、１３Ｈ）、１．２０－１．０９（ｍ、２Ｈ）。

【０３９０】

実施例９９．５－（４－（３－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物９９）の合成

【化１０６】



化合物９９は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

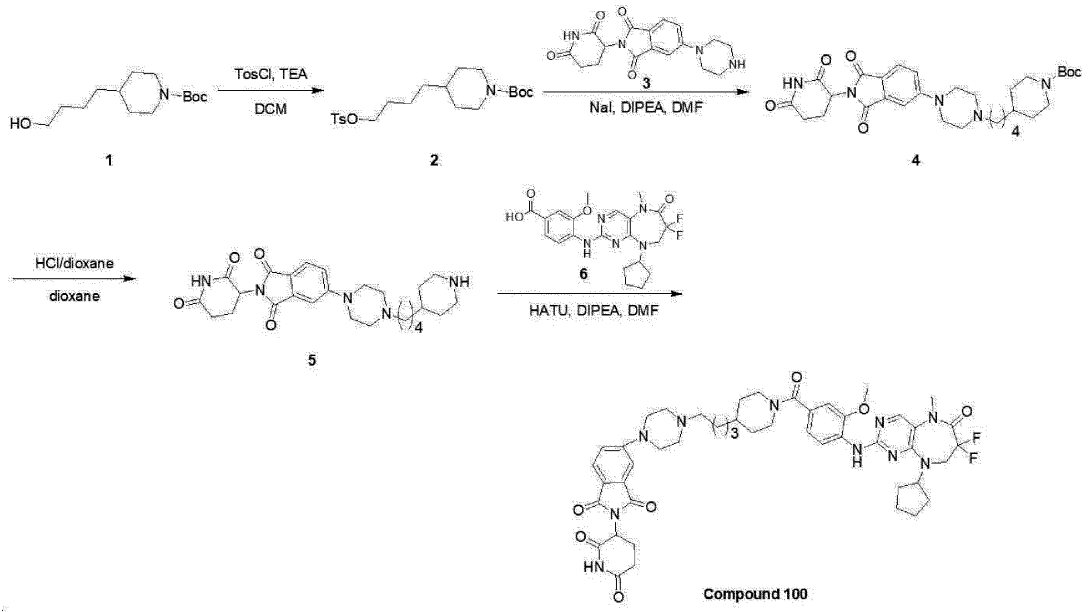
【０３９１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９７．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．１１（ｍ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄｄ、Ｊ＝１．５、８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、４．００－３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５１（ｍ、７Ｈ）、２．３２（ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．８１－１．４０（ｍ、１３Ｈ）、１．３１－１．２１（ｍ、２Ｈ）、１．１０－１．０１（ｍ、２Ｈ）。

【０３９２】

実施例１００．５－（４－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ブチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１００）の合成

【化１０７】



化合物１００は、実施例８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

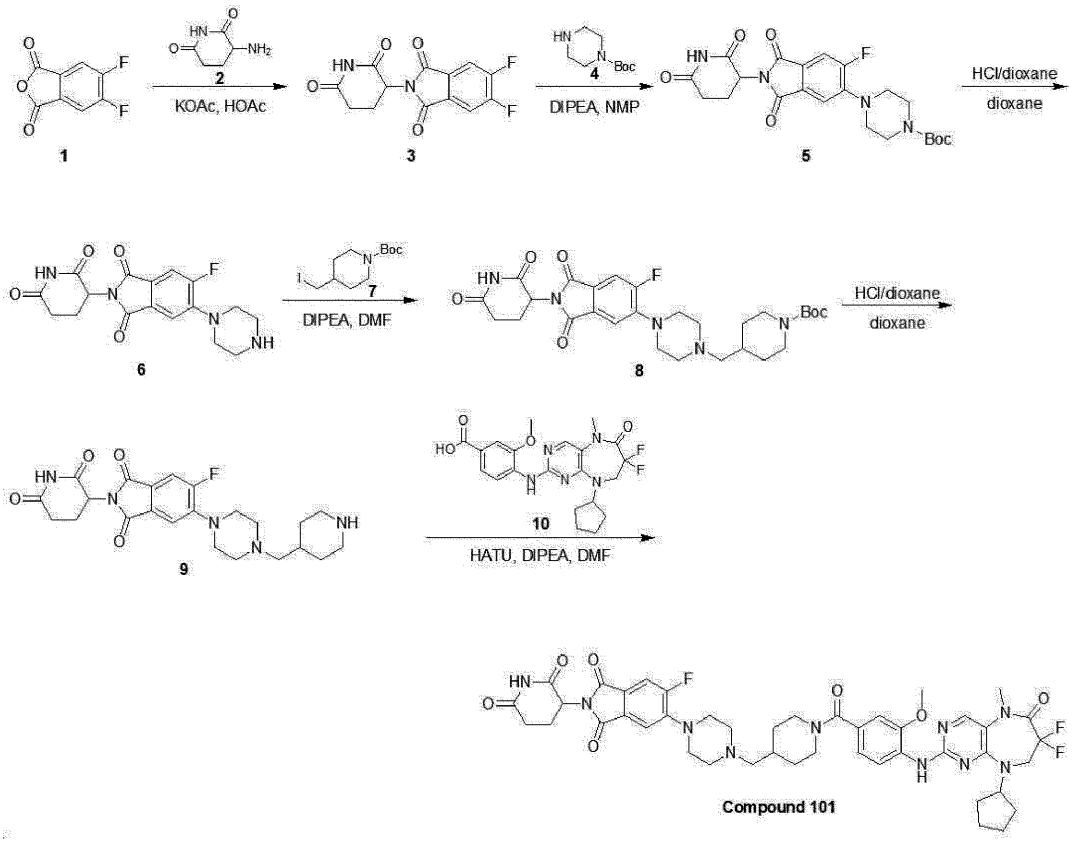
【０３９３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１１．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２３（ｍ、１Ｈ）、８．１２（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｓ、１Ｈ）、７．２５（ｄｄ、Ｊ＝１．７、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．４２－３．４０（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６２－２．５１（ｍ、５Ｈ）、２．４８－２．４７（ｍ、２Ｈ）、２．３１（ｔ、Ｊ＝７．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．３９（ｍ、１３Ｈ）、１．３７－１．２４（ｍ、４Ｈ）、１．１６－１．０１（ｍ、２Ｈ）。

【０３９４】

実施例１０１．５－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０１）の合成

【化１０８】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

酢酸（２００ｍＬ）中の５，６－ジフルオロイソベンゾフラン－１，３－ジオン（１０ｇ、５４．３２ｍｍｏｌ）および３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（９．３９ｇ、５７．０４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にＫＯＡｃ（５．８６ｇ、５９．７５ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、反応混合物を水（１０００ｍＬ）に注ぎ、生成された懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを集めて真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１３ｇ、４３．７４ｍｍｏｌ、８０．５３％収率、９９％純度）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９５．１

【０３９５】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＮＭＰ（２００ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３ｇ、１０．２０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．０９ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（３．９５ｇ、３０．５９ｍｍｏｌ、５．３３ｍＬ）を添加し、生成された混合物を１１０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４．３ｇ、９．１５ｍｍｏｌ、８９．７５％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－５５＋Ｈ）$^+$＝４０５．０

【０３９６】

段階３．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成
ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４．３ｇ、９．３４ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３．５ｇ、８．１１ｍｍｏｌ、８６．９０％収率、９２％純度、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６０．８

【０３９７】
段階４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８）の合成
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２ｇ、５．０４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（ヨードメチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６４ｇ、５．０４ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．９５ｇ、１５．１２ｍｍｏｌ、２．６３ｍＬ）を添加し、生成された混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を水（３００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；５０ｇ Ｓｅｐａ Ｆｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１０％メタノール／酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ、３５．５８％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５５８．３
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．３８（ｓ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝１１．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｂｒ ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、４．９８－４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．２３－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．４５－３．２２（ｍ、４Ｈ）、２．８７－２．５６（ｍ、１０Ｈ）、２．４１－２．２３（ｍ、２Ｈ）、２．１７－２．１０（ｍ、１Ｈ）、１．８８ －１．８６（ｍ、２Ｈ）、１．４６（ｓ、９Ｈ）、１．１９－１．０４（ｍ、２Ｈ）。

【０３９８】
段階５．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９）の合成
ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０．００ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応混合物を濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８８０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、９９．３４％収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５８．２

【０３９９】
段階６．５－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］

［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０１）の合成

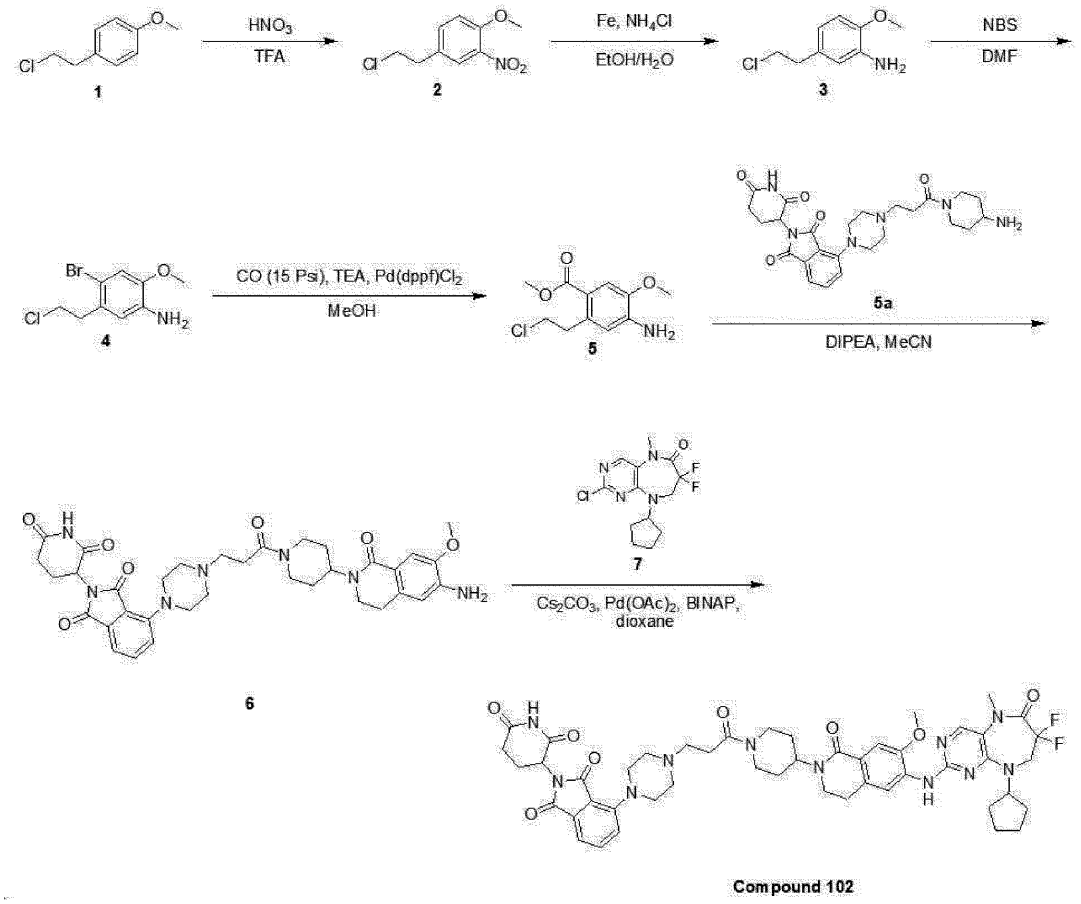
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロ－６－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８８０ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７９７．１２ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１．０２ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９０．７５ｍｇ、５．３４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認し、混合物を水（１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１０％メタノール／酢酸エチル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、５－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２４３ｍｇ、２６８．５０μｍｏｌ、１５．０７％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８７．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７３（ｄ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、６．９６（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２７－３．２５（ｍ、４Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．７０－２．５４（ｍ、７Ｈ）、２．２５－２．２３（ｍ、２Ｈ）、２．１０－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．５２（ｍ、１３Ｈ）、１．２１－１．０３（ｍ、２Ｈ）。

【０４００】

実施例１０２．４－（４－（３－（４－（６－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０２）の合成

【化１０９】



段階１．４－（２－クロロエチル）－１－メトキシ－２－ニトロベンゼン（２）の合成

ＴＦＡ（１００ｍＬ）中の１－（２－クロロエチル）－４－メトキシベンゼン（１０ｇ、５８．６０ｍｍｏｌ）溶液に０℃でHNO_3（６．１４ｇ、６３．３８ｍｍｏｌ、４．３９ｍＬ、６５％純度）を一滴ずつ添加した。生成された混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝５：１、Ｒｆ＝０．４）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物を氷水（４００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム（５０ｍＬ×３）および塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、４－（２－クロロエチル）－１－メトキシ－２－ニトロベンゼン（１１ｇ、粗製）を黒褐色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２１６．６

【０４０１】

段階２．５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（３）の合成

エタノール（６０ｍＬ）およびH_2O（３０ｍＬ）中の４－（２－クロロエチル）－１－メトキシ－２－ニトロベンゼン（９ｇ、４１．７４ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１１．１６ｇ、２０８．６９ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃でＦｅ（１１．６５ｇ、２０８．６９ｍｍｏｌ）を添加した。生成された混合物を８０℃で１時間攪拌した。ＨＰＬＣにより出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物を熱い状態でセライトパッドでろ過した後、エタノール（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を濃縮し、有機相を除去した。残渣を水（１００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（６．５ｇ、粗製）を黒褐色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１８６．１

【０４０２】

段階３．４－ブロモ－５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（４）の合成

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中の５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（６．５ｇ、３５．０１ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＤＭＦ（６０ｍＬ）中のＮＢＳ（５．６１ｇ、３１．５１ｍｍｏｌ）溶液を一滴ずつ添加した。生成された混合物を２５℃までゆっくりと昇温させた後、１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（４００ｍＬ）に注いだ後、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１、２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝０～５％、１００ｍＬ／分）によって精製し、４－ブロモ－５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（６ｇ、２２．６８ｍｍｏｌ、６４．７８％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２６６．０

【０４０３】

段階４．メチル４－アミノ－２－（２－クロロエチル）－５－メトキシベンゾエート（５）の合成

メタノール（８０ｍＬ）中の４－ブロモ－５－（２－クロロエチル）－２－メトキシアニリン（４．５ｇ、１７．０１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（８．６１ｇ、８５．０５ｍｍｏｌ、１１．８４ｍＬ）溶液に２５℃でＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_{2}$（６２２．３２ｍｇ、８５０．５１μｍｏｌ）を添加した。生成された混合物をＣＯで３回パージし、脱気し、７０℃まで加熱した後、ＣＯ（１５ｐｓｉ）下、１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が残っていることと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をろ過した。ろ過物を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝０～８％、８０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－アミノ－２－（２－クロロエチル）－５－メトキシベンゾエート（６００ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ、１４．４７％収率、Ｎ／Ａ純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２４４．０

【０４０４】

段階５．４－（４－（３－（４－（６－アミノ－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＡＣＮ（８ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４００ｍｇ、７５０．４４μｍｏｌ、ＨＣｌ）、メチル４－アミノ－２－（２－クロロエチル）－５－メトキシベンゾエート（１８２．８７ｍｇ、７５０．４４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４８４．９５ｍｇ、３．７５ｍｍｏｌ、６５３．５７μＬ）の混合物を８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が残っていることと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を８０℃でさらに１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～１００％、それからメタノール／酢酸エチル＝１０～３０％、４０ｍＬ／分）によって精製し、４－（４－（３－（４－（６－アミノ－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４３０ｍｇ、６４０．１３μｍｏｌ、８５．３０％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６７２．３

【０４０５】

段階６．４－（４－（３－（４－（６－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピ

ル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０２）の合成

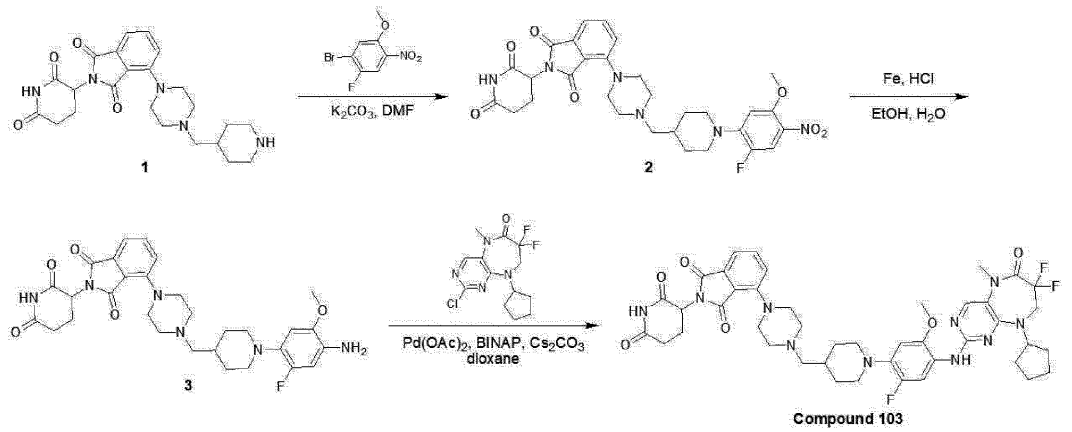
ジオキサン（３ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－（６－アミノ－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、２９７．７３μｍｏｌ）、２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０３．７３ｍｇ、３２７．５１μｍｏｌ）溶液に２５℃でCs_2CO_3（２９１．０２ｍｇ、８９３．２０μｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（９２．６９ｍｇ、１４８．８７μｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（１６．７１ｍｇ、７４．４３μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（３－（４－（６－アミノ－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（２９％）を確認した。混合物溶液を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０ｘ２５ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：９％～３９％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸｂｒｉｄｇｅＢＥＨ　Ｃ１８　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～７０％、分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（３－（４－（６－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－７－メトキシ－１－オキソ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２．９ｍｇ、１２．７４μｍｏｌ、４．２８％収率、９４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９５２．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．４３－１０．８０（ｍ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｓ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．３９－７．３１（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｔ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、２Ｈ）、４．２３－４．１３（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９４（ｍ、３Ｈ）、３．９２－３．８３（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．１７（ｍ、７Ｈ）、２．９９－２．８０（ｍ、５Ｈ）、２．７６－２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．６８－２．６０（ｍ、５Ｈ）、２．５９－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８２－１．２５（ｍ、１２Ｈ）。

【０４０６】

実施例１０３．４－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０３）の合成

【化１１０】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ピペリジン－４－イルメチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．３ｇ、２．７３ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および１－ブロモ－２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロベンゼン（６１４ｍｇ、２．４６ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（１．１３ｇ、８．１９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４９％）が検出された。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（２０ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、減圧濃縮した。粗生成物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した後、２０℃で１時間攪拌した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５２０ｍｇ、７８６．０５μｍｏｌ、２８．７８％収率、９２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６０９．１

【０４０７】

段階２．４－（４－（（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

エタノール（１０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５２０ｍｇ、８５４．４０μｍｏｌ）溶液にＦｅ（２８６．２８ｍｇ、５．１３ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（１２Ｍ、４２０μＬ）を添加し、混合物を８０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をＤＭＦ（２０ｍＬ）およびH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、０℃で飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、ｐＨ＝８に調整した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮し、４－（４－（（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２４０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５７９．３

【０４０８】

段階３．４－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５

－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１０３）の合成

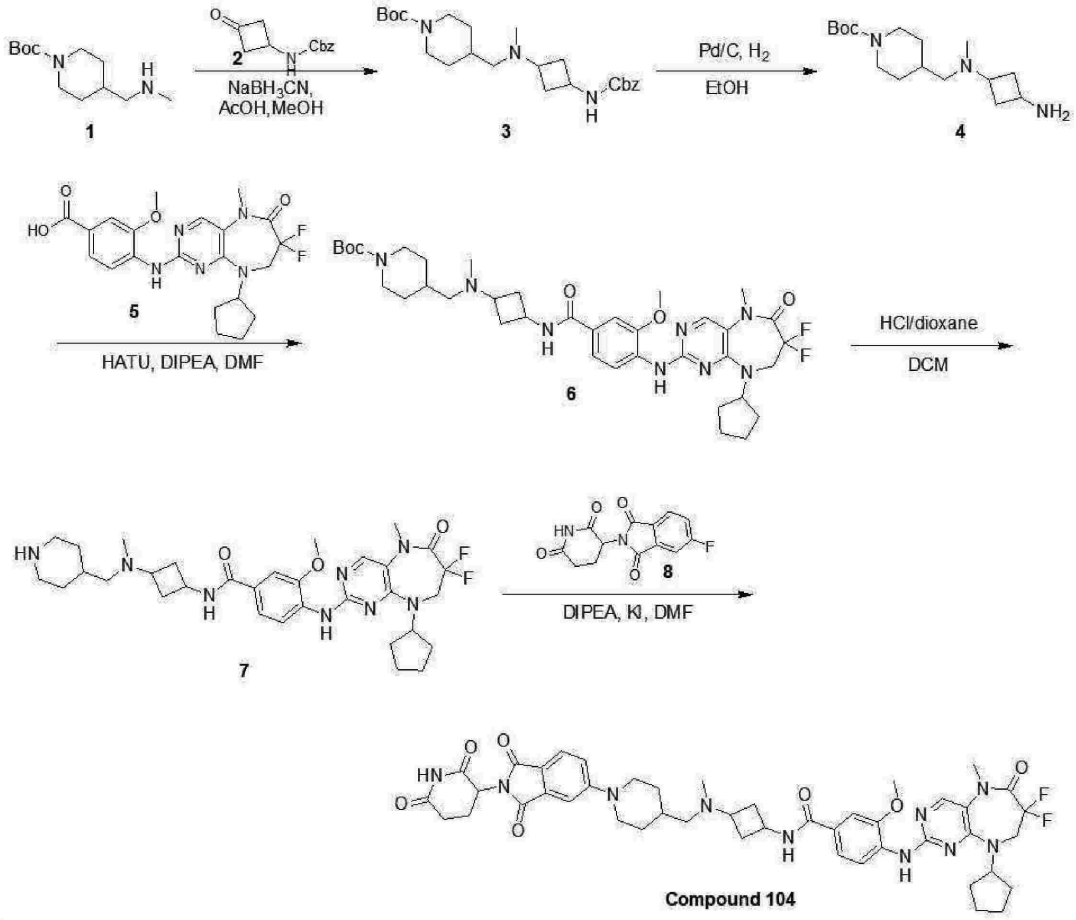
ジオキサン（６ｍＬ）中の４－（４－（（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２４０ｍｇ、４１４．７７μｍｏｌ）および２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１２０．００ｍｇ、３７８．８７μｍｏｌ）溶液に$Pd(OAc)_2$（４．６６ｍｇ、２０．７４μｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（２５．８３ｍｇ、４１．４８μｍｏｌ）およびCs_2CO_3（４０５．４２ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（２２％）を確認し、３６％の試薬１が残っていることを確認した。さらに２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１２０ｍｇ、３７８．８７μｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（４．６６ｍｇ、２０．７４μｍｏｌ）およびＢＩＮＡＰ（２５．８３ｍｇ、４１．４８μｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（２８％）を確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝２０：１）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６０％～９０％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３３ｍｇ、３５．７３μｍｏｌ、８．６１％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８５９．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．９１－７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．７３－７．６８（ｍ、１Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、２Ｈ）、６．６９（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２８（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７１－２．６３（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、５Ｈ）、２．２８－２．２３（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．５０（ｍ、１３Ｈ）、１．３６－１．２２（ｍ、２Ｈ）。

【０４０９】

実施例１０４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０４）の合成

【化１１１】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

メタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．３８ｍｍｏｌ）およびベンジル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（９６０．１７ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ）溶液に$NaBH_3CN$（５５０．４５ｍｇ、８．７６ｍｍｏｌ）および酢酸（２６３．０１ｍｇ、４．３８ｍｍｏｌ、２５０．４８μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳでベンジル（３－オキソシクロブチル）カルバメートが完全に消費されたことと所望の質量の一つのピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　０／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．０３ｍｍｏｌ、４６．３５％収率、７３％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４３２．２

【０４１０】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４）の合成

エタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．７８ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１０％、１５０ｍｇ）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２５℃でH_2

（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）は、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（７００ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ、８４．６４％収率）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９８．４

【０４１１】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６）の合成

ＤＭＦ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６０１．７２ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７６７．０２ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５２１．４３ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ、７０２．７４μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　０／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６３０ｍｇ、５８９．３９μｍｏｌ、４３．８３％収率、６８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７２７．４

【０４１２】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（７）の合成

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、６８７．９０μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル４－（（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、溶媒を除去し、４－（（９

－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（５００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６２７．４

【０４１３】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０４）の合成

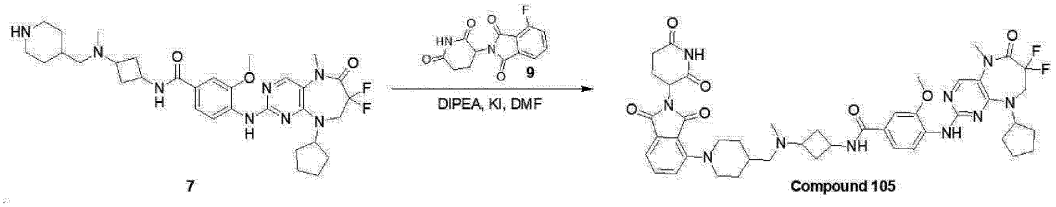
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、３０１．５７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（８３．３０ｍｇ、３０１．５７μｍｏｌ）溶液にＫＩ（５０．０６ｍｇ、３０１．５７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１６．９３ｍｇ、９０４．７１μｍｏｌ、１５７．５８μＬ）を添加した。混合物を８０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～９％の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミドが残っていることを確認し、数個の新たなピークをＬＣ－ＭＳにより確認し、～１８％の所望の化合物が検出された。反応混合物を水１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水３０ｍＬで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０ｘ５０ｍｍ ｘ１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２１％～５１％、１０分）によって精製し、ギ酸塩形態の生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５５％～８５％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（２９ｍｇ、３２．５２μｍｏｌ、１０．７８％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８３．２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．４４（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝２．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄｄ、Ｊ＝２．１、８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．１７－４．００（ｍ、５Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、３．０４－２．９２（ｍ、２Ｈ）、２．９０－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．４６－２．３６（ｍ、３Ｈ）、２．０８－１．９１（ｍ、８Ｈ）、１．８７－１．６９（ｍ、７Ｈ）、１．６６－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．１９－１．０７（ｍ、２Ｈ）。

【０４１４】

実施例１０５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０５）の合成

【化１１２】



ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、３１９．１１μｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（８８．１５ｍｇ、３１９．１１μｍｏｌ）溶液にＫＩ（５２．９７ｍｇ、３１９．１１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２３．７３ｍｇ、９５７．３４μｍｏｌ、１６６．７５μＬ）を添加した。混合物を９０℃で３時間攪拌した。ＬＣ－ＭＳにより～５５％の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと～１０％ｍ／ｚ＝５１７．１、～３０％の所望の化合物が検出されたことを確認した。反応混合物を水１００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水３０ｍＬで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ ２５０ｘ５０ｍｍｘ１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２１％～５１％、１０分）によって精製し、ギ酸塩形態の生成物を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５８％～８８％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（３３．６ｍｇ、３７．６７μｍｏｌ、１１．８１％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８３．３

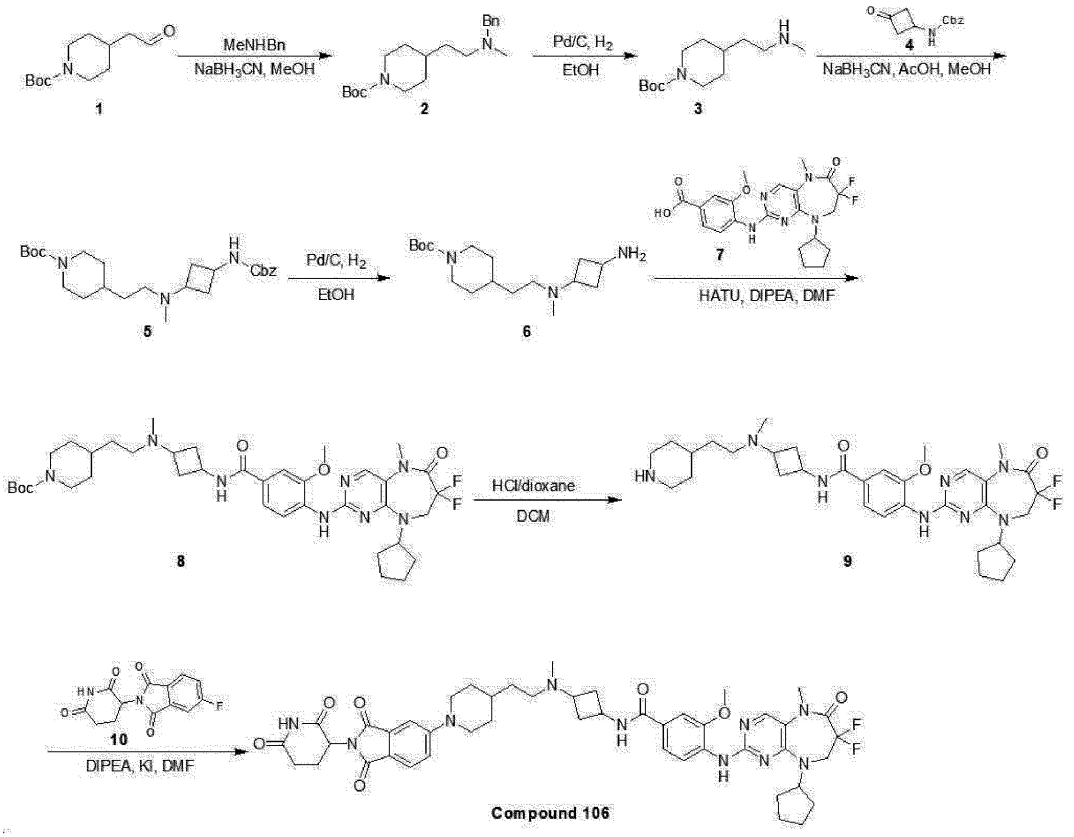
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．４５（ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５－７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．２９（ｍ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．１７－４．０１（ｍ、３Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．７５－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．３３－３．２９（ｍ、３Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．３８（ｍ、３Ｈ）、２．１４－２．００（ｍ、７Ｈ）、１．９７－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．８９－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．３８－１．２３（ｍ、２Ｈ）。

【０４１５】

実施例１０６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－

オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０６）の合成

【化１１３】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（ベンジル（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、６．６０ｍｍｏｌ）およびＮ－メチル－１－フェニルメタンアミン（７９９．６９ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ、８５１．６４μＬ）溶液に$NaBH_3CN$（１．２４ｇ、１９．８０ｍｍｏｌ）および酢酸（３９６．３０ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ、３７７．４３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりＮ－メチル－１－フェニルメタンアミンが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物を水２００ｍＬで希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％$NH_3 \cdot H_2O$）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（ベンジル（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、５．５３ｍｍｏｌ、８３．８６％収率、９２％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３３３．４

【０４１６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

エタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、５．４１ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下でＰｄ／Ｃ（１０％、２００ｍｇ）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エ

チル＝１／１）は、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（２００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、５．３６ｍｍｏｌ、９９．０８％収率）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２４３．４

【０４１７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

メタノール（７ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（メチルアミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）およびベンジル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（４５２．３０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）溶液に$NaBH_3CN$（３２４．１２ｍｇ、５．１６ｍｍｏｌ）および酢酸（１２３．８９ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、１１７．９９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりベンジル（３－オキソシクロブチル）カルバメートが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７１％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水３０ｍＬで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（０．１％NH_3．H_2O）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、８７．０２％収率）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４６．８

【０４１８】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６）の合成

エタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８００ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下でＰｄ／Ｃ（１０％、８０ｍｇ）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、５時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によりｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．６１ｍｍｏｌ、８９．４２％収率）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１２．５

【０４１９】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（８）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５７４．６３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７３２．４８ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４９７．

９５ｍｇ、３．８５ｍｍｏｌ、６７１．０９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝０／１　ｔｏ　１／０）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、８０１．７５μｍｏｌ、６２．４３％収率、９９％純度）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７４１．６

【０４２０】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（９）の合成

ＤＣＭ（２．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（（３－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロブチル）（メチル）アミノ）エチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、５３９．９０μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２．５ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（４００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６４１．５

【０４２１】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０６）の合成

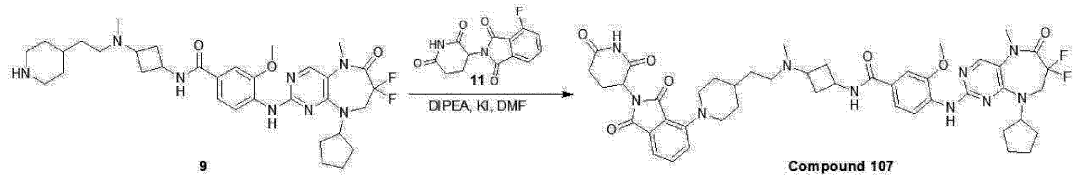
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（８１．５７ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ）溶液にＫＩ（４９．０２ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１４．５１ｍｇ、８８５．９７μｍｏｌ、１５４．３２μＬ）を添加した。混合物を９０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミドが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（１９％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢

酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４６％～７６％、９分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１　ｔｏ　０／１）によって精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（２６．１ｍｇ、２８．８１μｍｏｌ、９．７５％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９７．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３１－８．２３（ｍ、２Ｈ）、８．００－７．９４（ｍ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．２１－４．１０（ｍ、１Ｈ）、４．０８－４．００（ｍ、４Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９８－２．８４（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、３Ｈ）、２．４８－２．３７（ｍ、２Ｈ）、２．３１－２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．０２（ｓ、３Ｈ）、１．９９－１．８４（ｍ、５Ｈ）、１．７９－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．６７－１．５６（ｍ、５Ｈ）、１．３８－１．３２（ｍ、２Ｈ）、１．２７－１．０９（ｍ、２Ｈ）。

【０４２２】

実施例１０７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０７）

【化１１４】



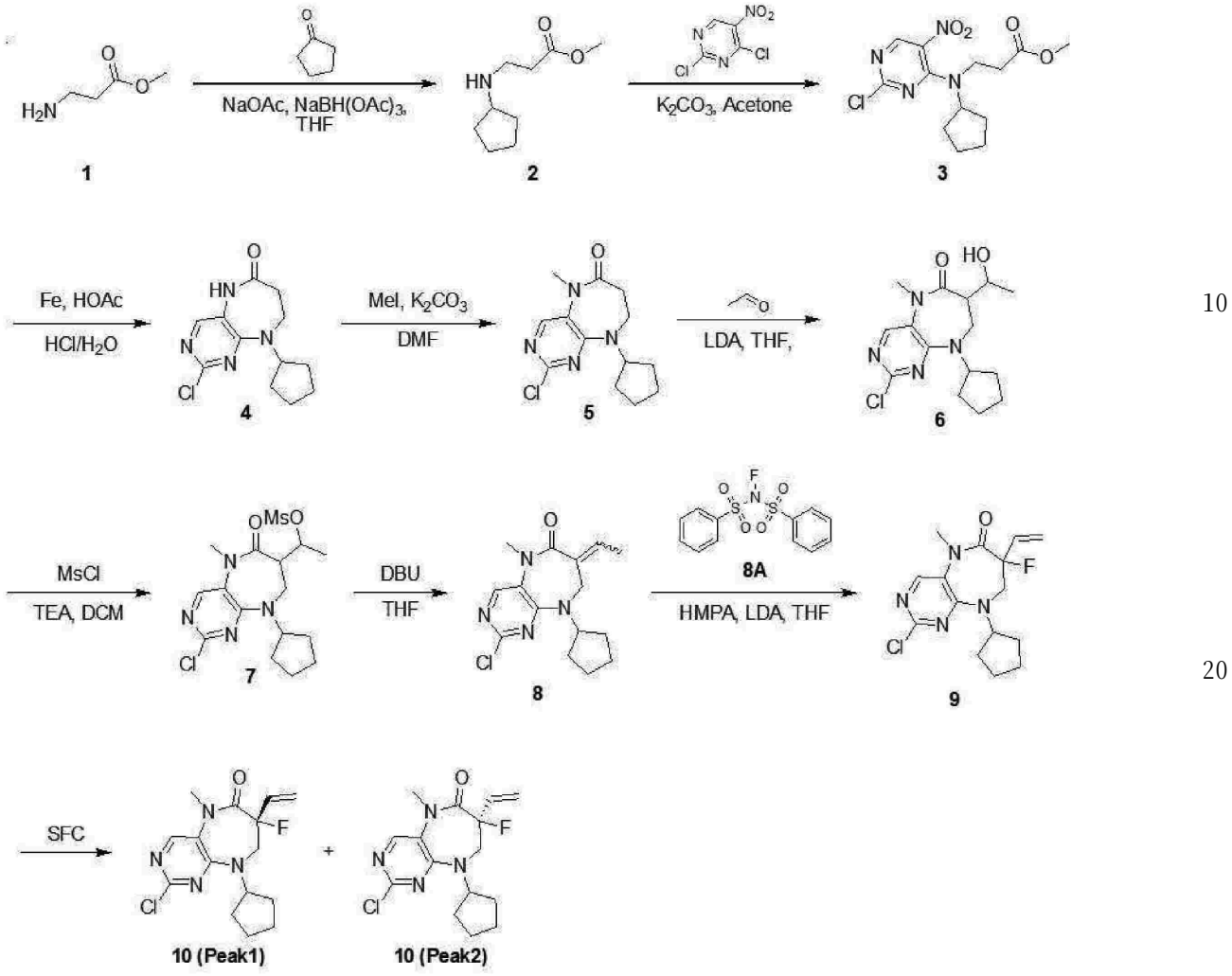
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミド（２００ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（８１．５７ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ）溶液にＫＩ（４９．０２ｍｇ、２９５．３２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１４．５１ｍｇ、８８５．９７μｍｏｌ、１５４．３２μＬ）を添加した。混合物を９０℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（メチル（２－（ピペリジン－４－イル）エチル）アミノ）シクロブチル）ベンズアミドが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４６％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢

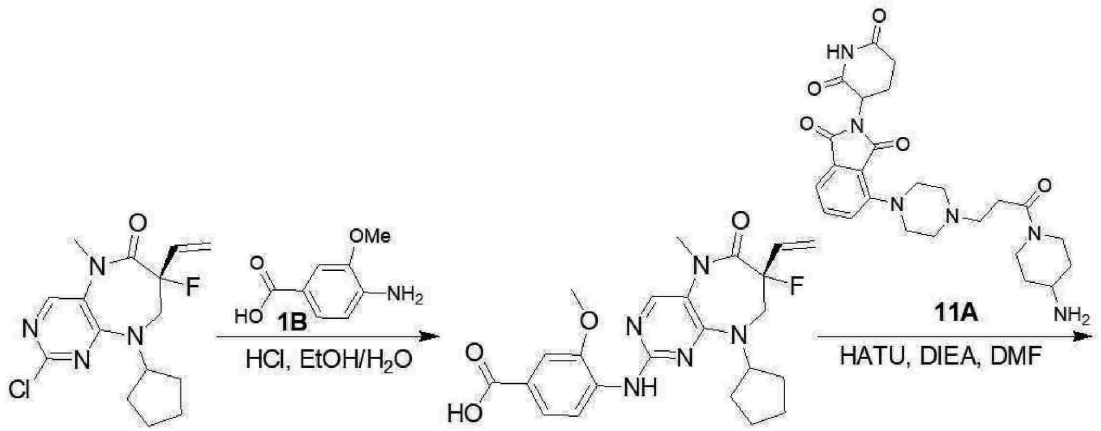
酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／１　ｔｏ　０／１）によって精製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（ｃｏｎｄｉｔｉｏｎ　カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４７％～７７％、９分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（５１．９ｍｇ、５７．２８μｍｏｌ、１９．４０％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９７．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．４６（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．７５－７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．５６－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．２７（ｍ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０－４．６７（ｍ、１Ｈ）、４．２１－４．１０（ｍ、１Ｈ）、４．０９－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７６－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９１－２．８１（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．４７－２．４１（ｍ、２Ｈ）、２．２８－２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．０４（ｓ、３Ｈ）、２．０１－１．８４（ｍ、５Ｈ）、１．８１－１．６７（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５３－１．４６（ｍ、１Ｈ）、１．４４－１．３０（ｍ、４Ｈ）。

【０４２３】

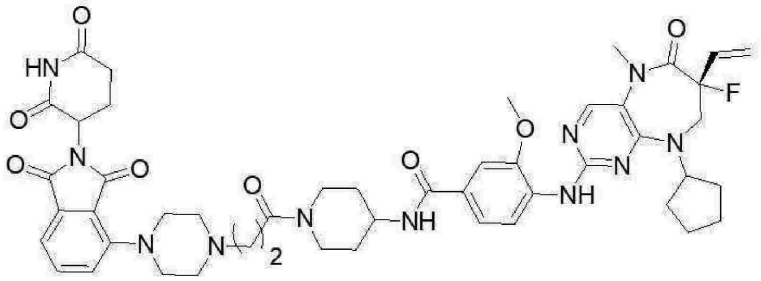
実施例１０８．４－（（（Ｒ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０８）の合成

【化１１５】


NaOAc, NaBH(OAc)3,
THF
K2CO3, Acetone
Fe, HOAc
HCl/H2O
MeI, K2CO3
DMF
LDA, THF,
MsCl
TEA, DCM
DBU
THF
8A
HMPA, LDA, THF
SFC
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10 (Peak1)
10 (Peak2)



10(peak 1) 11



Compound 108

段階１．メチル３－（シクロペンチルアミノ）プロパノエート（２）の合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中のエチル３－アミノプロパノエート（５ｇ、３２．５５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）およびシクロペンタノン（３．０１ｇ、３５．８１ｍｍｏｌ、３．１７ｍＬ）溶液に$NaBH(OAc)_3$（１０．６４ｇ、５０．１９ｍｍｏｌ）およびＮａＯＡｃ（２．９５ｇ、３６．０２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で５時間撹拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが形成されることを確認した。混合物を水（２００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（２００ｍＬ×２）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、メチル３－（シクロペンチルアミノ）プロパノエート（５．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１７２．２

【０４２４】

段階２．メチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）プロパノエート（３）の合成

アセトン（１００ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５－ニトロ－ピリミジン（６．２３ｇ、３２．１２ｍｍｏｌ）およびメチル３－（シクロペンチルアミノ）プロパノエート（５．５ｇ、３２．１２ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（８．８８ｇ、６４．２４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により出発物質が消費されたことと新たなスポットが形成されることを確認した；ＬＣＭＳにより７４％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過物を濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１０／１－５／１）によって精製し、メチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）プロパノエート（５．５ｇ、１５．５６ｍｍｏｌ、４８．４４％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２９．１

【０４２５】
段階３．２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（４）の合成
酢酸（１００ｍＬ）およびH_2O（１００ｍＬ）中のメチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）プロパノエート（４．５ｇ、１３．６９ｍｍｏｌ）溶液にＦｅ（４．５９ｇ、８２．１３ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（１２Ｍ、３．６ｍＬ）を添加し、生成された混合物を６０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８３％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した後、濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム（ｓａｔ、ａｑ．１００ｍＬ）で希釈し、生成された混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を炭酸水素ナトリウム（２００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を（５０ｍＬ、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）で粉砕し、ろ過ケーキを集めて、２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（３．２ｇ、１１．５２ｍｍｏｌ、８４．１４％収率、９６％純度）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６７．１
【０４２６】
段階４．２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（５）の合成
ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２．７ｇ、１０．１２ｍｍｏｌ）溶液にＭｅＩ（１．５８ｇ、１１．１４ｍｍｏｌ、６９３．２０μＬ）およびK_2CO_3（２．８０ｇ、２０．２５ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８６％所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を水（３００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２ｇ、７．０５ｍｍｏｌ、６９．６７％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８１．１
【０４２７】
段階５．２－クロロ－９－シクロペンチル－７－（１－ヒドロキシエチル）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（６）の合成
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１．５ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）溶液に－７８℃でＬＤＡ（２Ｍ、３．２１ｍＬ）を添加し、混合物を－７８℃で３０分間撹拌した後、－７８℃でアセトアルデヒド（９４１．４５ｍｇ、２１．３７ｍｍｏｌ、１．２０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を－７８℃で２時間撹拌し、２０℃でさらに１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８３％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応物をアンモニウムクロリド（ｓａｔ．ａｑ．５０ｍＬ）でケンチングし、混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロペンチル－７－（１－ヒドロキシエチル）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２．０ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。Ｍ

Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５２．２

【０４２８】

段階６．１－（２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）エチルメタンスルホナート（７）の合成

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７－（１－ヒドロキシエチル）－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１．５ｇ、４．６２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（９３４．６１ｍｇ、９．２４ｍｍｏｌ、１．２９ｍＬ）溶液に０℃でＭｓＣｌ（７９３ｍｇ、６．９２ｍｍｏｌ、５３５．８１μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと８８％の所望の質量が検出されたことを確認し、反応混合物を氷水（１００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した後、有機相を塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、１－（２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）エチルメタンスルホナート（１．６ｇ、３．９７ｍｍｏｌ、８５．９９％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０３．１

【０４２９】

段階７．２－クロロ－９－シクロペンチル－７－エチリデン－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（８）の合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－（２－クロロ－９－シクロペンチル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－７－イル）エチルメタンスルホナート（１．６ｇ、３．９７ｍｍｏｌ）溶液にＤＢＵ（１．８１ｇ、１１．９１ｍｍｏｌ、１．８０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと３６％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を氷水（２０ｍＬ）にゆっくりと添加した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠８０ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロペンチル－７－エチリデン－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（６００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、４９．２５％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０７．１

【０４３０】

段階８．ｒｅｌ－（Ｒ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（ピーク１））およびｒｅｌ－（Ｓ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（ピーク２））の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７－エチリデン－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（０．３ｇ、９７７．８７μｍｏｌ）溶液に－７８℃でＬＤＡ（２Ｍ、９７７．８７μＬ）およびＨＭＰＡ（３５０．４７ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ、３４３．６０μＬ）を添加し、生成された混合物を－７８℃で０．５時間攪拌し、温度を０℃まで昇温し、０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　Ｓｅｐａ

Ｆｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、２７０ｍｇのメソマーを得た。メソマーをＳＦＣ（カラム：ＤＡＩＣＥＬ ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ ＡＹ－Ｈ（２５０ｍｍ*３０ｍｍ、１０μｍ）；移動相：［０．１％NH_3H_2Oエタノール］；Ｂ％：５０％～５０％、３．５；４５分）で分離し、ｒｅｌ－（Ｒ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（ピーク１））（１２０ｍｇ、３６２．０９μｍｏｌ、１８．５１％収率、９８％純度）およびｒｅｌ－（Ｓ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（ピーク２））（１００ｍｇ、３０１．７４μｍｏｌ、１５．４３％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２５．１

【０４３１】

段階９．（Ｒ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１１）の合成

エタノール（１ｍＬ）およびH_2O（３ｍＬ）中のｒｅｌ－（Ｒ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（Ｐｅａｋ１））（１００ｍｇ、３０７．９０μｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ安息香酸（７７．２０ｍｇ、４６１．８５μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、５６．４５μＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと６０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～４６％、７分）によって精製し、凍結乾燥し、（Ｒ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３２ｍｇ、７０．２６μｍｏｌ、２２．８２％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５６．１

【０４３２】

段階１０．４－（（（Ｒ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０８）の合成

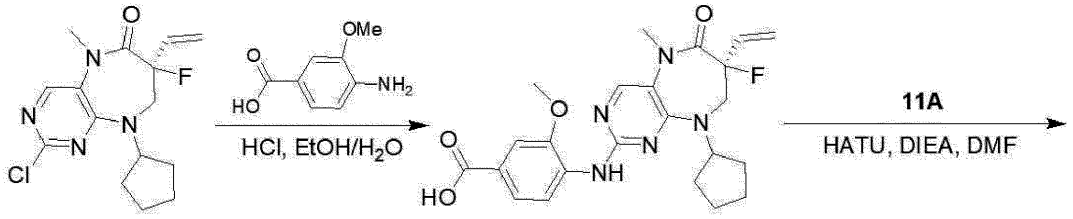
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｒ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３０ｍｇ、６５．８６μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３５．１１ｍｇ、６５．８６μｍｏｌ ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（３７．５７ｍｇ、９８．７９μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２５．５４ｍｇ、１９７．５８μｍｏｌ、３４．４２μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認し、混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮し、生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％

～６７％、９分）によって精製し、４－（（（Ｒ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２５ｍｇ、２６．５０μｍｏｌ、４０．２４％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９３４．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．４９（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｄｄ、Ｊ＝３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝．６、８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、６．１０－５．９６（ｍ、２Ｈ）、５．５０（ｄｄ、Ｊ＝２．１、１７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄ、Ｊ＝１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．２　Ｈｚ、２Ｈ）、４．６５（ｄ、Ｊ＝１３．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１－４．１７（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．９５－３．９０（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．７８－３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．４２－３．３６（ｍ、５Ｈ）、３．２７－３．２２（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．７９（ｍ、５Ｈ）、２．７８－２．７１（ｍ、５Ｈ）、２．６５－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．２３－２．１９（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０２（ｍ、４Ｈ）、１．８１－１．６６（ｍ、５Ｈ）、１．５９－１．４０（ｍ、５Ｈ）。

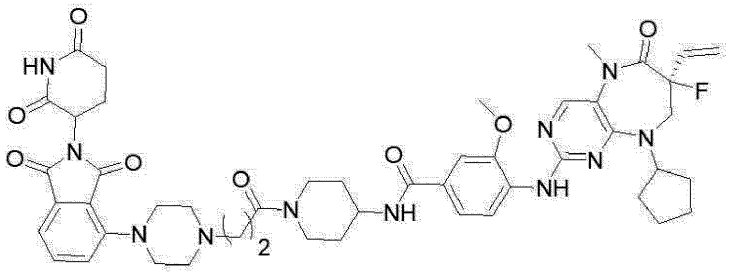
【０４３３】

実施例１０９．４－（（（Ｓ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０９）の合成

【化１１６】



10(peak 2)　　12



Compound 109

段階１．（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１２）の合成

エタノール（１ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３ｍＬ）中のｒｅｌ－（Ｓ）－２－クロロ－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－７－ビニル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１０（ピーク２））（９　５ｍｇ、２９２．５１μｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ安息香酸（７３．３４ｍｇ、４３８．７６μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、５３．６３μＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと６６％の所望の質量が検出されたことを確認し、反応混合物を濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～４７％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３５ｍｇ、７６．８４μｍｏｌ、２６．２７％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５６．２

【０４３４】

段階２．４－（（（Ｓ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１０９）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（（９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３５ｍｇ、７６．８４μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４０．９６ｍｇ、７６．８４μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（４３．８３ｍｇ、１１５．２６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２９．７９ｍｇ、２３０．５２μｍｏｌ、４０．１５μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し濃縮した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_4$ＨＣＯ$_3$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、９分）によって精製し、４－（（（Ｓ）－９－シクロペンチル－７－フルオロ－５－メチル－６－オキソ－７－ビニル－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２４ｍｇ、２５．１８μｍｏｌ、３２．７７％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９３４．４

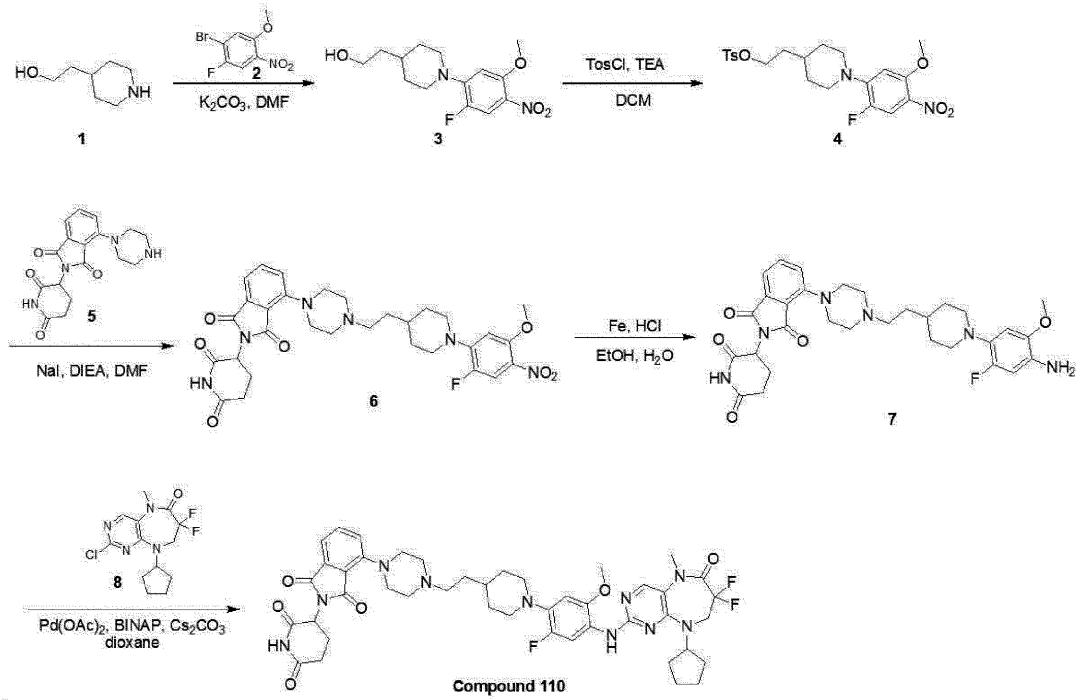
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．４９（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．６１（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝１．９、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．１０－５．９５（ｍ、２Ｈ）、５．５１（ｄｄ、Ｊ＝２．１、１７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．３７（ｄ、Ｊ＝１１．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．００－４．９２（ｍ、２Ｈ）、４．６５（ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１－４．１７（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．９５　－３．９１（ｍ、１Ｈ）、３．８４－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．７８－３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．４２－３．３７（ｍ、５Ｈ）、３．２

７　－３．２２（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、５Ｈ）、２．７９－２．７１（ｍ、５Ｈ）、２．６７－２．６３（ｍ、２Ｈ）、２．２３－２．１９（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０１（ｍ、４Ｈ）、１．８０－１．６５（ｍ、５Ｈ）、１．５７－１．４０（ｍ、５Ｈ）。

【０４３５】

実施例１１０．４－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１１０）の合成

【化１１７】



段階１．２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エタン－１－オール（３）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の１－ブロモ－２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロベンゼン（１．５ｇ、６．００ｍｍｏｌ）および２－（ピペリジン－４－イル）エタン－１－オール（１ｇ、７．７４ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（１．６６ｇ、１２．００ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピーク（１００％）を確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）および飽和クエン酸（１０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エタン－１－オール（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９９．０

【０４３６】

段階２．２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エタン－１－オール（１．１ｇ、３．６９ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１．１２ｇ、１１．０６ｍｍｏｌ、１．５４ｍＬ）およびＴｏｓＣｌ（１．４１ｇ、７．３７ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７１％）を確認した。混合物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリ

カゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液３０～７０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．４ｇ、３．００ｍｍｏｌ、８１．３９％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５３．２

【０４３７】

段階３．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．４ｇ、３．０９ｍｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７８０ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にＮａＩ（１５．４６ｍｇ、１０３．１３μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７９９．７４ｍｇ、６．１９ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ）を添加し、混合物を５０℃で５０時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４６％）を確認した。混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、２５℃で１時間攪拌した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキを酢酸エチル（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５９０ｍｇ、８７１．７７μｍｏｌ、４２．２６％収率、９２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６２３．０

【０４３８】

段階４．４－（４－（２－（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

エタノール（５ｍＬ）およびH_2O（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（１－（２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５９ｇ、９４７．５７μｍｏｌ）溶液にＦｅ（３１７．５０ｍｇ、５．６９ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ（１２Ｍ、４７０μＬ）を添加し、混合物を８０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピーク（９４％）を確認した。混合物を０℃で飽和炭酸水素ナトリウムを添加し、ｐＨ＝８に調整し、ＤＭＦ（２０ｍＬ）およびH_2O（４０ｍＬ）で希釈した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＤＭＦ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し減圧濃縮し、４－（４－（２－（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５９３．０

【０４３９】

段階５．４－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１１０）の合成

ジオキサン（６ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５

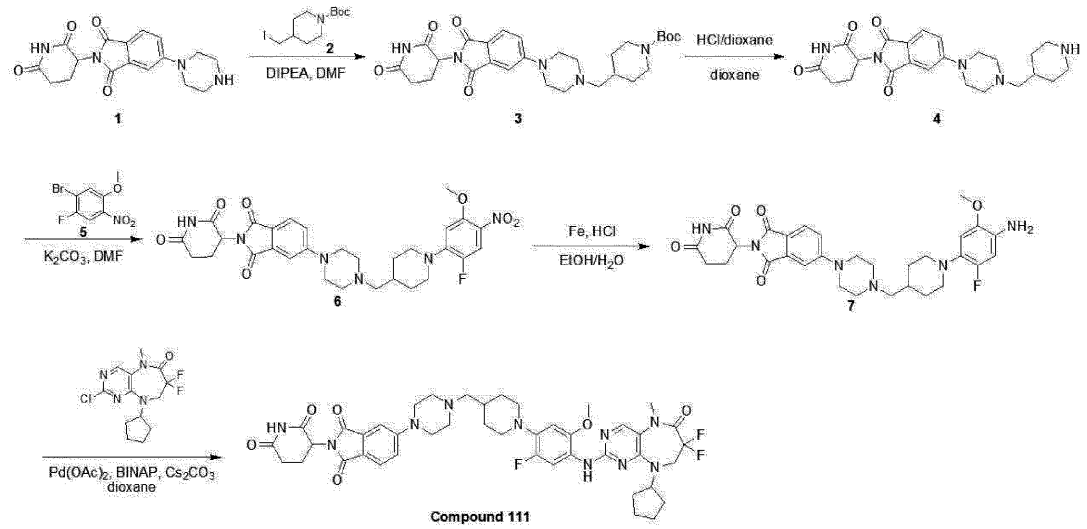
－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（１１８ｍｇ、３７２．５５μｍｏｌ）および４－（４－（２－（１－（４－アミノ－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、３３７．４６μｍｏｌ）溶液にＰｄ（ＯＡｃ）$_2$（７．５８ｍｇ、３３．７５μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３３０．００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）およびＢＩＮＡＰ（４２．０３ｍｇ、６７．４９μｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で２８時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４１％）を確認した。混合物をＴＨＦ（５ｍＬ）およびＤＣＭ（５ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過ケーキをＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液６０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　５％メタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５４．２ｍｇ、６０．８５μｍｏｌ、１８．０３％収率、９８％純度、０．２５ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８７３．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｓ、０．２５Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．３７－７．３２（ｍ、２Ｈ）、６．６８（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．７４－４．６４（ｍ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．３７－３．３２（ｍ、７Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．６４（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．５８－２．５５（ｍ、５Ｈ）、２．４３－２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．７２－１．２４（ｍ、１３Ｈ）。

【０４４０】

実施例１１１．５－（４－（（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１１１）の合成

【化１１８】



化合物１１１は、実施例８９および１０３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

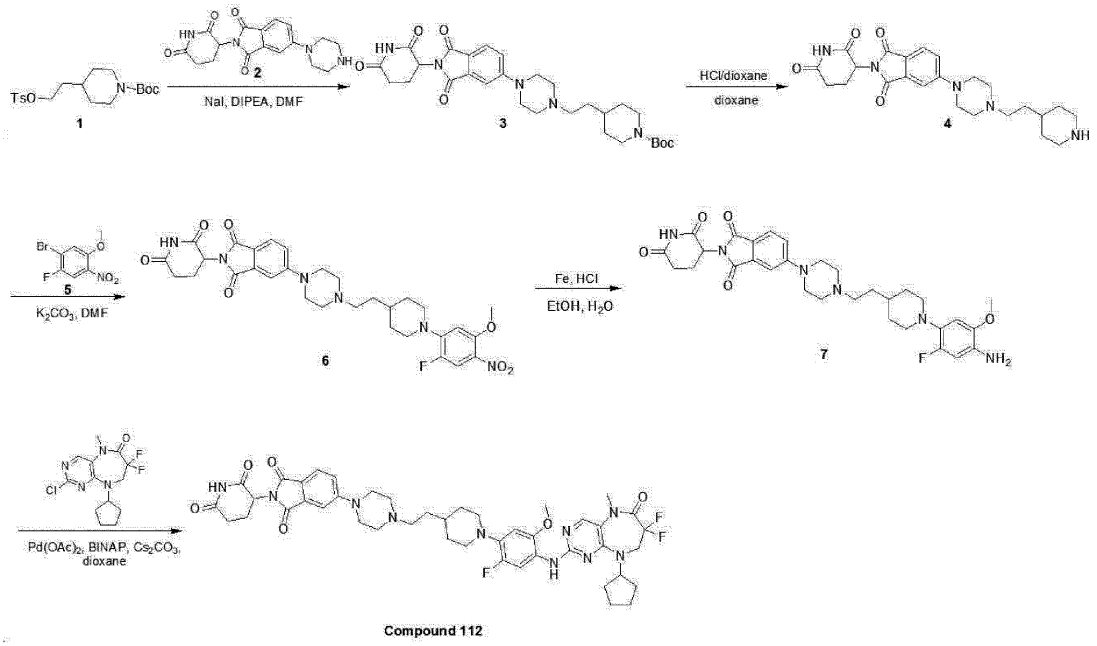
【０４４１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５９．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２０（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６－７．３３（ｍ、１Ｈ）、７．２８－７．２３（ｍ、１Ｈ）、６．６９（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４－４．６２（ｍ、１Ｈ）、４．０１（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８４（ｓ、３Ｈ）、３．４８－３．４２（ｍ、４Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．６４（ｍ、２Ｈ）、２．５７－２．５１（ｍ、６Ｈ）、２．２７－２．２２（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．７９（ｍ、４Ｈ）、１．７３－１．４９（ｍ、８Ｈ）、１．３６－１．２１（ｍ、３Ｈ）。

【０４４２】

実施例１１２．５－（４－（２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１１２）の合成

【化１１９】



化合物１１２は、実施例８９および１０３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

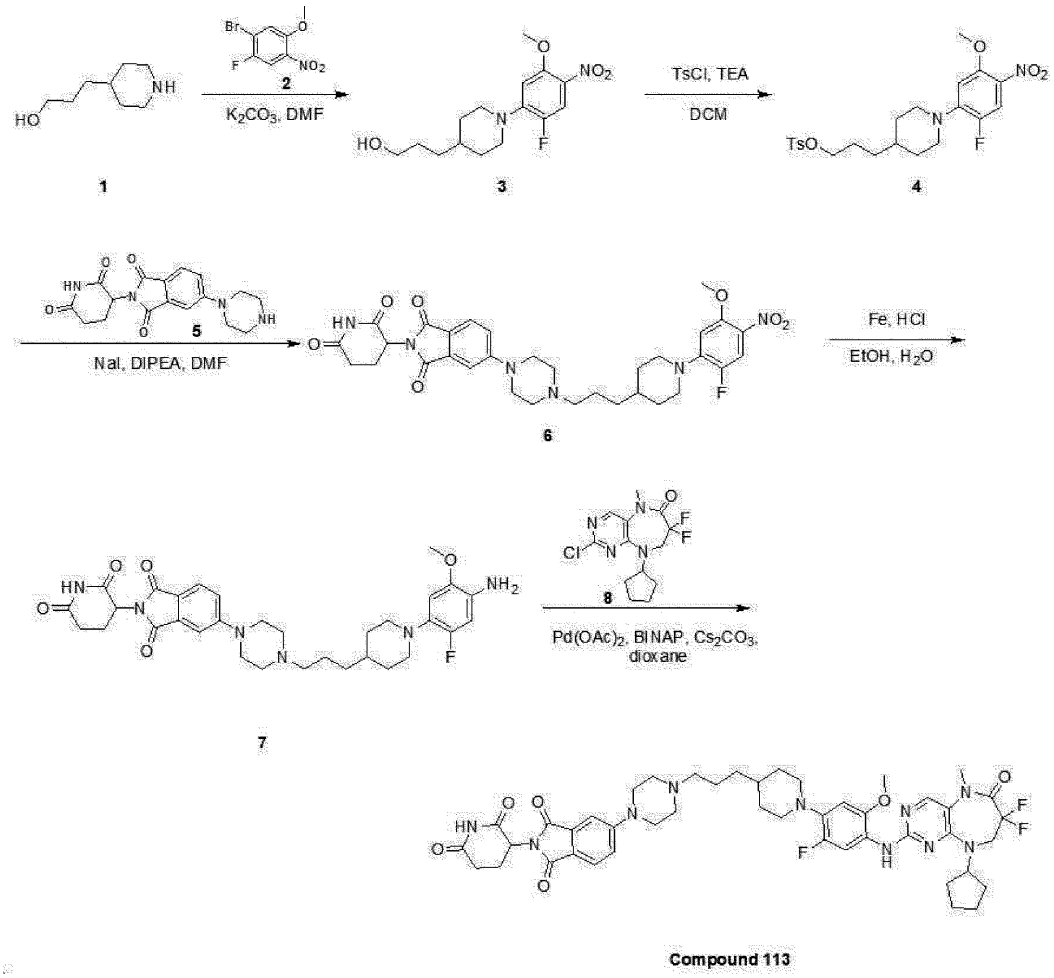
【０４４３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７３．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．２０（ｄ、Ｊ＝１４．７　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０７－８．０４（ｍ、１Ｈ）、８．０１（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｓ、１Ｈ）、７．３１－７．２９（ｍ、１Ｈ）、７．１０－７．０６（ｍ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５（ｄｄ、Ｊ＝５．２、１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８－４．７９（ｍ、１Ｈ）、３．９４－３．８３（ｍ、５Ｈ）、３．４９－３．４４（ｍ、３Ｈ）、３．４２－３．３６（ｍ、４Ｈ）、２．９４－２．６１（ｍ、９Ｈ）、２．５５－２．４６（ｍ、２Ｈ）、２．１８－２．０４（ｍ、３Ｈ）、１．８７－１．７３（ｍ、７Ｈ）、１．６１－１．４４（ｍ、８Ｈ）。

【０４４４】

実施例１１３．５－（４－（３－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシフェニル）ピペリジン－４－イル）プロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１１３）の合成

【化１２０】



Compound 113

化合物１１３は、実施例１１０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

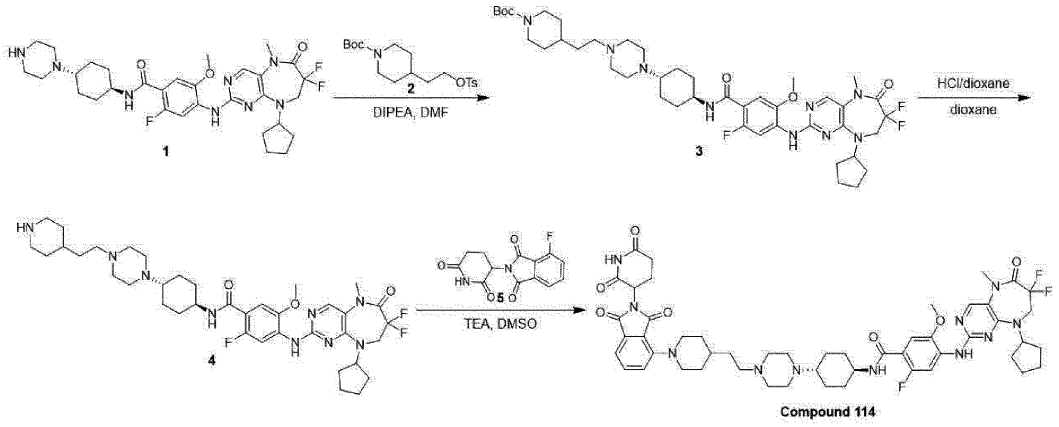
【０４４５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８７．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．３４－８．１３（ｍ、２Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｓ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１－７．０３（ｍ、１Ｈ）、６．５７（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９９－４．９１（ｍ、１Ｈ）、４．９０－４．７９（ｍ、１Ｈ）、３．９５－３．８２（ｍ、５Ｈ）、３．５３－３．４６（ｍ、４Ｈ）、３．４２－３．３６（ｍ、５Ｈ）、２．９３－２．６４（ｍ、９Ｈ）、２．５４－２．４５（ｍ、２Ｈ）、２．１６－２．０６（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．７２（ｍ、３Ｈ）、１．６７－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．４９－１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．４０－１．３０（ｍ、３Ｈ）。

【０４４６】

実施例１１４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル））ピペリジン－４－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１４）の合成

【化１２１】



化合物１１４は、実施例８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

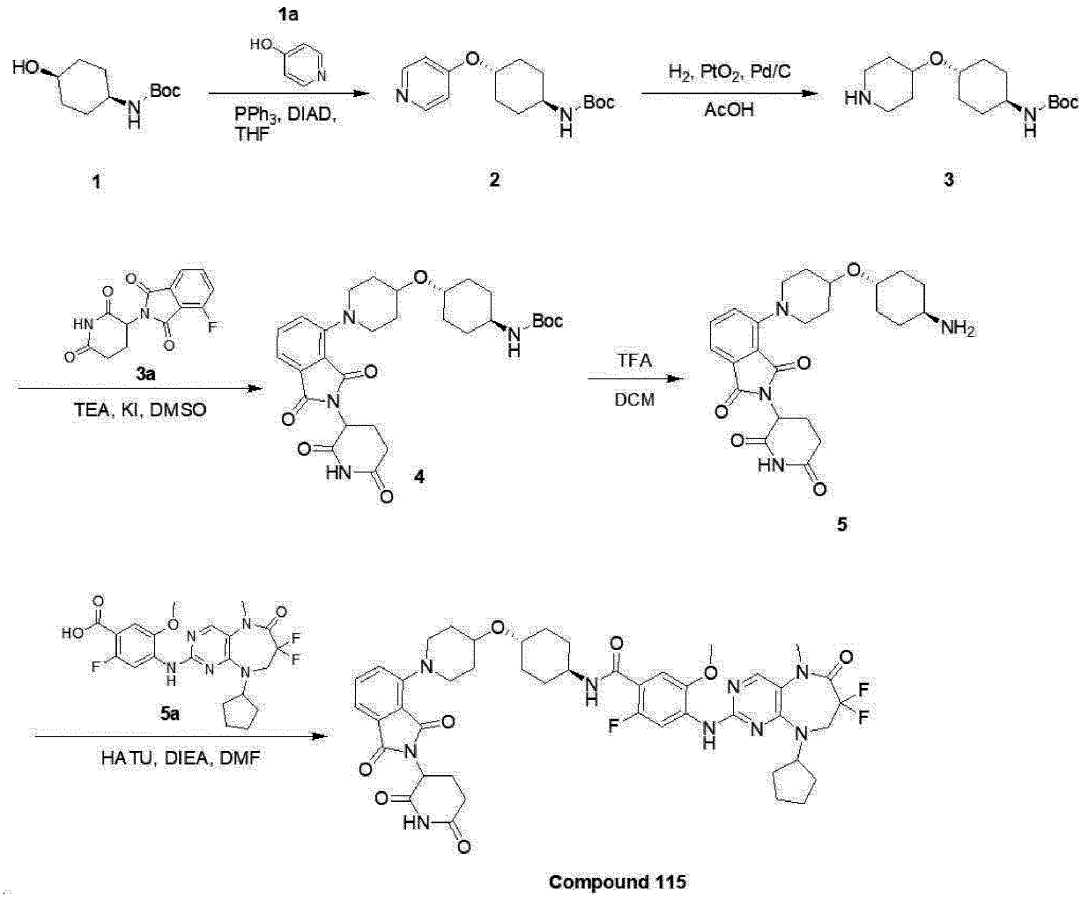
【０４４７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９９８．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、７．８０（ｄｄ、Ｊ＝３．６、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄｄ、Ｊ＝５．１、７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．１３－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７３－３．６２（ｍ、３Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、８Ｈ）、２．３７－２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．３１－２．２５（ｍ、２Ｈ）、２．２４－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．８７（ｍ、５Ｈ）、１．８６－１．６９（ｍ、６Ｈ）、１．６８－１．２２（ｍ、１４Ｈ）。

【０４４８】

実施例１１５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１５）の合成

【化１２２】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピリジン－４－イルオキシ）シクロヘキシル）カルバメート（２）の合成

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）カルバメート（３ｇ、１３．９３ｍｍｏｌ）、ピリジン－４－オール（１．３３ｇ、１３．９３ｍｍｏｌ）およびPPh_3（５．４８ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＤＩＡＤ（４．２３ｇ、２０．９０ｍｍｏｌ、４．０６ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５％）を確認した。混合物を冷たいＨＣｌ（０．５Ｍ、８０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で洗浄した。炭酸ナトリウム水溶液を水層に添加し、ｐＨを９に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピリジン－４－イルオキシ）シクロヘキシル）カルバメート（１ｇ、粗製）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９３．１

【０４４９】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロヘキシル）カルバメート（３）の合成

酢酸（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピリジン－４－イルオキシ）シクロヘキシル）カルバメート（１．１ｇ、３．７６ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（３００ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ、１０％純度）、PtO_2（５１２．６０ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をH_2（４５ｐｓｉ）下、５５℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過した後、ろ過物を濃縮した。粗生成物を脱イオン水（４０ｍＬ）で溶解した後、凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）シクロヘキシル）カルバメート（１３０ｍｇ、粗製、ＨＯＡＣ）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９９．２

【０４５０】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１５０．２６ｍｇ、５４３．９８μｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（４－ピペリジルオキシ）シクロヘキシル］カルバメート（１３０ｍｇ、３６２．６５μｍｏｌ、ＨＯＡＣ）、ＫＩ（２５．１５ｍｇ、１５１．４３μＬ）およびＴＥＡ（１１０．０９ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１５１．４３μＬ）の混合物を８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチルＮ－［４－（４－ピペリジルオキシ）シクロヘキシル］カルバメートが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（２４％）を確認した。混合物を水（８０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメート（０．２ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５５５．２

【０４５１】
段階４．４－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成
ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）カルバメート（０．２ｇ、３６０．６０μｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６２％）を確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３ｇ、粗製、ＴＦＡ）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５５．１

【０４５２】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１５）の合成
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１２８．９１μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（５８．８２ｍｇ、１５４．７０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９９．９７ｍｇ、７７３．４９μｍｏｌ、１３４．７２μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した。混合物に４－（４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０２．６１ｍｇ、１８０．４８μｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（

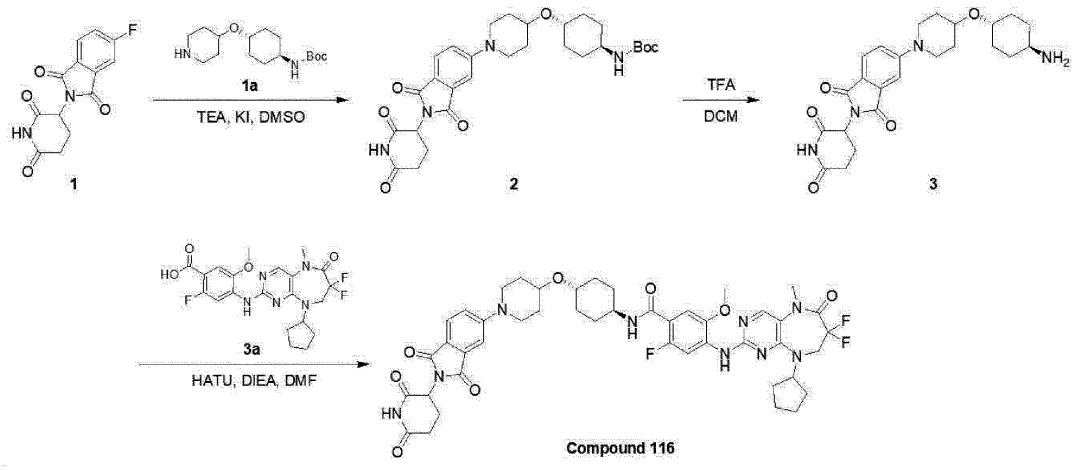
４－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@６０ｍＬ／分）によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５２％～８２％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（５０．７ｍｇ、５４．５３μｍｏｌ、４２．３０％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９０２．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８５（ｄｄ、Ｊ＝３．４、７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８１－３．６０（ｍ、２Ｈ）、３．５９－３．４８（ｍ、２Ｈ）、３．４４－３．３８（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．０７（ｔ、Ｊ＝９．４　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９５－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．８２（ｍ、９Ｈ）、１．７６－１．５５（ｍ、８Ｈ）、１．４５－１．２２（ｍ、４Ｈ）。

【０４５３】

実施例１１６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１１６）の合成

【化１２３】



化合物１１６は、実施例１１５にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

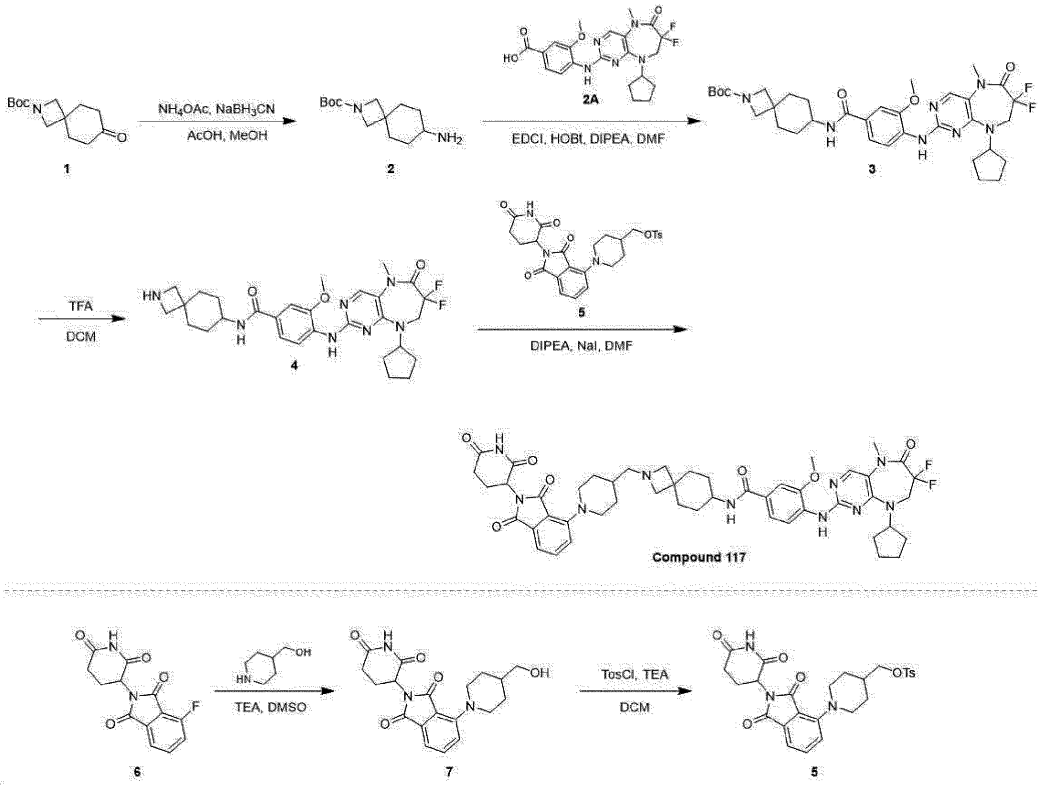
【０４５４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０２．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１７－１０．９４（ｍ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８４（ｄｄ、Ｊ＝３．２、７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｓ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ、Ｊ＝１．８、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１３．８　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８５－３．６６（ｍ、４Ｈ）、３．４５－３．３９（ｍ、１Ｈ）、３．３３－３．３０（ｍ、３Ｈ）、３．２４（ｔ、Ｊ＝１０．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．８４（ｍ、９Ｈ）、１．７６－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．５１－１．２２（ｍ、６Ｈ）。

【０４５５】

実施例１１７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１１７）の合成

【化１２４】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＥＡ（１．８３ｇ、１８．１０ｍｍｏｌ、２．５２ｍＬ）およびピペリジン－４－イルメタノール（４１６．９６ｍｇ、３．６２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより試薬１が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（８０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合

わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．７ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７２．１

【０４５６】

段階２．（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（５）の合成

ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．７ｇ、４．５８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（１．３９ｇ、１３．７３ｍｍｏｌ、１．９１ｍＬ）溶液に２５℃でＴｏｓＣｌ（１．３１ｇ、６．８７ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより試薬１が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮した。粗残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ、５７．９９％収率、９３％純度）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２６．１

【０４５７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－オキソ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）溶液にＨＯＡｃ（７５．２８ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、７１．７０μＬ）およびNH_4OAc（４５０．００ｍｇ、５．８４ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１時間攪拌した。それから２５℃で$NaBH_3CN$（６００．００ｍｇ、９．５５ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（２１％）を確認した。反応混合物に０℃で飽和炭酸ナトリウム（ｓａｔ．Ａｑ、１５ｍＬ）をゆっくりと添加した後、酢酸エチル（３０ｍＬ　ｘ３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３００ｍｇ、粗製）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２４１．２

【０４５８】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５５０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＥＤＣＩ（５５０．００ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（３２０．８３ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（６８０．１７ｍｇ、５．２６ｍｍｏｌ、９１６．６７μＬ）およびｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（２９５．４３ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃でN_2気体下、１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５１％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグ

ラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～８０％酢酸エチル：石油エーテル勾配、６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（５００ｍｇ、７４６．５４μｍｏｌ、６０．７３％収率）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６７０．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝８．３０－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．０３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５４－７．４４（ｍ、２Ｈ）、４．８４－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．１３－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７９－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６１－３．４８（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｄ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、１．９７－１．８３（ｍ、４Ｈ）、１．７９－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．６２－１．４９（ｍ、５Ｈ）、１．３９（ｓ、９Ｈ）、１．３７－１．３１（ｍ、２Ｈ）。

【０４５９】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンズアミド（４）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（０．１ｇ、１４９．３１μｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２．００ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンズアミド（０．１ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５７０．２

【０４６０】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１１７）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンズアミド（０．１ｇ、１４６．２７μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）および（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（９２．２５ｍｇ、１７５．５２μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（５６．７１ｍｇ、４３８．８１μｍｏｌ、７６．４３μＬ）およびＮａＩ（４．３８ｍｇ、２９．２５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンズアミドの質量ピー

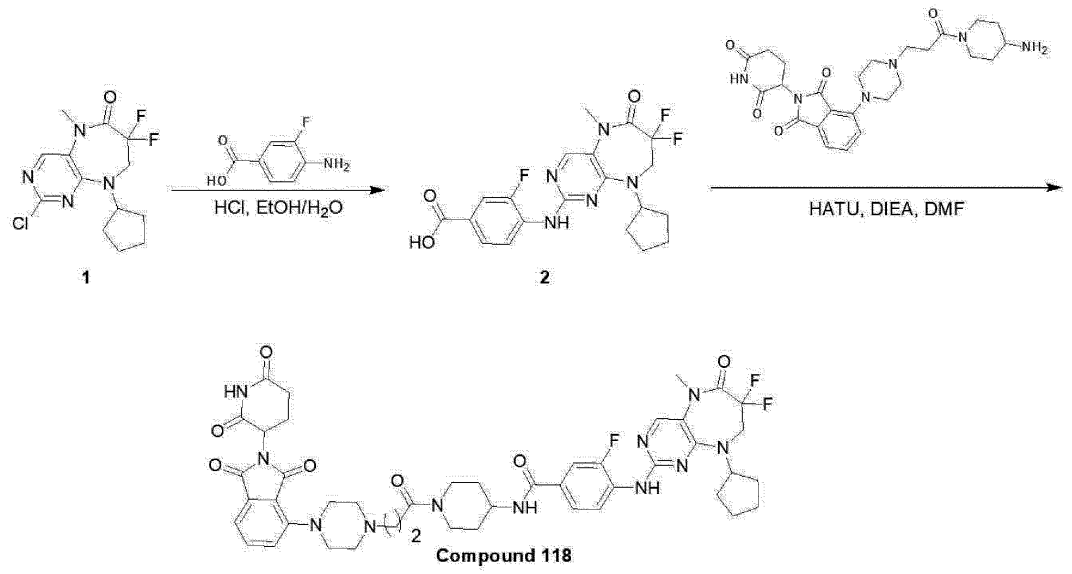
ク（４４％）を確認した。さらに（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（４６．１３ｍｇ、８７．７６μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を６０℃でさらに１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１８％）を確認した。混合物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル＠６０ｍＬ／分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００ｘ２５ｍｍｘ４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５５％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥した。残渣を分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：メタノール＝１０：１；Ｒｆ＝０．４）および分取ＨＰＬＣ（カラム：ＷａｔｅｒｓＸｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４５％～７５％、８分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－２－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－３－メトキシベンズアミド（１１．５ｍｇ、１２．２１μｍｏｌ、８．３５％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２３．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２８－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄｄ、Ｊ＝７．０、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．１４－７．０４（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．６７（ｍ、１Ｈ）、３．６６－３．５４（ｍ、２Ｈ）、３．５３－３．４３（ｍ、１Ｈ）、３．３２－３．３２（ｍ、３Ｈ）、２．９９－２．７７（ｍ、６Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２６－２．１５（ｍ、１Ｈ）、２．１３－２．０４（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．８３（ｍ、５Ｈ）、１．７１（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．６５－１．５４（ｍ、５Ｈ）、１．４９－１．３０（ｍ、６Ｈ）。

【０４６１】

実施例１１８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－フルオロベンズアミド（化合物１１８）の合成

【化１２５】



段階１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－フルオロ安息香酸（２）の合成

エタノール（３ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（９ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２００ｍｇ、６３１．４５μｍｏｌ）および４－アミノ－３－フルオロ－安息香酸（１２７．３４ｍｇ、８２０．８８μｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ（１２Ｍ、１１５．７７μＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で３２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オンが完全に消費されたことと所望の質量の７９％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。粗生成物を２０℃で０．５時間酢酸エチル（１ｍＬ）、ＡＣＮ（１ｍＬ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）で粉砕した後、ろ過した。ろ過ケーキを真空乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－フルオロ安息香酸（２０２ｍｇ、４５４．６６μｍｏｌ、７２．００％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４３６．１

【０４６２】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－フルオロベンズアミド（化合物１１８）の合成

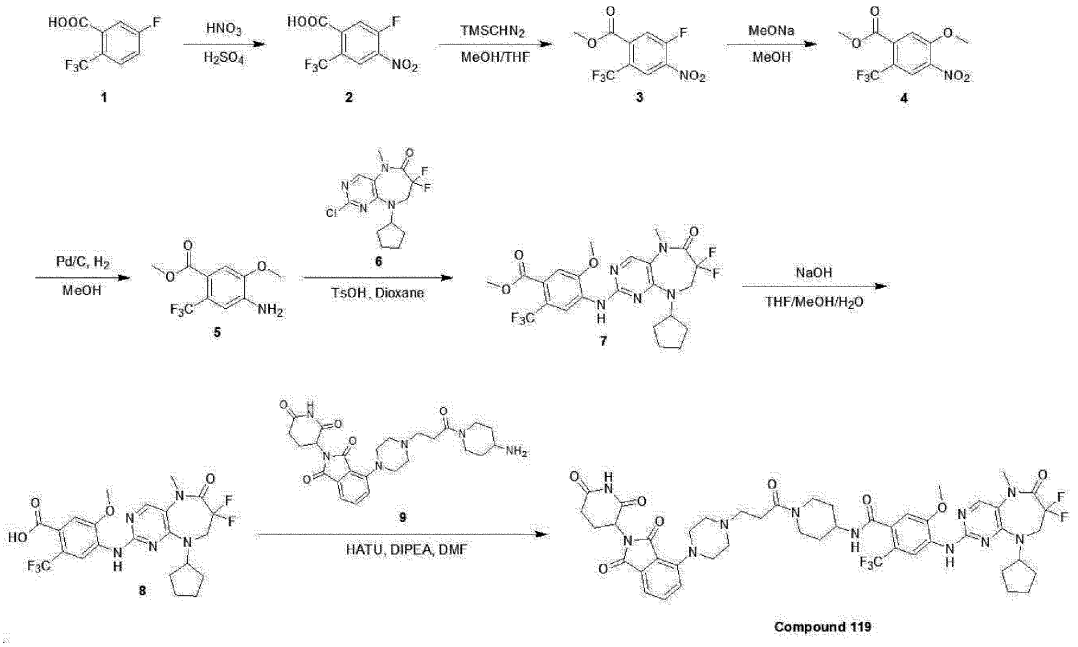
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－フルオロ安息香酸（８０ｍｇ、１８３．７４μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７６．８５ｍｇ、２０２．１１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４７．４９ｍｇ、３６７．４８μｍｏｌ、６４．０１μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０７．７３ｍｇ、２０２．１１μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（４７．４９ｍｇ、３６７．４８μｍｏｌ

、６４．０１μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の８３％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ Ｃ１８ ７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、７分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－フルオロベンズアミド（３０．８ｍｇ、３３．３６μｍｏｌ、１８．１６％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１４．１ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０７（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、９．０７（ｓ、１Ｈ）、８．２８－８．１８（ｍ、２Ｈ）、８．０１（ｔ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６－７．６２（ｍ、３Ｈ）、７．４０－７．３０（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４－４．６３（ｍ、１Ｈ）、４．３７（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９－３．８９（ｍ、４Ｈ）、３．３０（ｂｒ ｓ、７Ｈ）、３．１３（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１２．１ Ｈｚ、１Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７５－２．６８（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５４（ｍ、１０Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．７６（ｍ、４Ｈ）、１．７０－１．６１（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．４６（ｍ、５Ｈ）、１．４３－１．３２（ｍ、１Ｈ）。

【０４６３】

実施例１１９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物１１９）の合成

【化１２６】



段階１．５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（２）の合成

H_2SO_4（２５ｍＬ）中の５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（５ｇ、２４．０３ｍｍｏｌ）溶液にHNO_3（３５．００ｇ、３８８．８１ｍｍｏｌ、２５．００ｍＬ、７０％純度）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によりほとんどの出発物質が消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を氷水（３００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（６ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２５４．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ＝１０．６９（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｄ、Ｊ＝６．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ、Ｊ＝１０．１ Ｈｚ、１Ｈ）。

【０４６４】

段階２．メチル５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（３）の合成

メタノール（２０ｍＬ）およびＴＨＦ（８０ｍＬ）中の５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（６ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ）溶液に$TMSCHN_2$（２Ｍ、１７．７８ｍＬ）を０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝３／１）により５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸が消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。反応物を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、メチル５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（２．９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６８．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ＝８．４７（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ、Ｊ＝１０．１ Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）。

【０４６５】

段階３．メチル５－メトキシ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（４）の合成

メタノール（１０ｍＬ）中のメチル５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）溶液にＮａＯＭｅ（５　Ｍ　ｉｎ　メタノール、１ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により５－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸が消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、メチル５－メトキシ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８０．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．４８（ｓ、１Ｈ）、４．０７（ｓ、３Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）。

【０４６６】

段階４．メチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（５）の合成

メタノール（２０ｍＬ）中のメチル５－メトキシ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（１．１ｇ、１．９７ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）をＮ$_{2}$下で添加し、生成された混合物を２０℃でＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下、１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝５／１）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（４５０ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ、９１．６６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２３５．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝７．２９（ｓ、１Ｈ）、７．０４（ｓ、１Ｈ）、５．８９（ｓ、２Ｈ）、３．８６（ｓ、３Ｈ）、３．７７（ｓ、３Ｈ）。

【０４６７】

段階５．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（７）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のメチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（０．３５ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）および２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（４４４．８８ｍｇ、１．４０ｍｍｏｌ）溶液にＴｓＯＨ（７２５．６１ｍｇ、４．２１ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳによりメチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエートが消費されたことと所望の質量ピーク（７５％）を確認した。混合物を塩水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）によって精製し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（５００ｍｇ、９４４．３６μｍｏｌ、６７．２３％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５３０．１

【０４６８】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（８）の合

成
ＴＨＦ（２．５ｍＬ）、H_2O（２．５ｍＬ）およびメタノール（２．５ｍＬ）中のメチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾエート（２５０ｍｇ、４７２．１８μｍｏｌ）溶液にＮａＯＨ（２　Ｍ　ｉｎ　H_2O、２．５ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと水和された質量ピーク（６９％）を確認した。有機溶媒を濃縮し、残渣を１Ｍ　ＨＣｌでｐＨ＝６に調整し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを集めて、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（１８０ｍｇ、３４９．２２μｍｏｌ、７３．９６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋H_2O＋Ｈ）$^+$＝５３４．１

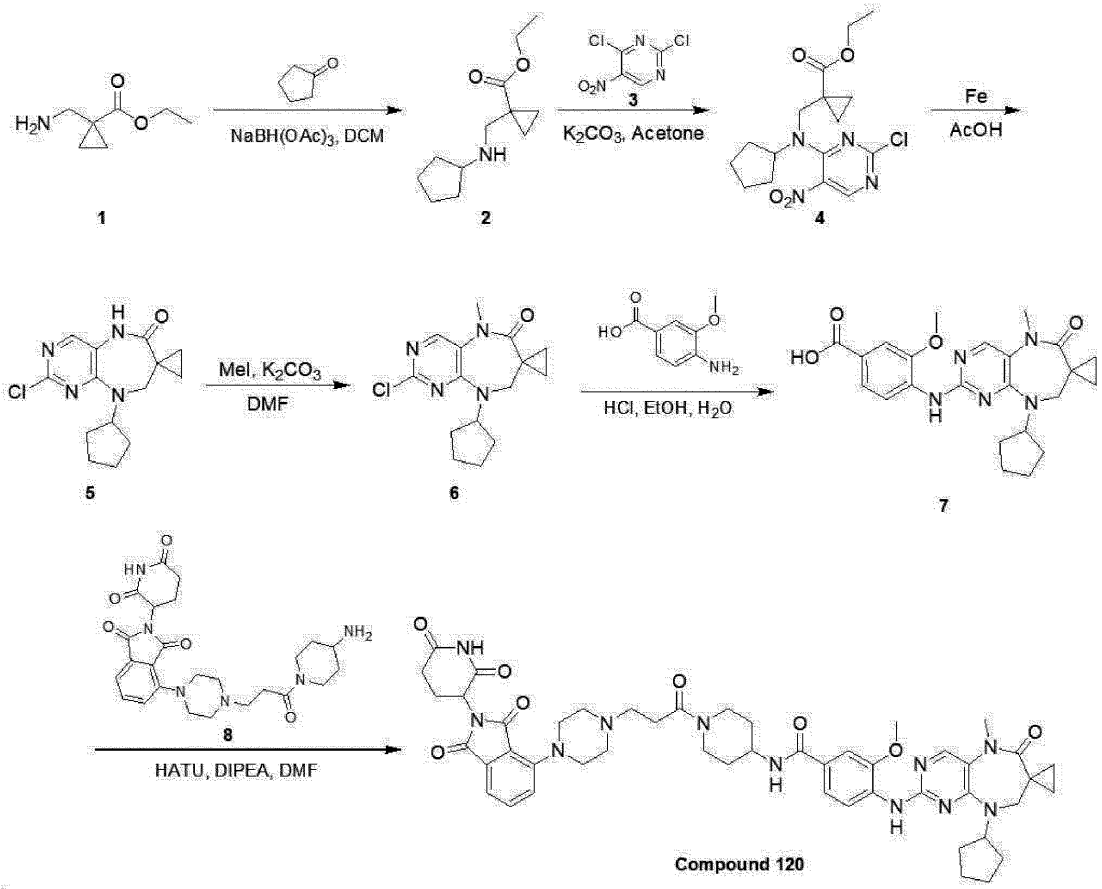
【０４６９】
段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（化合物１１９）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸（１００ｍｇ、１９４．０１μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０３．４１ｍｇ、１９４．０１μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１０．６５ｍｇ、２９１．０２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７５．２２ｍｇ、５８２．０４μｍｏｌ、１０１．３８μＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）安息香酸が消費されたことと所望の質量ピーク（８１％）を確認した。混合物を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－５－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ベンズアミド（７２ｍｇ、６８．８１μｍｏｌ、３５．４７％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９９４．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．５８（ｓ、１Ｈ）、８．４０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１１（ｓ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．３６－４．２１（ｍ、１Ｈ）、４．０５（

ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、４．００－３．８５（ｍ、５Ｈ）、３．３５－３．２８（ｍ、６Ｈ）、３．２２－３．１４（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、１１Ｈ）、２．０７－１．８１（ｍ、５Ｈ）、１．７３－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５０（ｍ、４Ｈ）、１．４６－１．２９（ｍ、２Ｈ）。

【０４７０】

実施例１２０．４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２０）の合成

【化１２７】



段階１．エチル１－（（シクロペンチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のエチル１－（アミノメチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（１ｇ、６．９８ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノン（５８７．４７ｍｇ、６．９８ｍｍｏｌ、６１８．３９μＬ）溶液にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３．７０ｇ、１７．４６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によってエチル１－（アミノメチル）シクロプロパン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（２００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を濃縮ＨＣｌでｐＨ＝５に調整し、減圧濃縮し、エチル１－（（シクロペンチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ、２０．２３％収率、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２１２．３

【０４７１】
段階２．エチル１－（（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（４）の合成
アセトン（５ｍＬ）中のエチル１－（（シクロペンチルアミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（６８６．７８ｍｇ、４．９７ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－ニトロピリミジン（３２１．３０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１１％）を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　１００／５）によって精製し、エチル１－（（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、６７１．０７μｍｏｌ、４０．５１％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６９．１
【０４７２】
段階３．２’－クロロ－９’－シクロペンチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（５）の合成
酢酸（４ｍＬ）中のエチル１－（（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、５４２．２８μｍｏｌ）溶液にＦｅ（１５１．４２ｍｇ、２．７１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりエチル１－（（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）メチル）シクロプロパン－１－カルボキシレートが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝５／１　ｔｏ　３／１）によって精製し、２’－クロロ－９’－シクロペンチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、５０７．２４μｍｏｌ、９３．５４％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９３．２
【０４７３】
段階４．２’－クロロ－９’－シクロペンチル－５’－メチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（６）の合成
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２’－クロロ－９’－シクロペンチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（１２０ｍｇ、４０９．８９μｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（１４１．６２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（８７．２７ｍｇ、６１４．８３μｍｏｌ、３８．２８μＬ）を添加した。混合物を１０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２’－クロロ－９’－シクロペンチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オンが完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝３／１　ｔｏ　１／１）によって精製し、２’－クロロ－９’－シクロペンチル－５’－メチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（１００ｍｇ、３２２．７０μｍｏｌ、７８．７３％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０７．２

【０４７４】

段階５．４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７）の合成

H_2O（３ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）中の２’－クロロ－９’－シクロペンチル－５’－メチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オン（１００ｍｇ、３２５．９６μｍｏｌ）、４－アミノ－３－メトキシ安息香酸（５４．４９ｍｇ、３２５．９６μｍｏｌ）、ＨＣｌ（１２Ｍ、５９．７６μＬ）の混合物を１００℃で１０時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２’－クロロ－９’－シクロペンチル－５’－メチル－８’，９’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－６’（５’Ｈ）－オンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（～７３％）を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１００ｍｇ、粗製）を灰色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４３８．３

【０４７５】

段階６．４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２０）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１８２．８６μｍｏｌ）および４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９７．４７ｍｇ、１８２．８６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にＨＡＴＵ（１０４．２９ｍｇ、２７４．２９μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７０．９０ｍｇ、５４８．５８μｍｏｌ、９５．５５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７１％）を確認した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、メタノール／酢酸エチル＝０／１　ｔｏ　１／１０）後、分取ＨＰＬＣ（中性条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、１０分）によって精製し、４－（（９’－シクロペンチル－５’－メチル－６’－オキソ－５’，６’，８’，９’－テトラヒドロスピロ［シクロプロパン－１，７’－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン］－２’－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（３０．４ｍｇ、３２．５２μｍｏｌ、１７．７９％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１６．１

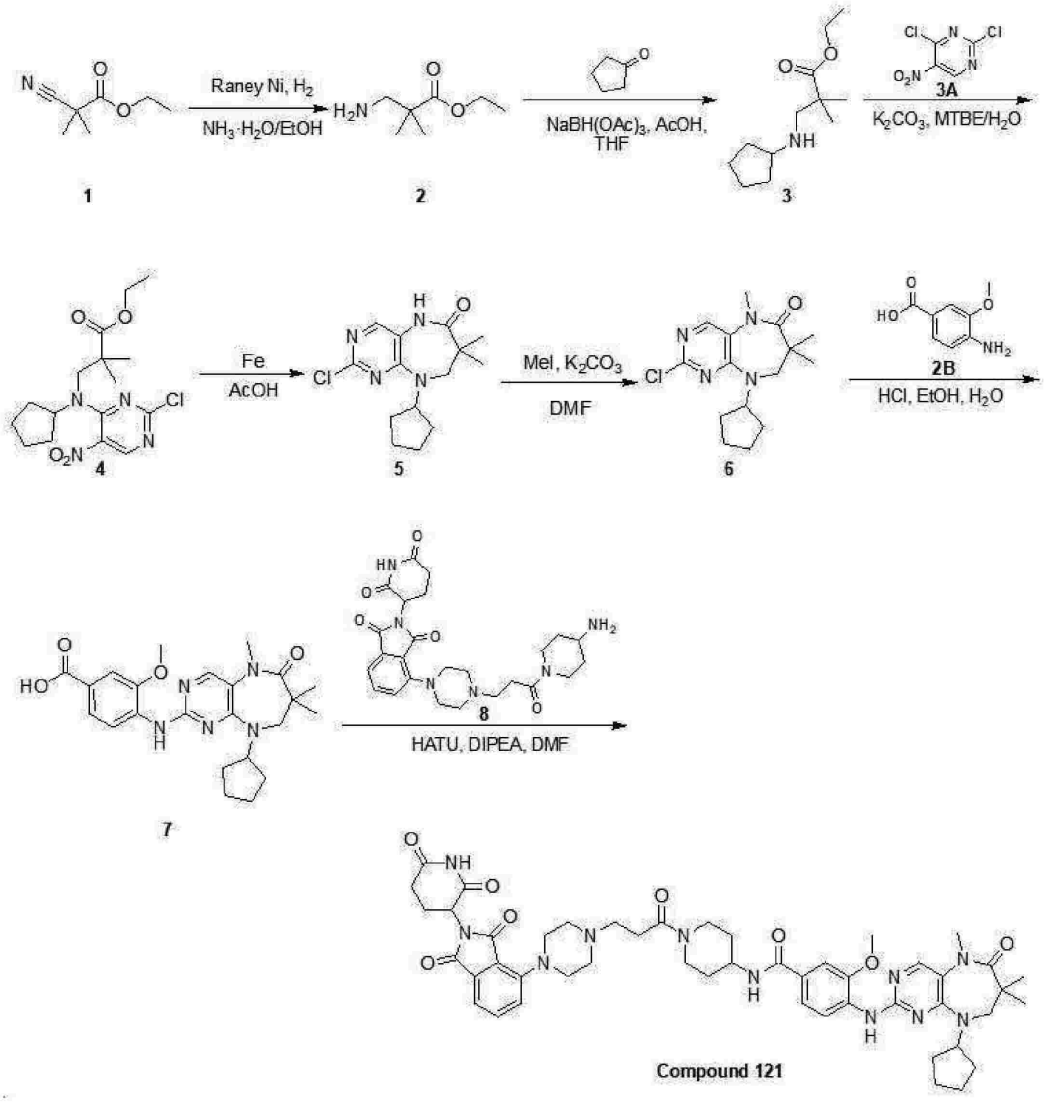
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．４１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０－８．０５（ｍ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、

１Ｈ）、７．７９－７．６７（ｍ、２Ｈ）、７．５３－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．４３－７．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．４７－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．１４－４．０２（ｍ、１Ｈ）、３．９５（ｓ、４Ｈ）、３．４８（ｓ、２Ｈ）、３．３２－３．３０（ｍ、４Ｈ）、３．１７（ｓ、４Ｈ）、２．９７－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．７７－２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５２（ｍ、９Ｈ）、２．０９－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．８２（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５７（ｍ、２Ｈ）、１．５６－１．４０（ｍ、４Ｈ）、０．９３－０．８９（ｍ、２Ｈ）、０．７０－０．６５（ｍ、２Ｈ）。

【０４７６】

実施例１２１．４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２１）の合成

【化１２８】



段階１．エチル３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノエート（２）の合成

エタノール（１５０ｍＬ）およびＮＨ３．Ｈ２Ｏ（１５ｍＬ）中のエチル２－シアノ－２－メチル－プロパノエート（１５ｇ、１０６．２６ｍｍｏｌ）溶液にＲａｎｅｙ－Ｎｉ（１８．２１ｇ、２１２．５１ｍｍｏｌ）をＮ２気体下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ

$_2$で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（５０ｐｓｉ）下で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝２：１）により出発物質が完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物をエタノール（５００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、エチル３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノエート（１３．６ｇ、粗製）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１４６．２

【０４７７】

段階２．エチル３－（シクロペンチルアミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（３）の合成

ＴＨＦ（１２６ｍＬ）および酢酸（１２．６ｍＬ）中のエチル３－アミノ－２，２－ジメチルプロパノエート（１２．６ｇ、８６．７８ｍｍｏｌ）およびシクロペンタノン（８．７６ｇ、１０４．１３ｍｍｏｌ、９．２２ｍＬ）溶液に$NaBH(OAc)_3$（２７．５９ｇ、１３０．１７ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝３：１）により出発物質が完全に消費されたことと２つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、エチル３－（シクロペンチルアミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（７．６ｇ、３５．６３ｍｍｏｌ、４１．０６％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２１４．３

【０４７８】

段階３．エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（４）の合成

ＭＴＢＥ（７０ｍＬ）中のエチル３－（シクロペンチルアミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（６．６ｇ、３０．９４ｍｍｏｌ）および２，４－ジクロロ－５－ニトロ－ピリミジン（９．００ｇ、４６．４１ｍｍｏｌ）溶液にH_2O（３５ｍＬ）中のK_2CO_3（１７．１０ｇ、１２３．７６ｍｍｏｌ）溶液を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６０％）を確認した。ワークアップのために反応混合物を他のバッチ（１ｇスケール）と合わせた。反応混合物をH_2O（４００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、エチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（８．６ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７１．１

【０４７９】

段階４．２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジメチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（５）の合成

酢酸（８０ｍＬ）中のエチル３－（（２－クロロ－５－ニトロピリミジン－４－イル）（シクロペンチル）アミノ）－２，２－ジメチルプロパノエート（８．６ｇ、２３．１９ｍｍｏｌ）溶液にＦｅ（５．１８ｇ、９２．７６ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を６０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８８％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空濃縮し、２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジメチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（７．２ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９５．２

【０４８０】

段階５．２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（６）の合成

ＤＭＦ（８０ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジメチル－５，７

，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（７．２ｇ、２４．４３ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（１０．１３ｇ、７３．２８ｍｍｏｌ）およびＭｅＩ（４．１６ｇ、２９．３１ｍｍｏｌ、１．８２ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質のピーク（２３％）が残っていることと所望の質量ピーク（５３％）を確認した。さらにＭｅＩ（２．０８ｇ、１４．６６ｍｍｏｌ、９１２．３３μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５６％）を確認した。反応混合物をH_2O（１６０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１６０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（２．７ｇ、８．３９ｍｍｏｌ、３４．３６％収率、９６％純度）をオレンジ色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０９．２

【０４８１】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７）の合成

エタノール（３ｍＬ）およびH_2O（９ｍＬ）中の２－クロロ－９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－５，７，８，９－テトラヒドロ－６Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６－オン（３００ｍｇ、９７１．４８μｍｏｌ）および４－アミノ－３－メトキシ－安息香酸（２１１．１１ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、１７８．１１μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６８％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。粗生成物を混合溶媒（酢酸エチル／エタノール／ＤＭＦ（９ｍＬ、１／１／１））で２５℃で０．５時間粉砕し、ろ過した。ろ過ケーキを真空乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２８６ｍｇ、５９８．６７μｍｏｌ、６１．６２％収率、９２％純度）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４０．２

【０４８２】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２１）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１８２．０２μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７６．１３ｍｇ、２００．２２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４７．０５ｍｇ、３６４．０４μｍｏｌ、６３．４１μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９７．０２ｍｇ、１８２．０２μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（４７．０５ｍｇ、３６４．０４μｍｏｌ、６３．４１μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７３％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取

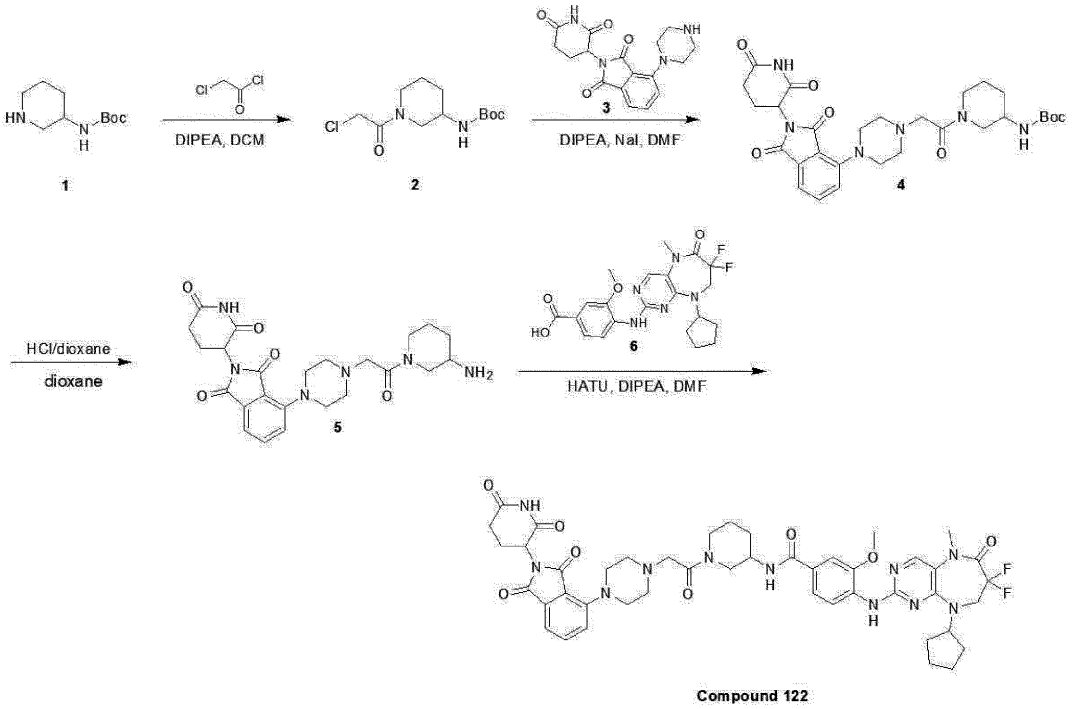
ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８％～３８％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－５，７，７－トリメチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（７８ｍｇ、８０．１０μｍｏｌ、４４．００％収率、９９％純度、ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１８．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３７（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．６６（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、２Ｈ）、５．２３－５．１３（ｍ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１－４．００（ｍ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３０（ｂｒ　ｓ、６Ｈ）、３．２１－３．０８（ｍ、５Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５４（ｍ、１０Ｈ）、２．０８－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．７８（ｍ、４Ｈ）、１．７７－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６１（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．５２－１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．０９（ｓ、６Ｈ）。

【０４８３】

実施例１２２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２２）の合成

【化１２９】



化合物１２２は、実施例８１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

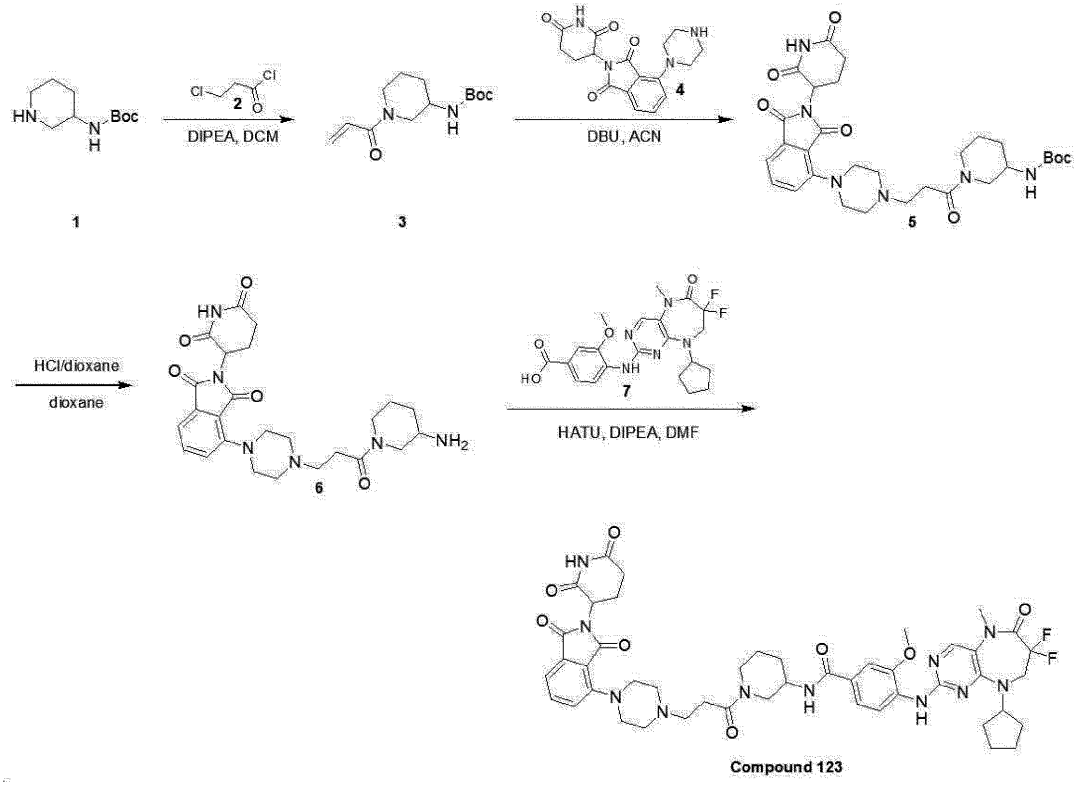
【０４８４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．８９－１０．７９（ｍ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９１（ｄ、Ｊ＝６．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．２８（ｍ、２Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．００（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、４Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．４０－３．２０（ｍ、１２Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６９－２．６２（ｍ、６Ｈ）、２．０９－２．０３（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８４－１．７７（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．５７（ｍ、６Ｈ）。

【０４８５】

実施例１２３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２３）の合成

【化１３０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－アクリロイルピペリジン－３－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－３－イルカルバメート（５００ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（９６７．９８ｍｇ、７．４９ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ）を添加した後、３－クロロプロパノイルクロリド（６３３．９７ｍｇ、４．９９ｍｍｏｌ、４８０．２８μＬ）を０℃でゆっくりと添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（３８％）を確認した。混合物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@２０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－アクリロイルピペリジン－３－イル）カルバメート（５３０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、６４．２７％収率、７７％純度）を黄色の油状物

として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２５５．１

【０４８６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（５）の合成

ＡＣＮ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４８０．ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にＤＢＵ（４４７．９６ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ、４４３．５２μＬ）を添加した後、ＡＣＮ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－アクリロイルピペリジン－３－イル）カルバメート（４８０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、７７％純度）溶液を添加し、混合物を２０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）および酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、酢酸エチル／メタノール＝１／０　ｔｏ　１０／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１６０ｍｇ、２６０．１１μｍｏｌ、２６．６６％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５９７．３

【０４８７】

段階３．４－（４－（３－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１６０ｍｇ、２６８．１５μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（４－（３－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９７．２

【０４８８】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２３）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０１．７１ｍｇ、２６７．５１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．５２ｍｇ、３４４．４７μｍｏｌ、６０．００μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間攪拌した。ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（４－（３－（３－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、２４３．８９μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＤＩＰＥＡ（４４．５２ｍｇ、３４４．４７μｍｏｌ、６０μＬ）溶液を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：

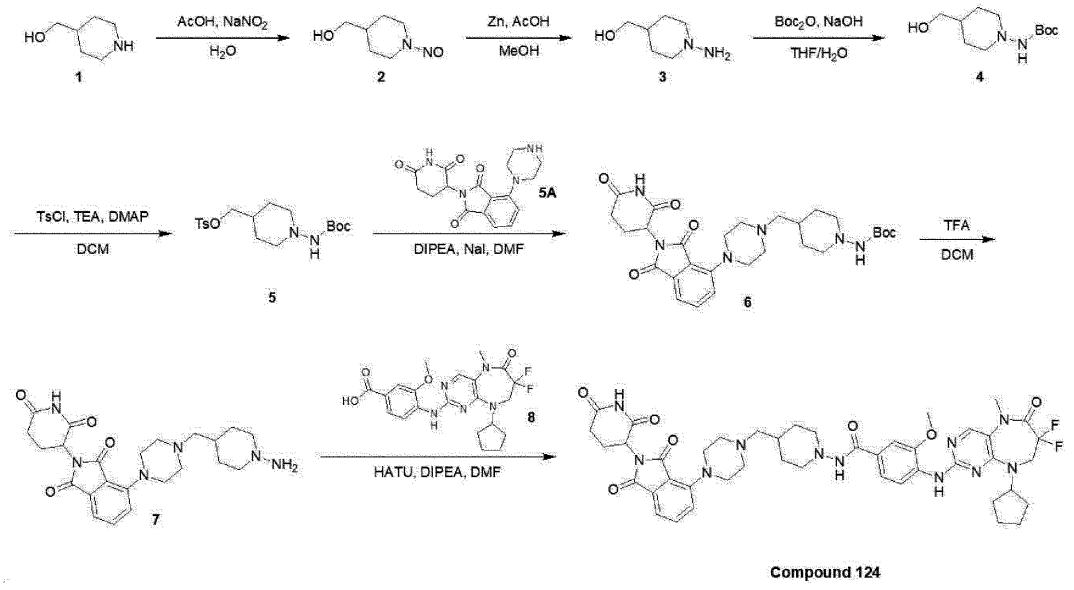
［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（５４ｍｇ、５４．２３μｍｏｌ、３０．３３％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２６．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｓ、１Ｈ）、７．９８－７．８９（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６６（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３４－７．２７（ｍ、２Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．６、１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９４（ｍ、６Ｈ）、３．８９－３．７８（ｍ、１Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．２８（ｍ、４Ｈ）、２．９２－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７１－２．６６（ｍ、２Ｈ）、２．６５－２．５２（ｍ、９Ｈ）、２．１１－１．９０（ｍ、５Ｈ）、１．８５－１．３５（ｍ、１０Ｈ）。

【０４８９】

実施例１２４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２４）の合成

【化１３１】



段階１．（１－ニトロソピペリジン－４－イル）メタノール（２）の合成

H_2O（４０ｍＬ）中の４－ピペリジルメタノール（５ｇ、４３．４１ｍｍｏｌ）溶液に$NaNO_2$（５．９９ｇ、８６．８３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。酢酸（７．８２ｇ、１３０．２４ｍｍｏｌ）を０℃で一滴ずつ添加した。生成された混合物を２５℃までゆっくりと昇温し、４時間撹拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル：メタノール＝１０：１、R_f＝０．４）によって、２５４ｎｍ　ＵＶで強い吸光を有する新たな大きいスポットが形成されたことを確認した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応溶液に炭酸水素ナトリウム溶液（約１５０ｍＬ）を添加し、ｐＨ＝８に調整した。生成された混合物を酢酸エチル／メタノール（１０：１、５０ｍＬ×１０）（注：生成物は、水に対す

る溶解度が良好な抽出が難しい。）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、（１－ニトロソピペリジン－４－イル）メタノール（６．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１４５．２

【０４９０】

段階２．（１－アミノピペリジン－４－イル）メタノール（３）の合成

メタノール（６０ｍＬ）中の（１－ニトロソピペリジン－４－イル）メタノール（６．５ｇ、４５．０９ｍｍｏｌ）溶液にＺｎ（１５．５７ｇ、２３８．１１ｍｍｏｌ）を０℃で添加した後、酢酸（４０．６１ｇ、６７６．２８ｍｍｏｌ）を０℃で一滴ずつ添加した。生成された混合物を２５℃までゆっくりと昇温し、１時間攪拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル／メタノール＝１０：１、R_f＝０）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、メタノール（２００ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を濃縮し、黄色の固体を得た。黄色の固体にメタノール（８０ｍＬ）を処理し、３０分間攪拌し、白色の固体が形成された（注：白色の固体は、無機塩である）。混合物をろ過し、ろ過物を濃縮し、（１－アミノピペリジン－４－イル）メタノール（１６ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１３１．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＭｅＯＨ－d_4）δ＝３．４３（ｄ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４２－３．３７（ｍ、２Ｈ）、２．７８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．４　Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１４．２　Ｈｚ、２Ｈ）、１．６８－１．５８（ｍ、１Ｈ）、１．５２－１．４１（ｍ、２Ｈ）

【０４９１】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（４）の合成

ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の（１－アミノピペリジン－４－イル）メタノール（１４ｇ、１０７．５４ｍｍｏｌ）溶液にH_2O（６０ｍＬ）中のＮａＯＨ（１２．９０ｇ、３２２．６１ｍｍｏｌ）溶液を２５℃で添加した後、Boc_2O（２３．４７ｇ、１０７．５４ｍｍｏｌ、２４．７１ｍＬ）を添加した。生成された混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をろ過した。ＬＣＭＳによりろ過ケーキに生成物がないことを確認した。水（１００ｍＬ）をろ過物に添加し、混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を石油エーテル（５０ｍＬ）で処理し、３０分間攪拌した。混合物をろ過した。ろ過ケーキを集めて、乾燥し、黄色の固体を得て、石油エーテル／酢酸エチル（３０ｍＬ、１０：１）で３０分間処理した。混合物をろ過した。ろ過ケーキを集めて乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（４ｇ、１７．３７ｍｍｏｌ、１６．１５％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$＝２５３．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．８７（ｓ、１Ｈ）、４．４３（ｓ、１Ｈ）、３．２３－３．１９（ｍ、２Ｈ）、２．８６－２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．４５－２．４０（ｍ、２Ｈ）、１．６３－１．５８（ｍ、２Ｈ）、１．３６（ｓ、９Ｈ）、１．２６－１．２１（ｍ、１Ｈ）、１．１９－１．１０（ｍ、２Ｈ）。

【０４９２】

段階４．（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（５）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）およびＴｓＣｌ（１．２４ｇ、６．５１ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１．３２ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）およびＤＭＡＰ（５３．０５ｍｇ、４３４．２１μｍｏｌ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝１０～３５％、８０

ｍＬ／分）によって精製し、（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（５００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２８．１５％収率、９４％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８４．９
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝７．７７（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、２Ｈ）、５．４２－５．４０（ｍ、１Ｈ）、３．８３（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．１５－３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．４６（ｓ、３Ｈ）、２．３８－２．３２（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．４６－１．４５（ｍ、１Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）、１．４１－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０４９３】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（３５０ｍｇ、９１０．３０μｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３７８．０２ｍｇ、９１０．３０μｍｏｌ、２ＨＣｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（４７０．６０ｍｇ、３．６４ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（２７．２９ｍｇ、１８２．０６μｍｏｌ）を２５℃で添加した。生成された混合物を６０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を塩水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～７０％、５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（８０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得て、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１８０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５５５．３

【０４９４】

段階６．４－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（９０ｍｇ、１６２．２７μｍｏｌ）およびＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、０．５ｍＬ）溶液を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を濃縮し、４－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。粗生成物を次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５５．３

【０４９５】

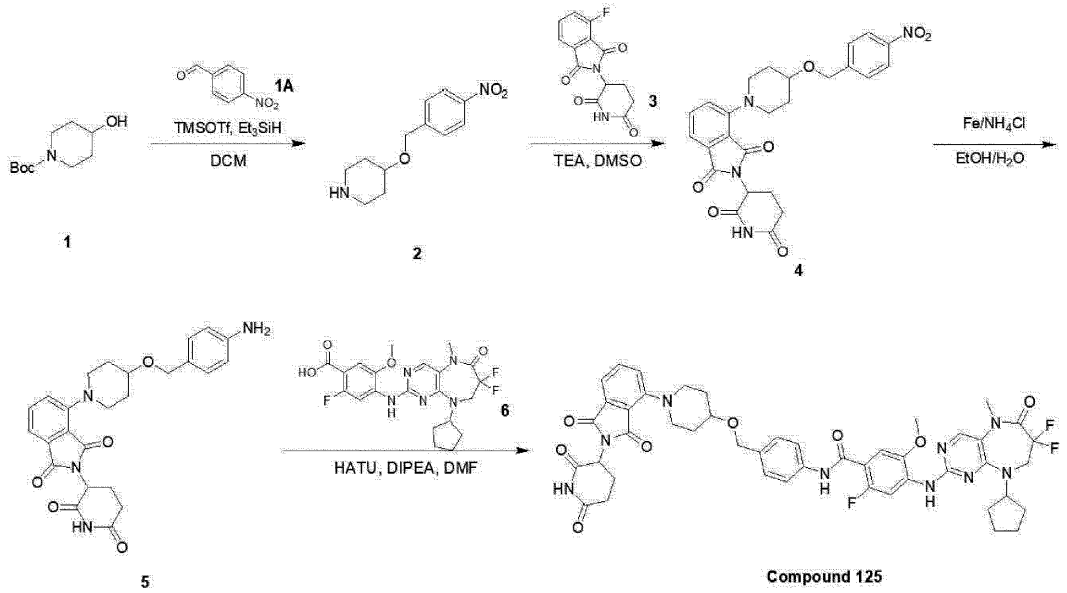
段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２４）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６３．７５ｍｇ、１４２．４７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１２２．７５ｍｇ、９４９．７９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７８．２５ｍｇ、２０５．７９μｍｏｌ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（１２ｍＬ）に注いだ。生成された混合物を酢酸エチル（５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～１００％ａｎｄ ｔｈｅｎ メタノール／酢酸エチル＝２０％、４０ｍＬ／分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～６４％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１０．６ｍｇ、１１．３０μｍｏｌ、７．１４％収率、９４．２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８４．４ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ＝８．４７（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、８．４１－８．１７（ｍ、１Ｈ）、８．０６（ｓ、１Ｈ）、７．７６（ｓ、１Ｈ）、７．６４－７．５６（ｍ、１Ｈ）、７．４１（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、２Ｈ）、７．２３（ｓ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４－６．８１（ｍ、１Ｈ）、４．９７（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．３ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．９０（ｔ、Ｊ＝１３．４ Ｈｚ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．３８－３．３４（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．３４（ｍ、１Ｈ）、３．０７－２．９６（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．７９－２．５７（ｍ、７Ｈ）、２．５０－２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．３７－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２０－２．００（ｍ、５Ｈ）、１．７４－１．６６（ｍ、４Ｈ）、１．６４－１．５４（ｍ、４Ｈ）。

【０４９６】

実施例１２５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１２５）の合成

【化１３２】



段階１．４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン（２）の合成

ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）および４－ニトロベンズアルデヒド（１．５０ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＳｉＨ（３．４７ｇ、２９．８１ｍｍｏｌ、４．７６ｍＬ）を０℃で添加した。１時間後、ＴＭＳＯＴｆ（４．４２ｇ、１９．８７ｍｍｏｌ、３．５９ｍＬ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより３５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物溶液を減圧濃縮し、４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン（８ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２３７．１

【０４９７】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＭＳＯ（２０ｍＬ）中の４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン（８ｇ、粗製）溶液にＴＥＡ（３．６０ｇ、３５．５５ｍｍｏｌ、４．９５ｍＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３．２７ｇ、１１．８５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～３５％の所望の質量を確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～７０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．８２ｇ、３．５７ｍｍｏｌ、３０．１２％収率、９６．６％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９３．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．７０－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．６５－７．６３（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１１－５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．７２（ｓ、２Ｈ）、３．６９－３．６６（ｍ、１Ｈ）、３．５７－３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．１３－３．０８（ｍ、２Ｈ）、２．８８－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．６０（ｍ、１Ｈ）、２．０４－１．９８（ｍ、４Ｈ）、１．７９－１．７

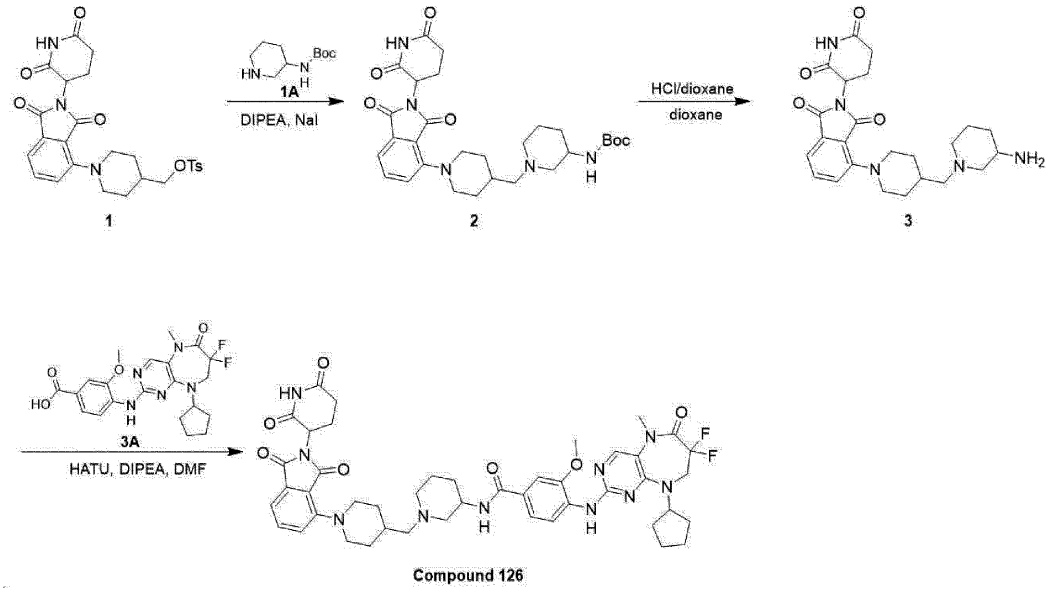
２（ｍ、２Ｈ）。
【０４９８】
段階３．４－（４－（（４－アミノベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成
H_2O（５ｍＬ）およびエタノール（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（（４－ニトロベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．３ｇ、６０９．１６μｍｏｌ）溶液にＦｅ（２０４．１１ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）およびNH_4Cl（１９５．５１ｍｇ、３．６５ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、４－（４－（（４－アミノベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２ｇ、３２７．３５μｍｏｌ、５３．７４％収率、７５．７％純度）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６３．２
【０４９９】
段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１２５）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１３０．７１ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６６．６５ｍｇ、５１５．６６μｍｏｌ、８９．８２μＬ）を２５℃で添加した。０．５時間後、４－（４－（（４－アミノベンジル）オキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０５．０２ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ、７５．７％純度）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～２７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５８％～８８％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（５７ｍｇ、５８．４５μｍｏｌ、３４．００％収率、９３．３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１０．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．１５（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２９（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、７．７０－７．６５（ｍ、３Ｈ）、７．３６－７．３２（ｍ、４Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１－５．０６（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．８１（ｍ、１

Ｈ）、４．５２（ｓ、２Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．６２－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．５５－３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１１－３．０６（ｍ、２Ｈ）、２．９０－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６０－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０３－１．９６（ｍ、５Ｈ）、１．７２－１．６１（ｍ、８Ｈ）。

【０５００】

実施例１２６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２６）の合成

【化１３３】



化合物１２６は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

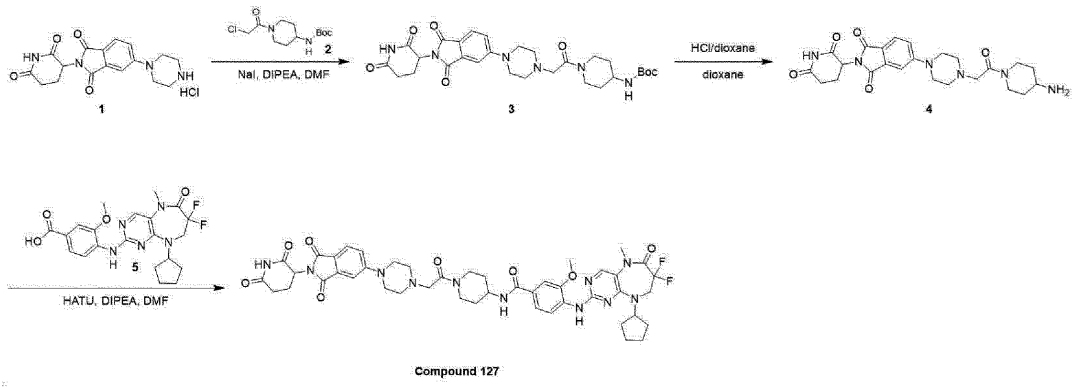
【０５０１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８３．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０７－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．６０－７．４２（ｍ、３Ｈ）、７．１４－７．０５（ｍ、２Ｈ）、５．１１－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．１０－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９８－３．８７（ｍ、４Ｈ）、３．７０－３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．５３－３．４５（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９７－２．７２（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５２（ｍ、３Ｈ）、２．４２－２．３４（ｍ、２Ｈ）、２．２８－２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．１５－２．０８（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．７９（ｍ、６Ｈ）、１．７５－１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．４６（ｍ、８Ｈ）、１．４４－１．２９（ｍ、１Ｈ）。

【０５０２】

実施例１２７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１２７）の合成

【化１３４】



Compound 127

化合物１２７は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

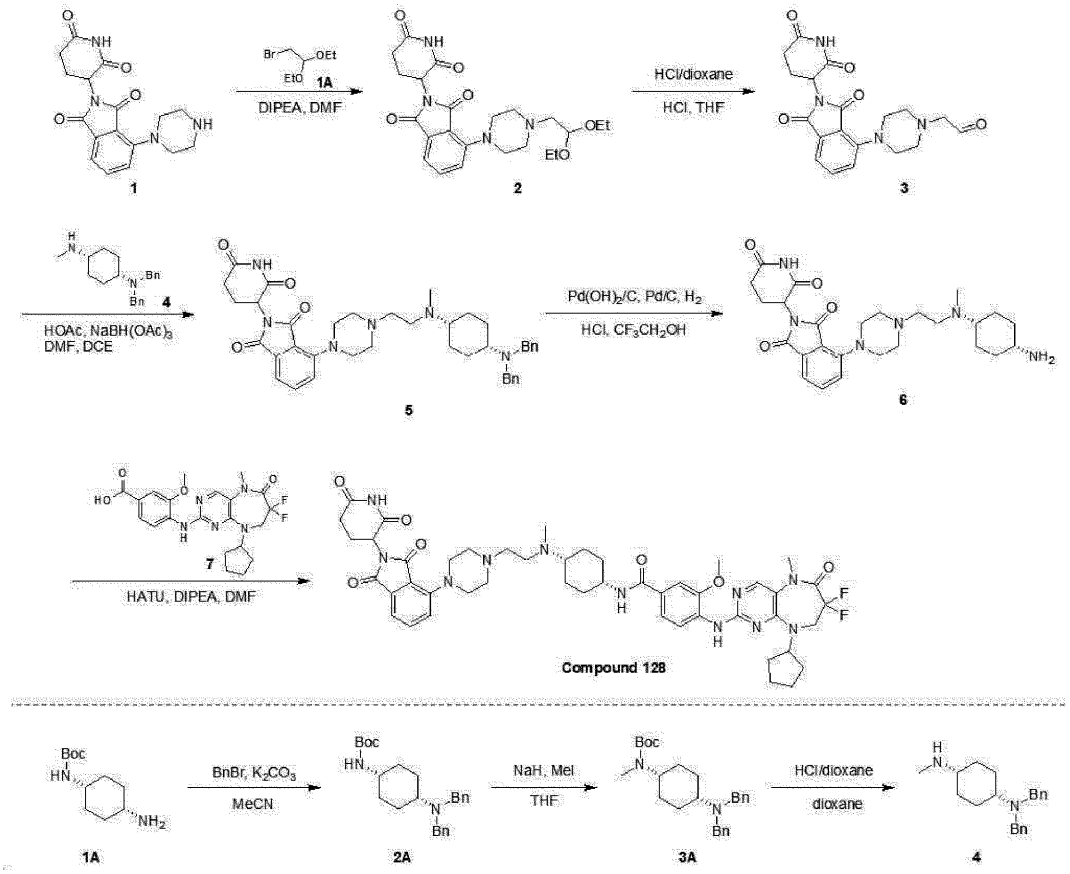
【０５０３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．１３（ｍ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７－７．２４（ｍ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．９４（ｍ、１Ｈ）、５．０９－５．０４（ｍ、１Ｈ）、４．７２－４．６８（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．８５（ｍ、７Ｈ）、３．４９－３．４７（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．３０（ｍ、７Ｈ）、２．９９（ｓ、２Ｈ）、２．９１－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５６（ｍ、５Ｈ）、２．０３－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．６０－１．４４（ｍ、６Ｈ）。

【０５０４】

実施例１２８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（シス）（化合物１２８）の合成

【化１３５】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（シス）（２Ａ）の合成

ＡＣＮ（３０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（シス）（６００．００ｍｇ、２．８０ｍｍｏｌ）、（ブロモメチル）ベンゼン（１．２０ｇ、７．００ｍｍｏｌ、８３１．３５μＬ）およびK_2CO_3（１．５５ｇ、１１．２０ｍｍｏｌ）の混合物に６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（シス）が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４１％）を確認した。混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（５０ｍＬ）およびＡＣＮ（３０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（シス）（１．１ｇ、粗製）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９５．２

【０５０５】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（シス）（３Ａ）の合成

ＴＨＦ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（シス）（１ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）溶液にＮａＨ（２５３．４５ｍｇ、６．３４ｍｍｏｌ、６０％純度）を５℃で添加し、懸濁液を５℃で３０分間撹拌した。混合物にヨードメタン（４６７．６７ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ、２０５．１２μＬ、１．３ｅｑ）を添加し、混合物を２５℃で１．５時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことと低い極性の一つの新たな主要なスポットが形成されたことを確認した。混合物を０℃で氷水（６０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフ

ラッシュカラム、溶離液２～３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、溶出物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（シス）（８２０ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、７９．１８％収率）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０９．６

【０５０６】

段階３．（１ｓ、４ｓ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（シス）（４）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（シス）（８２０．００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝２０：１）により出発物質が完全に消費されたことと高い極性の一つの新たな主要なスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、混合物に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、ｐＨ＞７に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、（１ｓ、４ｓ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（シス）（５４５ｍｇ、粗製）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０９．２

【０５０７】

段階４．４－（４－（２，２－ジエトキシエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＦ（１２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および２－ブロモ－１，１－ジエトキシエタン（９３６．４２ｍｇ、４．７５ｍｍｏｌ、７１４．８３μＬ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．０２ｇ、７．９２ｍｍｏｌ、１．３８ｍＬ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７７％）を確認した。混合物を他のバッチ（２００ｍｇ）と合わせた。生成された混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（１５ｍＬ）および酢酸エチル（５ｍＬ）の混合物で１０分間粉砕した後、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（１０ｍＬ）で洗浄し、ろ過ケーキを集めて乾燥し、４－（４－（２，２－ジエトキシエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６７９ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ、９３．５０％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５９．１

【０５０８】

段階５．２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアルデヒド（３）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）中の４－（４－（２，２－ジエトキシエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６２０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１Ｍ、０．３５ｍＬ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２５％の出発物質が残っていることと所望の質量ピーク（７４％）を確認した。反応混合物を氷水（１００ｍＬ）に注ぎ、炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、ｐＨ＞７に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアルデヒド（５５０ｍｇ）を黄色の固体として得て、これを直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋H_2O＋Ｈ）$^{+}$＝４０３．０

【０５０９】
段階６．４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（５）の合成
ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の（１ｓ、４ｓ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（シス）（１１０．３４ｍｇ、３５７．７２μｍｏｌ）溶液にＤＭＦ（２ｍＬ）および酢酸（４．３０ｍｇ、７１．５４μｍｏｌ、４．０９μＬ）中の２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアルデヒド（２７５ｍｇ、７１５．４３μｍｏｌ）溶液を添加し、混合物を２５℃で３０分間撹拌した後、混合物にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（４５４．８９ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を５℃で添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアルデヒドが完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、混合物に炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、ｐＨ＞７に調整し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相にＦＡを添加し、ｐＨ＜７に調整し、有機相を３５℃で真空濃縮した。残渣をさらに精製のために、他のバッチと合わせた。残渣をＤＭＦで希釈し、混合物にＤＩＰＥＡを添加し、ｐＨ＞７に調整し、生成された混合物をろ過した後、ろ過物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６２％～９２％、１１分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（１３５ｍｇ、１９９．４５μｍｏｌ、２７．８８％収率）を緑色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６７７．２
【０５１０】
段階７．４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（６）の合成
CF_3CH_2OH（２０ｍＬ）中の４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（１３５ｍｇ、１９９．４５μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ（１２Ｍ、８．３１μＬ）、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）およびＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加し、懸濁液を真空下、脱気し、H_2で数回パージした。混合物を６０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをCF_3CH_2OH（３０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（１３０ｍｇ、ＨＣｌ塩）を黄色の粘性物質として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４９７．１
【０５１１】
段階８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジ

ン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（シス）（化合物１２８）の合成

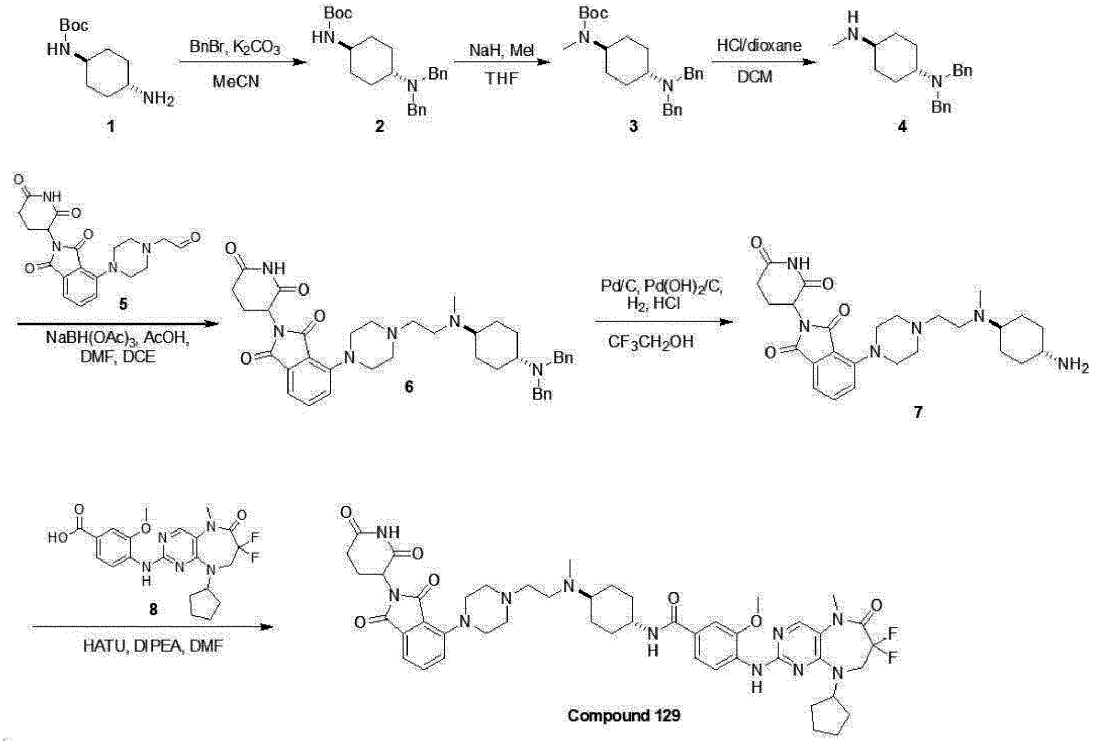
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０１．９８ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１５．５４ｍｇ、８９３．９９μｍｏｌ、１５５．７２μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間攪拌した後、混合物に４－（４－（２－（（（１ｓ，４ｓ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（シス）（１２８．６７ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を添加し、混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３５％）を確認した。反応混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、７分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｓ，４ｓ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（シス）（７．３ｍｇ、７．３３μｍｏｌ、４．１０％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２６．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２１－１０．９５（ｍ、１Ｈ）、８．３１－８．１９（ｍ、２Ｈ）、８．０２（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．４９（ｄｄ、Ｊ＝２．６、４．４　Ｈｚ、２Ｈ）、７．３３（ｄｄ、Ｊ＝７．９、１０．５　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．６、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２９（ｄｄ、Ｊ＝２．２、３．６　Ｈｚ、４Ｈ）、２．９１－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５５（ｍ、８Ｈ）、２．４７－２．３５（ｍ、３Ｈ）、２．２４（ｓ、３Ｈ）、２．０６－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．８７－１．７５（ｍ、４Ｈ）、１．７４－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．５５－１．４４（ｍ、４Ｈ）。

【０５１２】

実施例１２９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１２９）の合成

【化１３６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２）の合成

ＡＣＮ（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（トランス）（５．００ｇ、２３．３３ｍｍｏｌ）ＢｎＢｒ（７．９８ｇ、４６．６６ｍｍｏｌ、５．５４ｍＬ）およびK_2CO_3（１２．９０ｇ、９３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（トランス）が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（～５３％）を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをＡＣＮ（１００ｍＬ）で洗浄した後、ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（６ｇ、１４．９０ｍｍｏｌ、６３．８８％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９５．１

【０５１３】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（３）の合成

ＴＨＦ（７０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（５．９０ｇ、１４．９５ｍｍｏｌ）溶液にＮａＨ（８９７．１４ｍｇ、２２．４３ｍｍｏｌ、６０％純度）を０℃で添加し、１５分間撹拌した後、ＭｅＩ（３．１８ｇ、２２．４３ｍｍｏｌ、１．４０ｍＬ）を０℃で添加した。生成された混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物に水（４００ｍＬ）を添加し、０℃でケンチングした後、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　３／１０）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（５．２ｇ、１２．６０ｍｍｏｌ、８４．２６％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４０９．９

【０５１４】
段階３．（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（４）の合成
ＤＣＭ（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（５．００ｇ、１２．２４ｍｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３．０６ｍＬ）の混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でｐＨ＝８に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（３．５ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ、９２．７２％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３０９．２
【０５１５】
段階４．４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（６）の合成
ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（１１０．３４ｍｇ、３５７．７２μｍｏｌ）溶液にＤＭＦ（２ｍＬ）および酢酸（４．３０ｍｇ、７１．５４μｍｏｌ、４．０９μＬ）中の２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセトアルデヒド（２７５ｍｇ、７１５．４３μｍｏｌ）溶液を添加し、混合物を２５℃で３０分間撹拌した後、混合物に$NaBH(OAc)_3$（４５４．８９ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を５℃で添加し、懸濁液を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）が完全に消費されたことと９６％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、混合物に炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、ｐＨ＞７に調整し、混合物を酢酸エチル（１００ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を３５℃で真空濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０ｘ５０ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（１５０ｍｇ、２２１．６２μｍｏｌ、３０．９８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６７７．３
【０５１６】
段階５．４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（７）の合成
CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中の４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（１２０ｍｇ、１７７．２９μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１０％、２０ｍｇ）および$Pd(OH)_2$／Ｃ（１０％、２０ｍｇ）、ＨＣｌ（１２Ｍ、７３．８７μＬ）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を６０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジ

オンが完全に消費されたことと９％　ｍ／ｚ＝５８７．５、１９％のトルエン、７３％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過ケーキを酢酸エチル（５０ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（８５ｍｇ、１５９．４６μｍｏｌ、８９．９４％収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９７．４

【０５１７】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１２９）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（８５ｍｇ、１７１．１６μｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７６．５８ｍｇ、１７１．１６μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９７．６２ｍｇ、２５６．７５μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６６．３７ｍｇ、５１３．４９μｍｏｌ、８９．４４μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（４－（２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６９％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、メタノール／酢酸エチル＝０／１　ｔｏ　１／１０）後、分取ＨＰＬＣ（中性条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（３３．３ｍｇ、３３．８０μｍｏｌ、１９．７５％収率、９３．８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２６．６

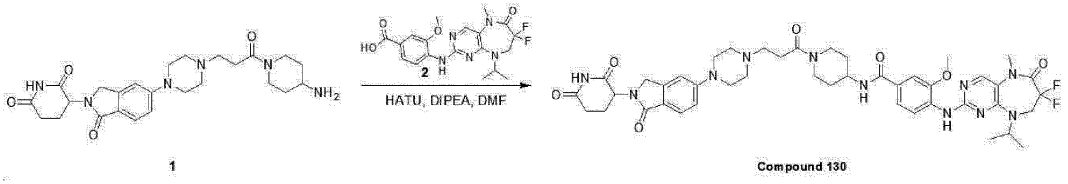
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１８－１０．９７（ｍ、１Ｈ）、８．３０－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０８－８．０４（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｔ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９８（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、４Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、８Ｈ）、２．４６－２．３７（ｍ、３Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．０６－１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．８１－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．６５－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．４５－１．３１（ｍ、４Ｈ）。

【０５１８】

実施例１３０．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オ

キソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３０）の合成

【化１３７】



化合物１３０は、実施例４４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

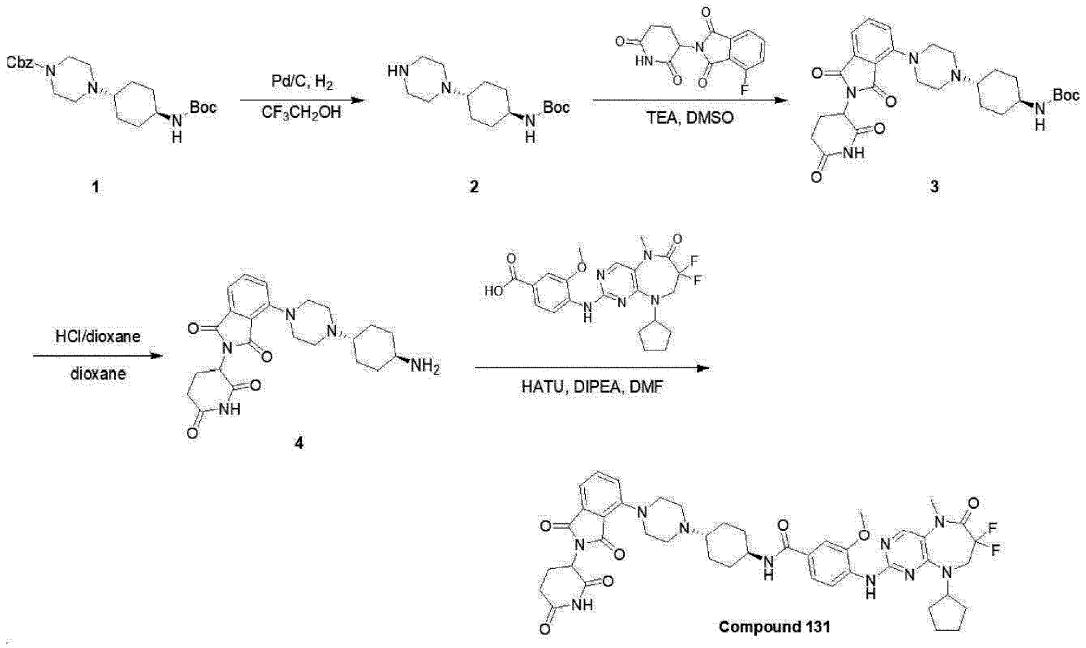
【０５１９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８６．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９５（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１６（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．５６－７．４８（ｍ、３Ｈ）、７．１４－７．０４（ｍ、２Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝４．８、１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．４４－４．３０（ｍ、２Ｈ）、４．２６－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１２－３．９６（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２４（ｍ、７Ｈ）、３．１９－３．１１（ｍ、１Ｈ）、２．９７－２．９１（ｍ、１Ｈ）、２．７２－２．７０（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、９Ｈ）、２．４４－２．３６（ｍ、１Ｈ）、２．０１－１．９３（ｍ、１Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．３８（ｍ、２Ｈ）、１．２６（ｓ、３Ｈ）、１．２４（ｓ、３Ｈ）。

【０５２０】

実施例１３１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１３１）の合成

【化１３８】



化合物１３１は、実施例５１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

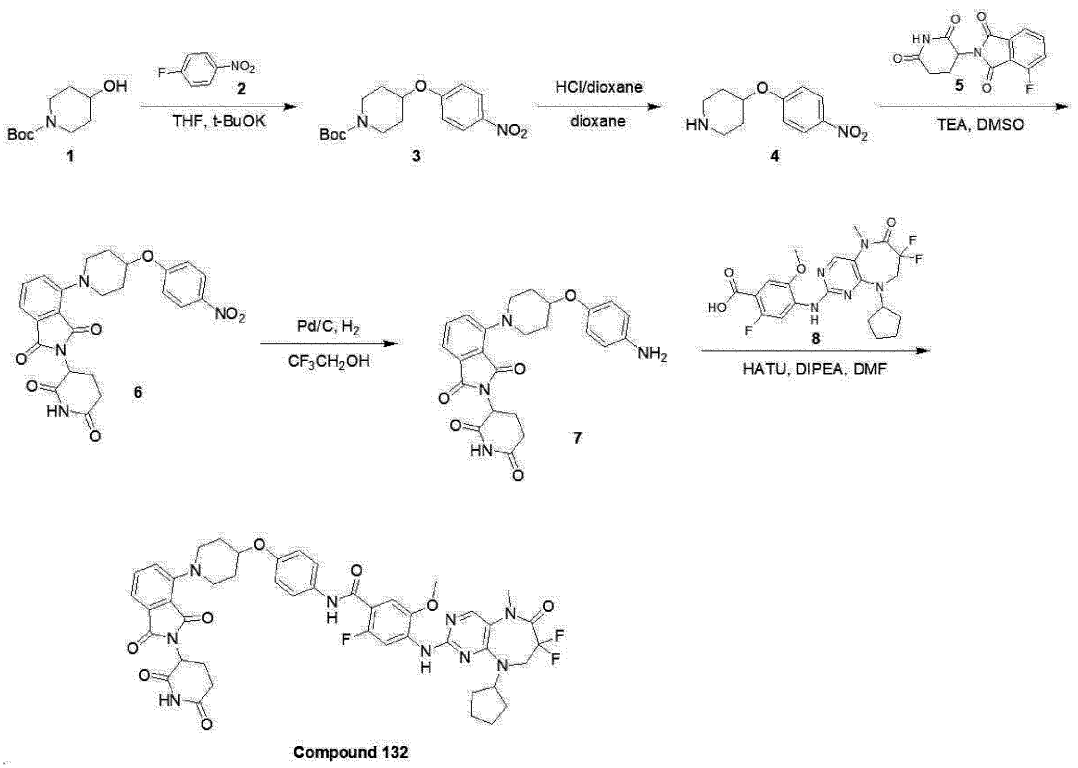
【０５２１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６９．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．１７（ｍ、３Ｈ）、８．０９（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．５２－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８５－３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２８（ｍ、４Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７５－２．６８（ｍ、４Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．８５（ｍ、６Ｈ）、１．７７－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．４７－１．３１（ｍ、４Ｈ）。

【０５２２】

実施例１３２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１３２）の合成

【化１３９】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－フルオロ－４－ニトロ－ベンゼン（１．０５ｇ、７．４５ｍｍｏｌ、７９０．６９μＬ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）およびｔ－ＢｕＯＫ（１．１２ｇ、９．９４ｍｍｏｌ）を２０℃N_2下でゆっくりと添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７４％）を確認した（－１００）。反応混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、３．９５ｍｍｏｌ、７９．５４％収率、９１％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$＝２２３．１

【０５２３】

段階２．４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン（４）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（１００％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン（４０２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２２３．２

【０５２４】

段階３．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（４５０ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ）および４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン（３９８．２７ｍｇ、粗製）溶液にＴＥＡ（４９４．５５ｍ

ｇ、４．８９ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８４％）を確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７４３ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ、９５．３２％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４７８．９

【０５２５】

段階４．４－（４－（４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２５０ｍｇ、５２２．５２μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（８０ｍｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８２％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、ろ過し、ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２３５ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４９．３

【０５２６】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１３２）の合成

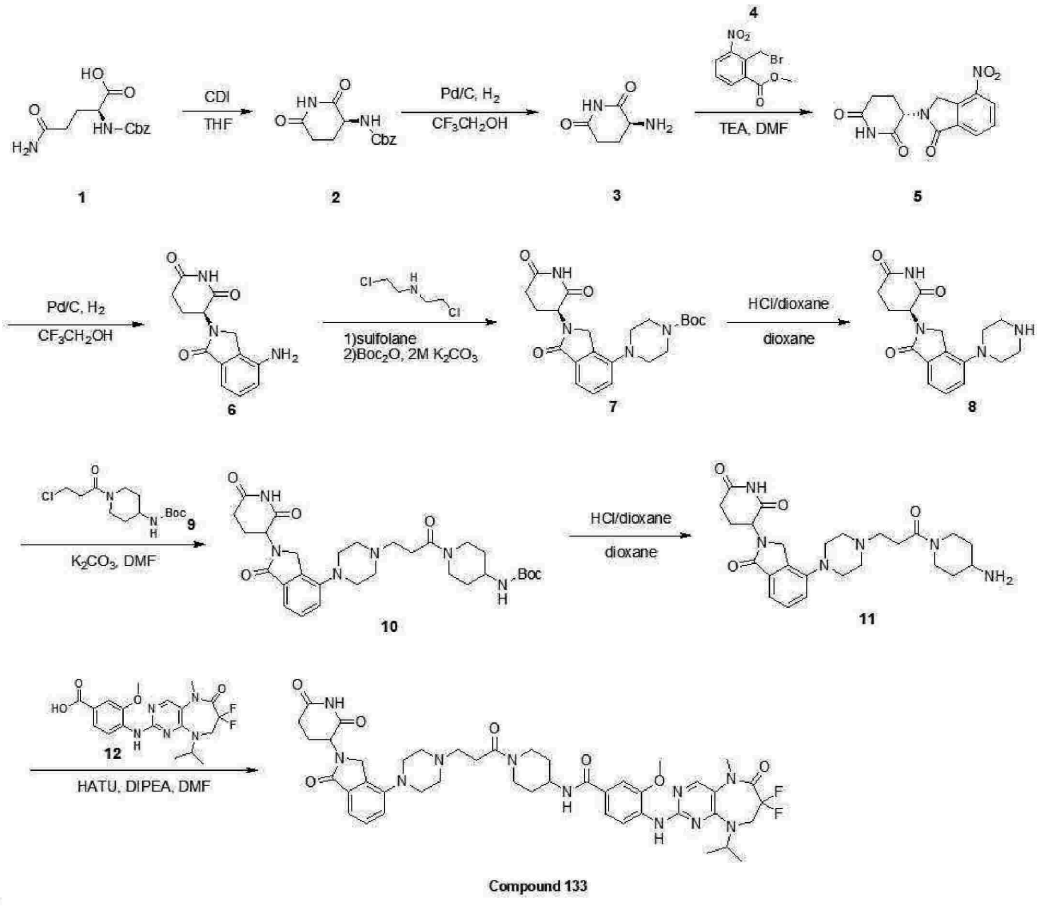
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７１．８９ｍｇ、１８９．０７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（４－（４－アミノフェノキシ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９２．５０ｍｇ、２０６．２６μｍｏｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７０％）を確認した。反応混合物をH_2O（１６ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１６ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１６ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５０％～８０％、１０分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６６％～８６％、８分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（２３．２ｍｇ、２５．３８μｍｏｌ、１

４．７６％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９６．３ ^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．０１（ｄ、Ｊ＝１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３７－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．５９（ｍ、３Ｈ）、７．３７（ｄｄ、Ｊ＝７．７、１５．３　Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．５９（ｄ、Ｊ＝３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０９（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．６３－３．５２（ｍ、２Ｈ）、３．３４（ｓ、３Ｈ）、３．２４（ｔ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．１６－２．０６（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８９－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．７２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、１．６９－１．５７（ｍ、４Ｈ）。

【０５２７】

実施例１３３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３３）の合成

【化１４０】



段階１．ベンジル（Ｓ）－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバメート（２）の合成

ＴＨＦ（５００ｍＬ）中の（（ベンジルオキシ）カルボニル）－Ｌ－グルタミン（２５ｇ、８９．２０ｍｍｏｌ）溶液にＣＤＩ（２１．７０ｇ、１３３．８０ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃でＮ$_{2}$気体下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチル（５００ｍＬ）で希釈し、塩水（３０

０ｍＬ×３）で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮した後、ＭＴＢＥ（３００ｍＬ）により２５℃で３０分間粉砕した。それからこれをろ過し、ろ過ケーキを減圧乾燥し、ベンジル（Ｓ）－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバメート（２０ｇ、７１．６８ｍｍｏｌ、８０．３７％収率、９４％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２６３．０

【０５２８】

段階２．（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（３）の合成

CF_3CH_2OH（３００ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）カルバメート（１０ｇ、３８．１３ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（２ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加し、混合物を２０℃でH_2気体（１５Ｐｓｉ）下、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークがないことを確認した。ＴＬＣにより出発物質が完全に消費されたことと高い極性の一つの新たな主要なスポットが形成されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得て、（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（１０ｇ、粗製）を青色の固体として得た。

【０５２９】

段階３．（Ｓ）－３－（４－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５）の合成

ＤＭＦ（６０ｍＬ）中のメチル２－（ブロモメチル）－３－ニトロベンゾエート（６．４２ｇ、２３．４１ｍｍｏｌ）溶液に（Ｓ）－３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（３ｇ、粗製）、ＴＥＡ（７．１１ｇ、７０．２４ｍｍｏｌ、９．７８ｍＬ）を添加し、混合物を７５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（９１％）を確認した。混合物を水（３００ｍＬ）および酢酸エチル（２００ｍＬ）に注いだ。混合物をろ過し、ろ過ケーキを減圧乾燥した。ろ過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ）により２５℃で３０分間粉砕し、（Ｓ）－３－（４－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９０．０

【０５３０】

段階４．（Ｓ）－３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６）の合成

CF_3CH_2OH（１００ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－ニトロ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５ｇ、粗製）およびＰｄ／Ｃ（１ｇ、１０％純度）の混合物を脱気し、N_2で３回パージし、混合物を２５℃でH_2気体下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（９４％）を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、（Ｓ）－３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２６０．０

【０５３１】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７）の合成

スルホラン（４０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（４－アミノ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４ｇ、粗製）およびビス（２－クロロエチル）アミン（５．５１ｇ、３０．８６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液を１４０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより（Ｓ）－３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの質量が検出されたことを確認した。混合物にK_2CO_3（２Ｍ、１０ｍＬ）、Boc_2O（４．０４ｇ、１８．５１ｍｍｏｌ、４．２５ｍＬ）を添加し、ｐＨ＝９に調整し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより（Ｓ）－３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの質量が残っていることと１２％のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインド

リン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの質量が検出されたことを確認した。K_2CO_3（２Ｍ、５．４０ｍＬ）を添加し、ｐＨ＝９に調整し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、ＭＴＢＥ（１００ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物をＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で希釈し、２５℃で１時間撹拌した。混合物をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．０７ｇ、２．４０ｍｍｏｌ、１５．５４％収率、９６％純度）を黄色の固体として得た。ろ過物を減圧濃縮した後、フラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液５０～９０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．４３ｇ、２．９０ｍｍｏｌ、１８．８２％収率、８７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２９．２

【０５３２】

段階６．（Ｓ）－３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（８）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．０７ｇ、２．５０ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、２５℃で１時間撹拌した。ワークアップ後、ＬＣＭＳにより１００％の所望の質量を確認した。混合物を減圧濃縮し、（Ｓ）－３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．９ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２９．１

【０５３３】

段階７．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１０）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－３－（１－オキソ－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．８ｇ、粗製、ＨＣｌ）溶液にK_2CO_3（９１２．００ｍｇ、６．６０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．２８ｇ、４．３９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％エタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（７２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、５２．９７％収率、９４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．４

【０５３４】

段階８．３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１

－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．７ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０．４５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ワークアップ後、ＬＣＭＳにより８９％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（６３０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８３．１

【０５３５】

段階９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３３）の合成

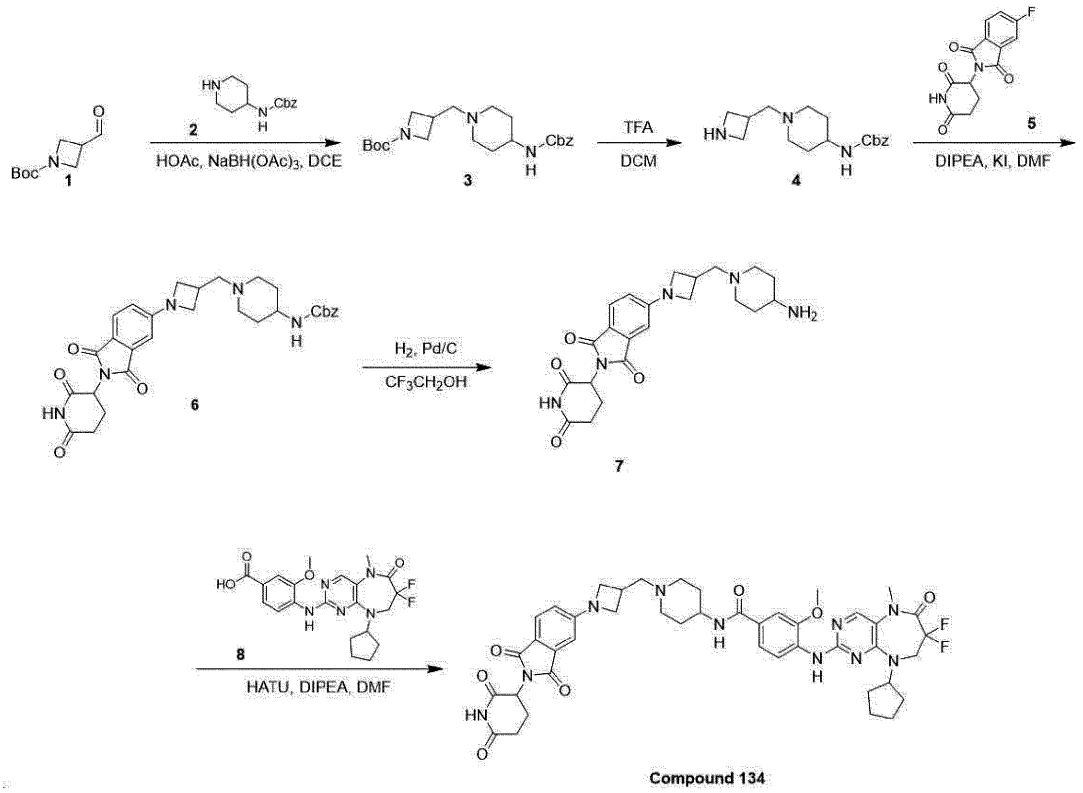
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３７０ｍｇ、８７８．０３μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（４００．６２ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３７．２７ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ、１８５．００μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１５分間撹拌した。ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５９５ｍｇ、粗製、２ＨＣｌ）およびＤＩＰＥＡ（２７４．５４ｍｇ、２．１２ｍｍｏｌ、３７０．００μＬ）溶液を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより７１％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（$ＮＨ_{4}ＨＣＯ_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２４％～５４％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（３８３ｍｇ、４２８．８４μｍｏｌ、４８．８４％収率、９９．２％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８６．６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ＝１０．９８（ｓ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１７－８．１２（ｍ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．５３～７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４６－７．４０（ｍ、１Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１２（ｄｄ、Ｊ＝５．１、１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９１－４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．４９－４．３５（ｍ、２Ｈ）、４．３４－４．２６（ｍ、１Ｈ）、４．０９－３．８８（ｍ、７Ｈ）、３．３１－３．２９（ｍ、３Ｈ）、３．１８－３．０１（ｍ、５Ｈ）、２．９７－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．５４（ｍ、１１Ｈ）、２．０４－１．９５（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．３３（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）

【０５３６】

実施例１３４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３４）の合成

【化１４１】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＣＥ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、１０．８０ｍｍｏｌ）、ベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（２．５３ｇ、１０．８０ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（１．９５ｇ、３２．３９ｍｍｏｌ、１．８５ｍＬ）の混合物にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６．８７ｇ、３２．３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で洗浄した後、塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％石油エーテル：酢酸エチル／メタノール（ｖ／ｖ＝１／１）勾配＠６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４．８ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４０４．３

【０５３７】

段階２．ベンジル（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．２４ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１４１．２９ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、９１．７５μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＴＬＣ（メタノール：ジクロロメタン＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、ベンジル（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５２０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０３．９

【０５３８】
段階３．ベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成
ＤＭＦ（８ｍＬ）中のベンジル（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）溶液にＫＩ（５９．６５ｍｇ、３５９．３５μｍｏｌ）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３３０．８６ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４６４．４３ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ、６２５．９２μＬ）を２５℃で添加した。混合物を９０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ Ｓｅｐａ Ｆｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％石油エーテル／酢酸エチル：エタノール（ｖ／ｖ＝１：１）勾配@６０ｍＬ／分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、ベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２１３．１５μｍｏｌ、１７．７９％収率、９９．４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６０．３
【０５３９】
段階４．５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成
CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ、１０％純度）の混合物にベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２１４．４３μｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃でH_2気体（１５ｐｓｉ）下、１２時間攪拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、触媒を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これをさらに精製することなく、直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２６．０
【０５４０】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３４）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１３５．９７ｍｇ、３５７．５９μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９．３２ｍｇ、５３６．３９μｍｏｌ、９３．４３μＬ）を添加した。０．５時間後、５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７６．０７ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間攪

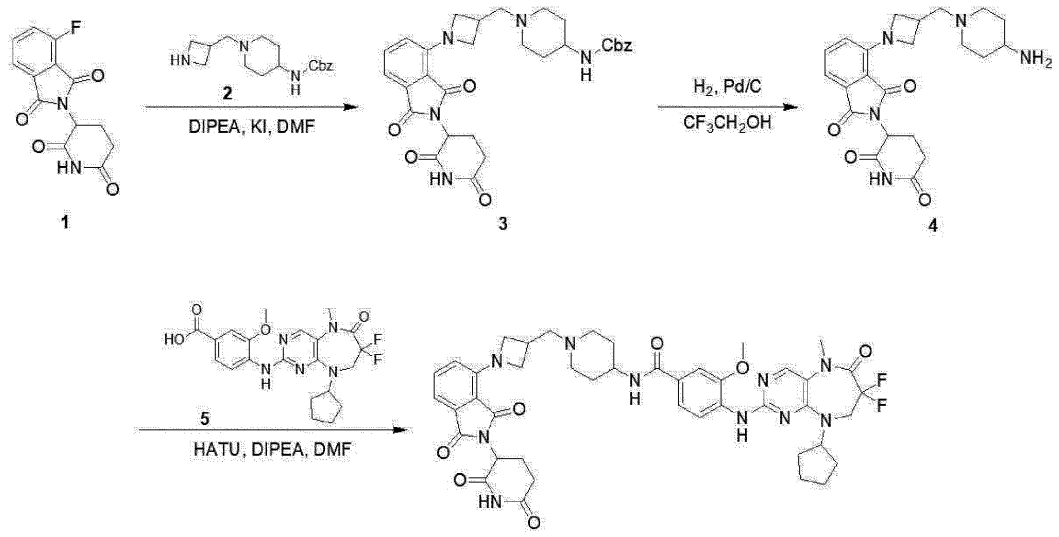
拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０ｘ４０ｍｍｘ１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２１ｍｇ、２４．３４μｍｏｌ、１３．６１％収率、９９．１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８５５．７

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．２２－８．１０（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４６（ｍ、２Ｈ）、６．７８（ｓ、１Ｈ）、６．６４（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．１、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．１８－４．１０（ｍ、２Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．０ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．６６（ｍ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１４－２．８２（ｍ、４Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、５Ｈ）、２．０７－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．５４（ｍ、１０Ｈ）。

【０５４１】

実施例１３５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３５）の合成

【化１４２】



化合物１３５は、実施例１３４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０５４２】

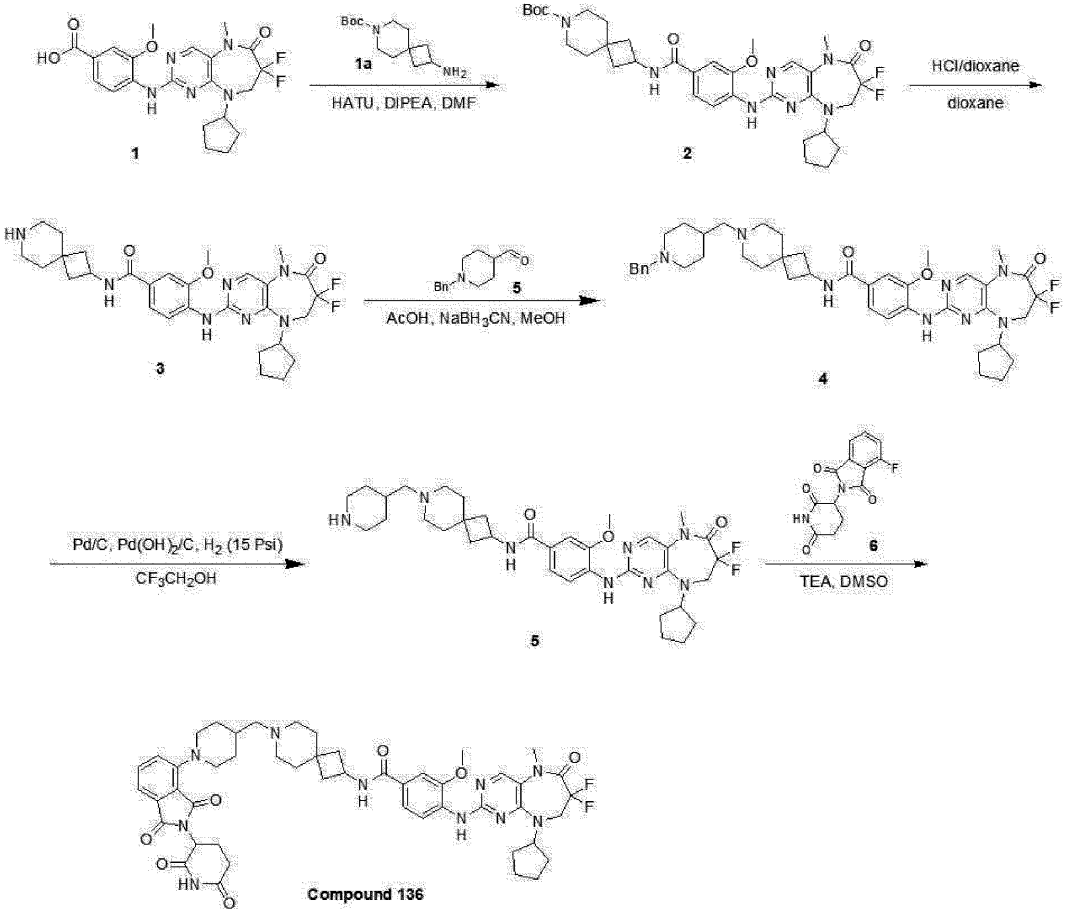
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８５５．３、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ

＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１３－８．１１（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．５９－７．５３（ｍ、１Ｈ）、７．５１－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．３４－４．２５（ｍ、２Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．９２－３．６９（ｍ、４Ｈ）、３．３２－３．２７（ｍ、３Ｈ）、２．９８－２．８０（ｍ、４Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．０５－１．９１（ｍ、４Ｈ）、１．８６－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５８（ｍ、６Ｈ）。

【０５４３】

実施例１３６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（７－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３６）の合成

【化１４３】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７９６ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８１１．７３ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６８

９．７７ｍｇ、５．３４ｍｍｏｌ、９２９．６０μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物にｔｅｒｔ－ブチル２－アミノ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４２７．５７ｍｇ、１．７８ｍｍｏｌ）を添加した。生成された混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@７０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、粗製）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６７０．４

【０５４４】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（３）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１．２ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３０ｍＬ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（１．５ｇ、粗製、ＨＣｌ）を褐色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５７０．３

【０５４５】

段階３．Ｎ－（７－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（４）の合成

メタノール（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（１．３ｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、１－ベンジルピペリジン－４－カルバルデヒド（４６３．９１ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）溶液にＨＯＡｃ（２７４．０８ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ、２６１．０３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。反応混合物に$NaBH_3CN$（２８６．８３ｍｇ、４．５６ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を濃縮し、有機相を除去した。粗生成物をＤＣＭ（５０ｍＬ）に溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@７０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@７０ｍＬ／分）によって精製し、Ｎ－（７－（

（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（１ｇ、１．２８ｍｍｏｌ、５６．１５％収率、９７％純度）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７５７．３

【０５４６】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－（ピペリジン－４－イルメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（５）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のＮ－（７－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（０．２ｇ、２６４．２３μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（０．２ｇ、２６４．２３μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。混合物を２５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりほとんどの出発物質が依然残っていることを確認した。Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ、２６４．２３μｍｏｌ、１０％純度）および$Pd(OH)_2$／Ｃ（０．１ｇ、２６４．２３μｍｏｌ、２０％純度）をさらに反応混合物に２５℃で添加した。生成された混合物を６０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５３％）を確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－（ピペリジン－４－イルメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（１７６ｍｇ、粗製）を無色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６６７．４

【０５４７】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（７－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３６）の合成

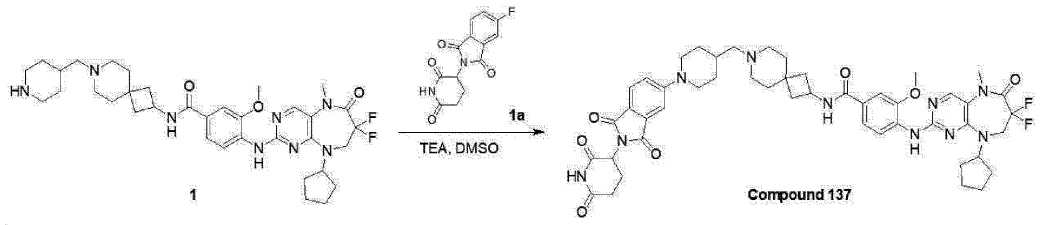
ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３２．８１ｍｇ、１１８．７８μｍｏｌ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（７－（ピペリジン－４－イルメチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ベンズアミド（８８ｍｇ、１３１．９７μｍｏｌ）およびＴＥＡ（４０．０６ｍｇ、３９５．９２μｍｏｌ、５５．１１μＬ）溶液を９０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物を水（３０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；R_f＝０．４）によって精製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４７％～７７％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［

４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（７－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド（２６．１ｍｇ、２７．９９μｍｏｌ、２１．２１％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２３．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．７２－７．６０（ｍ、１Ｈ）、７．５５－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３８－７．２２（ｍ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９８（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．６８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３３－３．３２（ｍ、３Ｈ）、２．９５－２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．３５－２．０８（ｍ、８Ｈ）、２．０７－１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．８５－１．５１（ｍ、１５Ｈ）、１．３８－１．２１（ｍ、２Ｈ）。

【０５４８】

実施例１３７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（７－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３７）の合成

【化１４４】



化合物１３７は、実施例１３６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

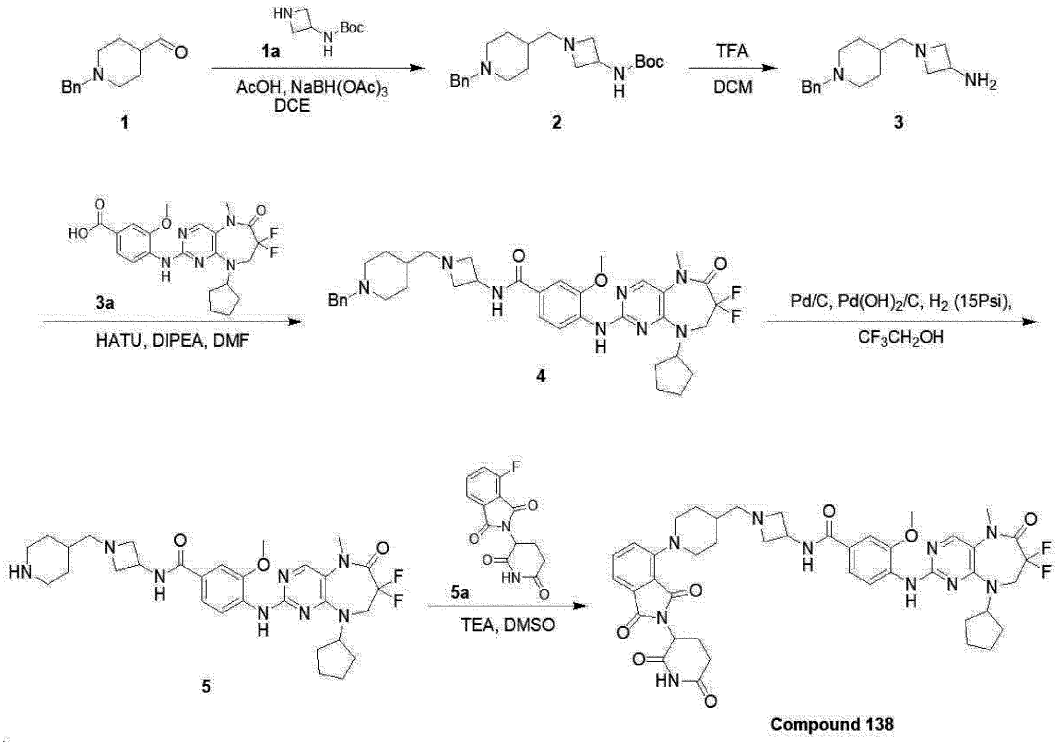
【０５４９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２３．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６４（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝１．７、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５－４．３２（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９７（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３０（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．３４－２．０８（ｍ、８Ｈ）、２．０４－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．８４－１．５３（ｍ、１５Ｈ）、１．２３－１．０６（ｍ、２Ｈ）。

【０５５０】

実施例１３８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３８）の合成

【化１４５】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（２）の合成

ＤＣＥ（３０ｍＬ）中の１－ベンジルピペリジン－４－カルバルデヒド（０．６ｇ、２．９５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルアゼチジン－３－イルカルバメート（５０８．３４ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ）溶液に酢酸（１７７．２４ｍｇ、２．９５ｍｍｏｌ、１６８．８０μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．２５ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；R_f＝０）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム（２０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（３０ｍＬｘ３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６０．２

【０５５１】

段階２．１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－アミン（３）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）カルバメート（４５０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ）を２５℃で添加した。生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－アミン（４６０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２６０．２

【０５５２】

段階３．Ｎ－（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（４）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４５０．９５ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（４５９．８６ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３９０．７７ｍｇ、３．０２ｍｍｏｌ、５２６．６４μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した。混合物に１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－アミン（４５１．６２ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加した。生成された混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物を水（４０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０ｘ４０ｍｍｘ　１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製し、凍結乾燥し、Ｎ－（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（０．２ｇ、２８７．４５μｍｏｌ、２８．５２％収率、９９％純度）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６８９．５

【０５５３】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－イル）ベンズアミド（５）の合成

CF_3CH_2OH（１５ｍＬ）中のＮ－（１－（（１－ベンジルピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（２００ｍｇ、２９０．３６μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）および$Pd(OH)_2$／Ｃ（１００ｍｇ、２０％純度）を２５℃で添加した。混合物を５０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－イル）ベンズアミド（１７０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５９９．１

【０５５４】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３８）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（３３．３３ｍｇ、１２０．６８μｍｏｌ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミ

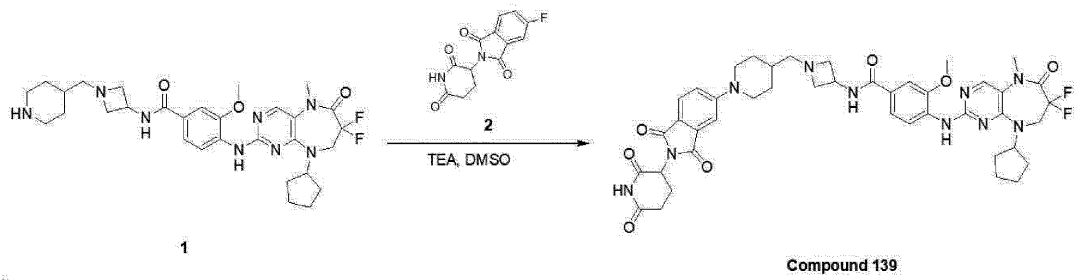
ノ）－３－メトキシ－Ｎ－（１－（ピペリジン－４－イルメチル）アゼチジン－３－イル）ベンズアミド（８５ｍｇ、１４１．９８μｍｏｌ）およびＴＥＡ（４３．１０ｍｇ、４２５．９３μｍｏｌ、５９．２８μＬ）溶液を９０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を水（２０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；R_f＝０．７）によって精製し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～７４％、８分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（２２．４ｍｇ、２５．９４μｍｏｌ、１８．２７％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８５５．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ＝８．５０（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２－８．２０（ｍ、１Ｈ）、８．０７（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ、Ｊ＝１．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０－７．３１（ｍ、２Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８－６．６１（ｍ、１Ｈ）、４．９６（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７３（ｍ、２Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．９０（ｔ、Ｊ＝１３．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、４Ｈ）、３．４２（ｓ、３Ｈ）、３．２１（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．９４－２．６７（ｍ、５Ｈ）、２．５０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１７－２．０４（ｍ、３Ｈ）、１．８７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、２Ｈ）、１．８２－１．６３（ｍ、９Ｈ）。

【０５５５】

実施例１３９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１３９）の合成

【化１４６】



化合物１３９は、実施例１３８にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０５５６】

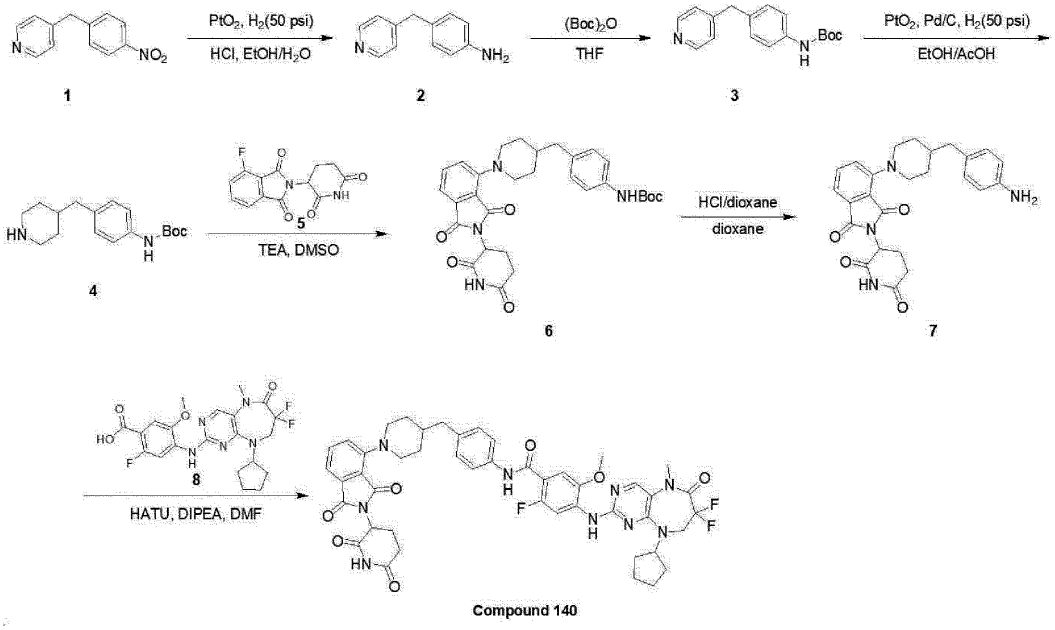
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８５５．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．６２（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄｄ、Ｊ＝２．１、８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４７（ｔ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１

Ｈ）、４．１３－３．９８（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．５８（ｔ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．０５－２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．３６－２．３２（ｍ、２Ｈ）、２．０４－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．８３－１．６７（ｍ、４Ｈ）、１．６６－１．５４（ｍ、５Ｈ）、１．２６－１．１０（ｍ、２Ｈ）。

【０５５７】

実施例１４０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１４０）の合成

【化１４７】



段階１．４－（ピリジン－４－イルメチル）アニリン（２）の合成

エタノール（１２０ｍＬ）、H_2O（３．８９ｍＬ）およびＨＣｌ（１２Ｍ、３．８９ｍＬ）中の４－（４－ニトロベンジル）ピリジン（１０ｇ、４６．６８ｍｍｏｌ）溶液にPtO_2（７７８．２１ｍｇ、３．４３ｍｍｏｌ）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（５０ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により出発物質が残っていることと一つの新たなスポットが検出されたことを確認した。反応混合物をエタノール（３００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、４－（ピリジン－４－イルメチル）アニリン（１２ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１８５．１

【０５５８】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピリジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（３）の合成

ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の４－（４－ピリジルメチル）アニリン（５ｇ、２７．１４ｍｍｏｌ）溶液にＴＨＦ（３０ｍＬ）中の$(Boc)_2O$（６．６９ｇ、３０．６７ｍｍｏｌ、７．０５ｍＬ）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８７％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピリ

ジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（４．４ｇ、１３．３１ｍｍｏｌ、４９．０３％収率、８６％純度）を紫色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８５．２

【０５５９】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピペリジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（４）の合成

酢酸（４ｍＬ）およびエタノール（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピリジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（２ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％純度）およびPtO_2（１．６０ｇ、７．０３ｍｍｏｌ）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を５０℃でH_2（５０ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６３％）を確認した。反応混合物をエタノール（３００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピペリジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（２ｇ、粗製）をオレンジ色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９１．４

【０５６０】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（８ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（４－（ピペリジン－４－イルメチル）フェニル）カルバメート（７３５．９３ｍｇ、粗製）溶液にＴＥＡ（５４９．５０ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ、７５５．８５μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５５％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）カルバメート（７１１ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ、７１．８６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５４７．０

【０５６１】

段階５．４－（４－（４－アミノベンジル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）カルバメート（２００ｍｇ、３６５．８９μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９１％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（４－（４－アミノベンジル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１７７ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４７．２

【０５６２】

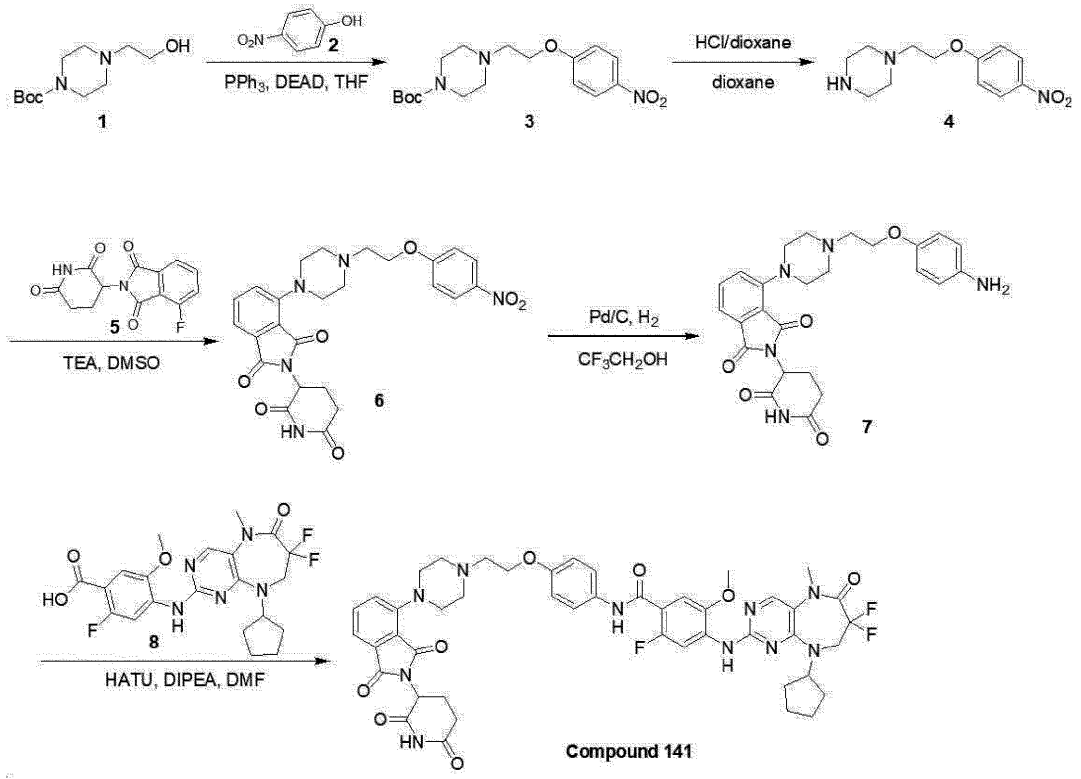
段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１４０）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７１．８９ｍｇ、１８９．０７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（４－（４－アミノベンジル）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９９．６２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５４％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：６５％～９５％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３３ｍｇ、３６．１８μｍｏｌ、２１．０５％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８９４．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、１０．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３６－８．２６（ｍ、２Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、７．７１－７．５９（ｍ、３Ｈ）、７．３６－７．２４（ｍ、３Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．１４－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７３－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．３３－３．３０（ｍ、５Ｈ）、２．９３－２．７７（ｍ、３Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．７７－１．５６（ｍ、９Ｈ）、１．４８－１．３４（ｍ、２Ｈ）。

【０５６３】

実施例１４１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１４１）の合成

【化１４８】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２ｇ、８．６８ｍｍｏｌ）および４－ニトロフェノール（１．４５ｇ、１０．４２ｍｍｏｌ）、ＰＰｈ$_3$（３．４２ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ）の混合物にＤＥＡＤ（２．２７ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ、２．３７ｍＬ）を０℃でＮ$_2$下、一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃でＮ$_2$下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（２７％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、逆相ＨＰＬＣ（ｍｅｔｈｏｄ：０．１％ＦＡ．カラム　Ｉ．Ｄ．９５ｍｍ＊Ｈ$_{365}$ｍｍ　Ｗｅｌｃｈ　Ｕｌｔｉｍａｔｅ　ＸＢ＿Ｃ$_{18}$　２０～４０μｍ；１２０　Ａ　Ｓｏｌｖｅｎｔ　ｆｏｒ　ｓａｍｐｌｅ　ｄｉｓｓｏｌｕｔｉｏｎ　ａｂｏｕｔ　４．１０ｇｒａｍｓ　ｏｆ　ｓａｍｐｌｅ　ｄｉｓｓｏｌｖｅｄ　ｉｎ　４５ｍＬ　ｏｆ　メタノール；流速２００ｍＬ／分；移動相ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ；勾配Ｂ％５～３５％３０分；３５％１０分Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ　Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｉｓｏｌｅｒａ　Ｏｎｅ）によって再精製した。溶出物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、７．０４ｍｍｏｌ、８１．１０％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３５２．２

【０５６４】

段階２．１－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン（４）の合成

ジオキサン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を真空濃縮し、１－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピ

ペラジン（５２１ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２５２．４

【０５６５】

段階３．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＤＭＳＯ（６ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（４００ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（４３９．６０ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、６０４．６８μＬ）および１－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン（５００．０２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８０％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、黄色の固体が沈殿した。固体をろ過し、集めた。ろ過ケーキを真空乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５６０ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、７４．６８％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０８．２

【０５６６】

段階４．４－（４－（２－（４－アミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

CF_3CH_2OH（１２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（２－（４－ニトロフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４００ｍｇ、７８８．１９μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１００ｍｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９４％）を確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（２０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（２－（４－アミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３００ｍｇ、６２８．２６μｍｏｌ、７９．７１％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７８．２

【０５６７】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１４１）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７１．８９ｍｇ、１８９．０７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６６．６５ｍｇ、５１５．６６μｍｏｌ、８９．８２μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（４－（２－（４－アミノフェノキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９８．４９ｍｇ、粗製）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（Ｆ

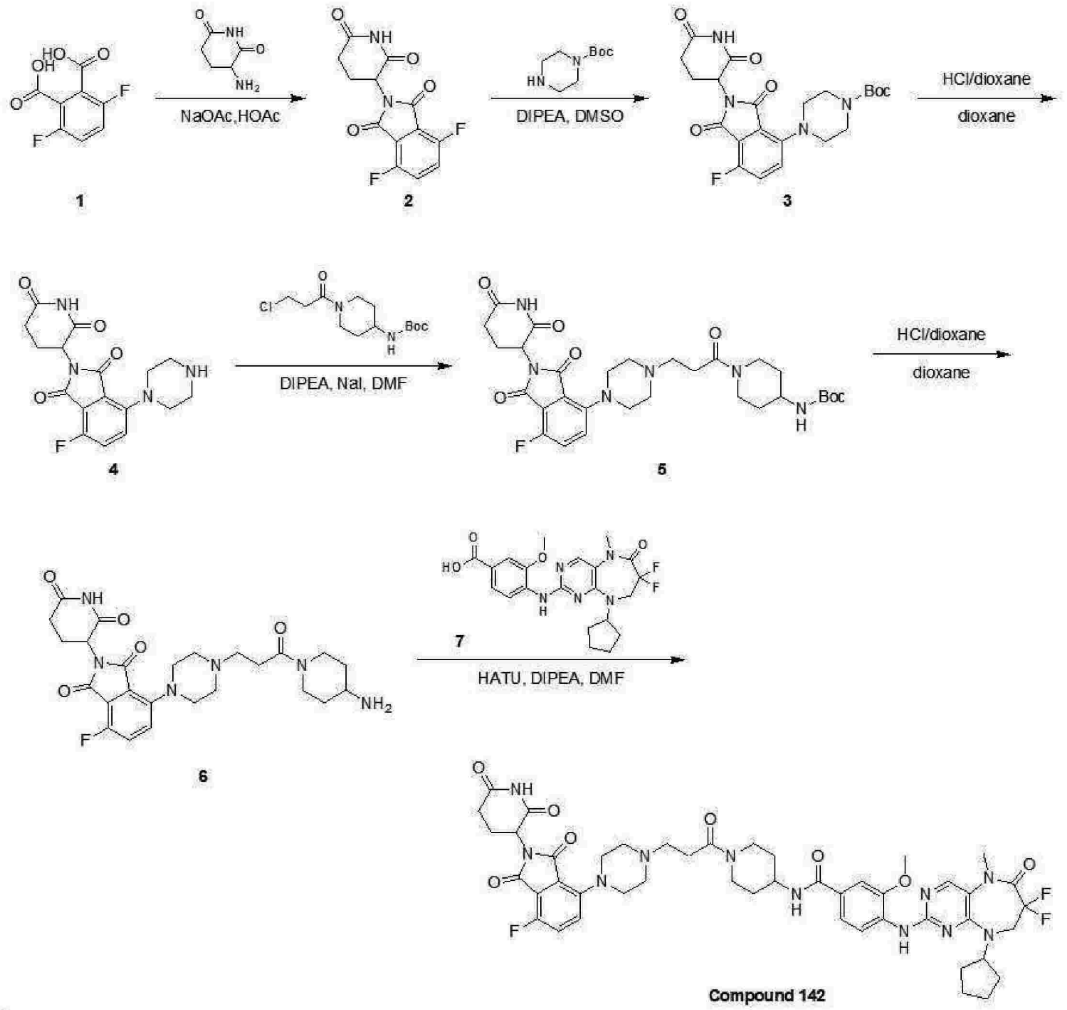
Ａ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（６６．４ｍｇ、７１．７９μｍｏｌ、４１．７７％収率、９５．９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２５．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、１０．０１（ｓ、１Ｈ）、８．３７－８．２６（ｍ、２Ｈ）、８．０９（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．６３（ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝５．８、７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．１８－４．０３（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３４－３．３３（ｍ、３Ｈ）、３．３１－３．３０（ｍ、４Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．７８（ｔ、Ｊ＝５．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．７２－２．６８（ｍ、４Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９４（ｍ、３Ｈ）、１．８０－１．７０（ｍ、２Ｈ）、１．６９－１．５７（ｍ、４Ｈ）。

【０５６８】

実施例１４２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４２）の合成

【化１４９】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４，７－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

酢酸（５０ｍＬ）中の３，６－ジフルオログルタル酸（２ｇ、９．９０ｍｍｏｌ）、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（２．１２ｇ、１２．８６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＮａＯＡｃ（２．４４ｇ、２９．６９ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過ケーキを集めて乾燥し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４，７－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２．３ｇ、７．８２ｍｍｏｌ、７９．００％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２９５．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１７（ｓ、１Ｈ）、７．８３（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ、１Ｈ）、２．５０－２．４３（ｍ、１Ｈ）、２．１３－２．００（ｍ、１Ｈ）。

【０５６９】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４，７－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、３．４０ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（６９６．３６ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）溶

液にＤＩＰＥＡ（８７８．５８ｍｇ、６．８０ｍｍｏｌ、１．１８ｍＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をＭＢＴＥ（２０ｍＬ）で粉砕し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．０３ｍｍｏｌ、８９．１３％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６１．２

【０５７０】

段階３．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－７－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成　ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．２６ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－７－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．３ｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６１．２

【０５７１】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロ－７－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５ｇ、１．２６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロプロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．１０ｇ、３．７８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４８８．５７ｍｇ、３．７８ｍｍｏｌ、６５８．４５μＬ）およびＮａＩ（１８．８９ｍｇ、１２６．０１μｍｏｌ）を添加し、混合物を７０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４０％）を確認した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２６０ｍｇ、３７２．２４μｍｏｌ、２９．５４％収率、８８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６１５．４

【０５７２】

段階５．４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２６０ｍｇ、４２３．００μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２３０ｍｇ、４１７．４２μｍｏｌ、９８．６８％収率、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ

）$^{+}$＝５１５．２

【０５７３】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４２）の合成

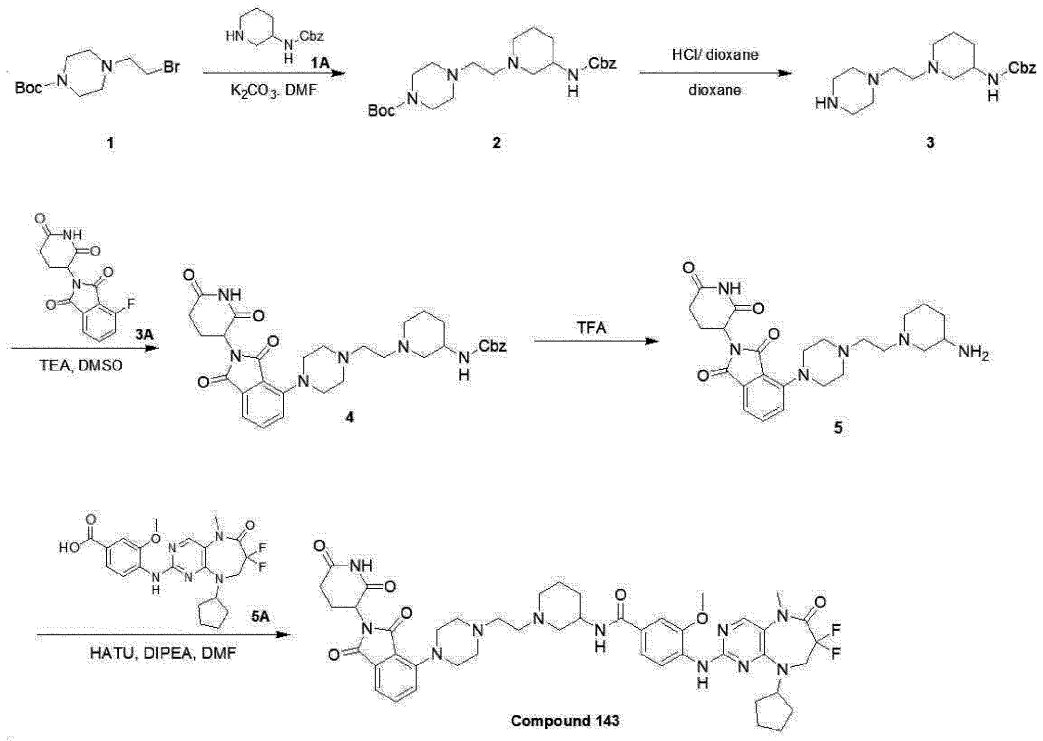
ＤＭＦ（２．５ｍＬ）中の４－（４－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１１０ｍｇ、１９９．６３μｍｏｌ、ＨＣｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８９．３２ｍｇ、１９９．６３μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８３．５０ｍｇ、２１９．６０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７．４０ｍｇ、５９８．９０μｍｏｌ、１０４．３２μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が消費されたことと所望の質量を確認した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（６ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８　１５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３１％～６１％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－７－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（２３．８ｍｇ、２３．９０μｍｏｌ、１１．９７％収率、９４．８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９４４．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１９－８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．６２－７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．５１－７．４７（ｍ、２Ｈ）、７．４１（ｄｄ、Ｊ＝３．８、９．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．３６（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９５（ｍ、４Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２４－３．１３（ｍ、４Ｈ）、２．８９－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．５４（ｍ、１２Ｈ）、２．０８－１．７７（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．６１－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．５１－１．３４（ｍ、２Ｈ）。

【０５７４】

実施例１４３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４３）の合成

【化１５０】



化合物１４３は、実施例５３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

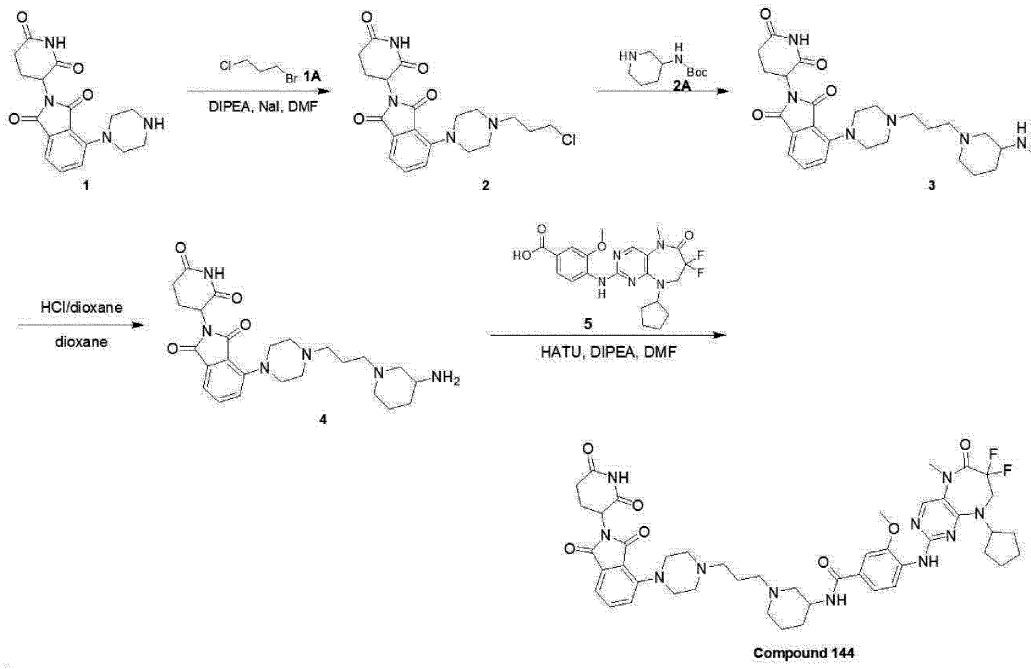
【０５７５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９８．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．７５－７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．５７－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｄｄ、Ｊ＝７．８、１１．６　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、４Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．２８（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．９６－２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．６６－２．５６（ｍ、５Ｈ）、２．５２－２．４８（ｍ、５Ｈ）、２．０９－１．８６（ｍ、５Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、１Ｈ）、１．７７－１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．４５（ｍ、５Ｈ）、１．４４－１．３１（ｍ、１Ｈ）。

【０５７６】

実施例１４４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）プロピル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４４）の合成

【化１５１】



化合物１４４は、実施例６０にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

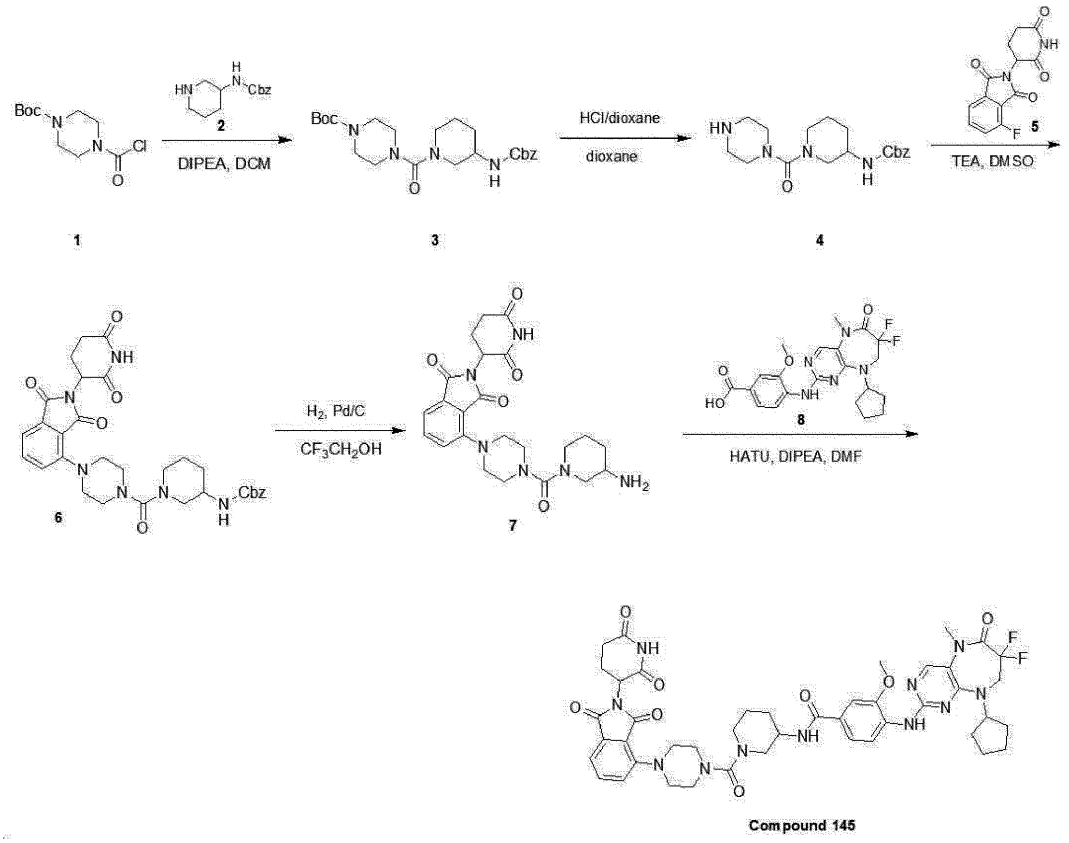
【０５７７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．１８（ｍ、２Ｈ）、８．０４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．４０－７．２３（ｍ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．６７（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８－３．８５（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．３１－３．２７（ｍ、４Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．８０－２．７６（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５２（ｍ、６Ｈ）、２．３９－２．３０（ｍ、４Ｈ）、２．０７－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．９０－１．７７（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．６０（ｍ、３Ｈ）、１．６６－１．４６（ｍ、７Ｈ）、１．３５－１．２５（ｍ、１Ｈ）。

【０５７８】

実施例１４５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４５）の合成

【化１５２】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のベンジルピペリジン－３－イルカルバメート（１００ｍｇ、４２６．８２μｍｏｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル４－（クロロカルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、４０２．０８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１５５．９０ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ、２１０．１１μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をH_2O（２ｍＬ）で希釈し、有機相を分離し、水層を酢酸エチル（２ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２０～６０％酢酸エチル／石油エーテル@４０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、３１８．９０μｍｏｌ、７９．３１％収率、８９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４７．０

【０５７９】

段階２．ベンジル（１－（ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（４）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、３５８．３１μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル（１－（ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３４７．０

【０５８０】

段階３．ベンジル（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のベンジル（１－（ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、３４６．４０μｍｏｌ）溶液に２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（９５．６８ｍｇ、３４６．４０μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１０５．１５ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１４４．６４μＬ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４１％）を確認した。反応混合物を塩水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；１０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液１０～６０％酢酸エチル／石油エーテル@４０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１５０ｍｇ、２４３．９３μｍｏｌ、７０．４２％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６０３．０

【０５８１】

段階４．４－（４－（３－アミノピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のベンジル（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１６５．９４μｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２０ｍｇ、１０％純度）の混合物を脱気し、H_2で３回パージし、生成された混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）気体下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を真空濃縮し、４－（４－（３－アミノピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４６９．０

【０５８２】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４５）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４７．７５ｍｇ、１０６．７２μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６０．８７ｍｇ、１６０．０８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４１．３８ｍｇ、３２０．１７μｍｏｌ、５５．７７μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。４－（４－（３－アミノピペリジン－１－カルボニル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、１０６．７２μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を塩水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）によって精製し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、８分）

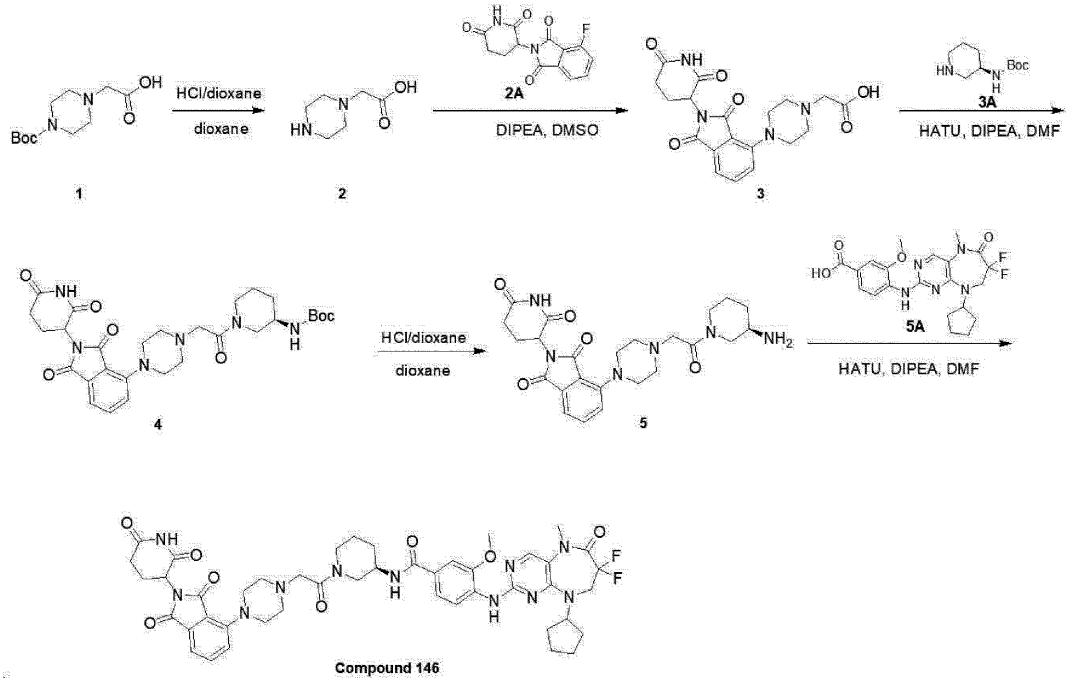
によって再精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－カルボニル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（３０．２ｍｇ、３１．２８μｍｏｌ、２９．３１％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９８．０

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２１（ｍ、３Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７６－７．６９（ｍ、１Ｈ）、７．５３～７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ、２Ｈ）、５．１６－５．０７（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７－３．８４（ｍ、４Ｈ）、３．７０－３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．５８－３．４９（ｍ、１Ｈ）、３．４３－３．３８（ｍ、４Ｈ）、３．３３－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９５－２．７７（ｍ、３Ｈ）、２．６４－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．０９－１．８８（ｍ、４Ｈ）、１．８１－１．５１（ｍ、９Ｈ）。

【０５８３】

実施例１４６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４６）の合成

【化１５３】



段階１．２－（ピペラジン－１－イル）酢酸（２）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中の２－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１ｇ、４．０９ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、２－（ピペラジン－１－イル）酢酸（６００ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ、９６．５８％収率、９５％純度、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。

【０５８４】

段階２．２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（３）の合成
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（ピペラジン－１－イル）酢酸（５００ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．３４ｇ、１０．４０ｍｍｏｌ、１．８１ｍＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（９５７．９６ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ）を添加し、８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１％～２５％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（１ｇ、２．５０ｍｍｏｌ、７２．０２％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４００．９
【０５８５】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）酢酸（３５０ｍｇ、８７４．１６μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（３９８．８６ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２２５．９６ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、３０４．５３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－ピペリジン－３－イルカルバメート（１７５．０７ｍｇ、８７４．１６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１２．９８ｍｇ、８７４．１６μｍｏｌ、１５２．２６μＬ）溶液を２５℃で一滴ずつ添加した。生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。反応混合物をろ過した。ろ過物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（４００ｍｇ、６８６．５２μｍｏｌ、７８．５４％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８３．１
【０５８６】
段階４．４－（４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成
ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）カルバメート（８０ｍｇ、１３７．３０μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、３４．３３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６６ｍｇ、１３６．７８μｍｏｌ、９９．６２％収率、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８３．３
【０５８７】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン

－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４６）の合成

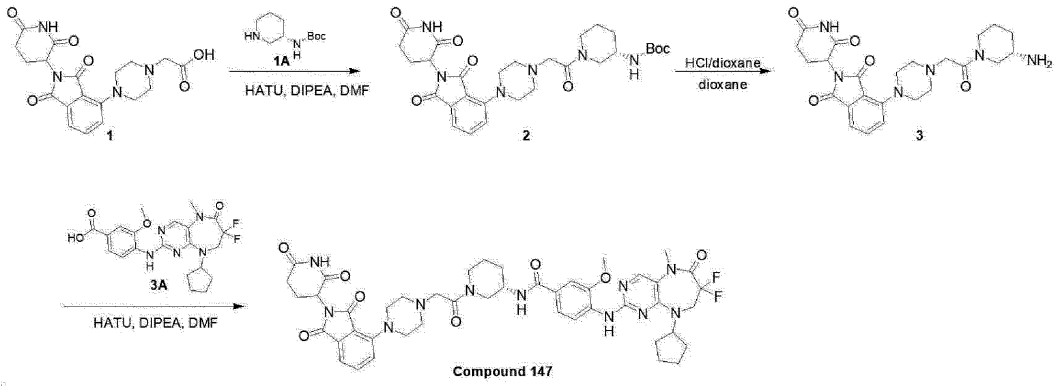
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６１．２０ｍｇ、１３６．７８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６２．４１ｍｇ、１６４．１３μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８８．３９ｍｇ、６８３．８９μｍｏｌ、１１９．１２μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の４－（４－（２－（（Ｒ）－３－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６６ｍｇ、１３６．７８μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｒ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（２９ｍｇ、３０．２１μｍｏｌ、２２．０９％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１２．６

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１０．８２（ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２５（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．２４（ｍ、１Ｈ）、７．９３－７．８８（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７０－７．６４（ｍ、１Ｈ）、７．５１－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．３５－７．２８（ｍ、２Ｈ）、５．０９－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８０－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０８－３．９６（ｍ、４Ｈ）、３．９５（ｓ、３Ｈ）、３．４６－３．１４（ｍ、１２Ｈ）、２．９２－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．７０－２．６１（ｍ、６Ｈ）、２．１０－２．０３（ｍ、１Ｈ）、２．００－２．９３（ｍ、３Ｈ）、１．８４－１．７７（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６７－１．５６（ｍ、６Ｈ）。

【０５８８】

実施例１４７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－３－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４７）の合成

【化１５４】



化合物１４７は、実施例１４６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

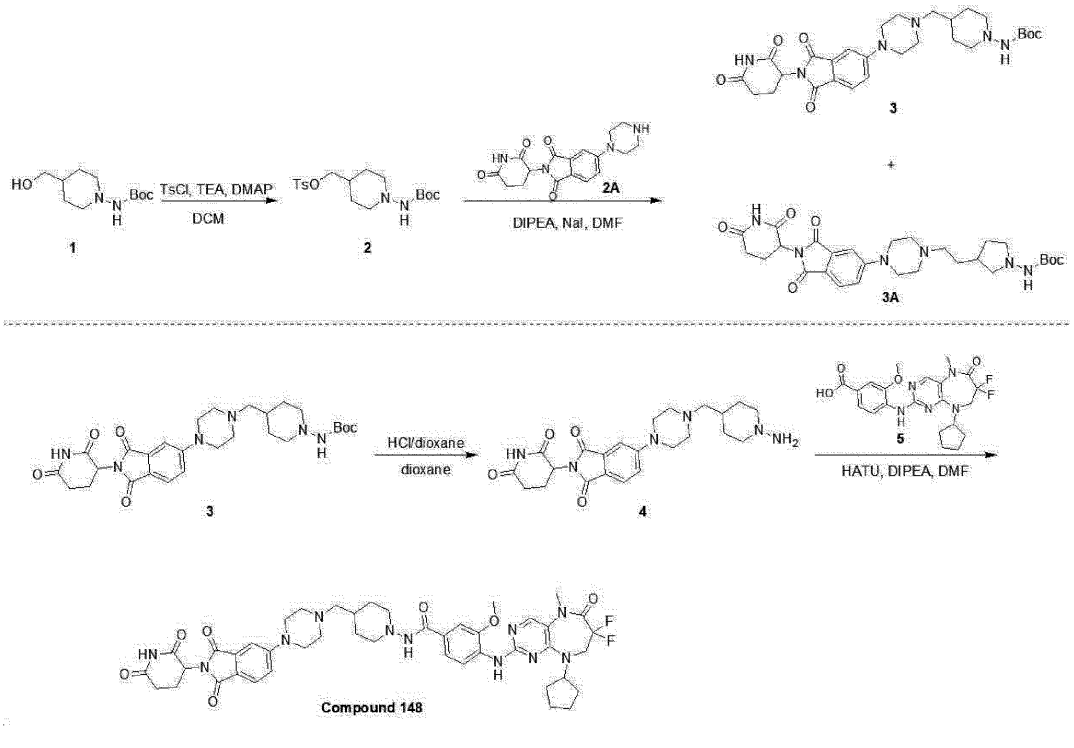
【０５８９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１２．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９８－１０．６９（ｍ、１Ｈ）、８．４４－８．１５（ｍ、２Ｈ）、８．０２－７．８３（ｍ、２Ｈ）、７．７２－７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．５６－７．４５（ｍ、２Ｈ）、７．４１－７．２０（ｍ、２Ｈ）、５．１６－４．９８（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．２２－３．９８（ｍ、４Ｈ）、３．９８－３．９２（ｍ、３Ｈ）、３．５３－３．２０（ｍ、１２Ｈ）、２．９２－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．７２－２．６３（ｍ、６Ｈ）、２．１０－１．９２（ｍ、４Ｈ）、１．８７－１．５４（ｍ、９Ｈ）。

【０５９０】

実施例１４８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４８）の合成

【化１５５】



段階１．（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（２）の合成
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（２．５ｇ、１０．８６ｍｍｏｌ）溶液に４－メチルベンゼンスルホニルクロリド（３．１０ｇ、１６．２８ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３．３０ｇ、３２．５７ｍｍｏｌ、４．５３ｍＬ）およびＤＭＡＰ（１３２．６２ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認し、混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～８０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠２０ｍＬ／分）によって精製し、（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．２６ｇ、２．９５ｍｍｏｌ、２７．１７％収率、９０％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３８５．２
【０５９１】
段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（３）およびｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）カルバメート（３Ａ）の合成
ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（５００ｍｇ、１．３０ｍｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５３４．２４ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（５０４．２１ｍｇ、３．９０ｍｍｏｌ、６７９．５３μＬ）およびＮａＩ（３８．９９ｍｇ、２６０．０９μｍｏｌ）を添加し、混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を水（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１０％メタノール／ＤＣＭ　勾配＠２０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２１２．０３μｍｏｌ、１６．３０％収率、９８％純度）を黄色の固体として得て、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）カルバメート（２４０ｍｇ、３８９．４４μｍｏｌ、２９．９５％収率、９０％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５５５．１
【０５９２】
段階３．５－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成
ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、２１６．３６μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５４．０９μＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認した。混合物を真空濃縮し、５－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イ

ル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５５．２

【０５９３】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４８）の合成

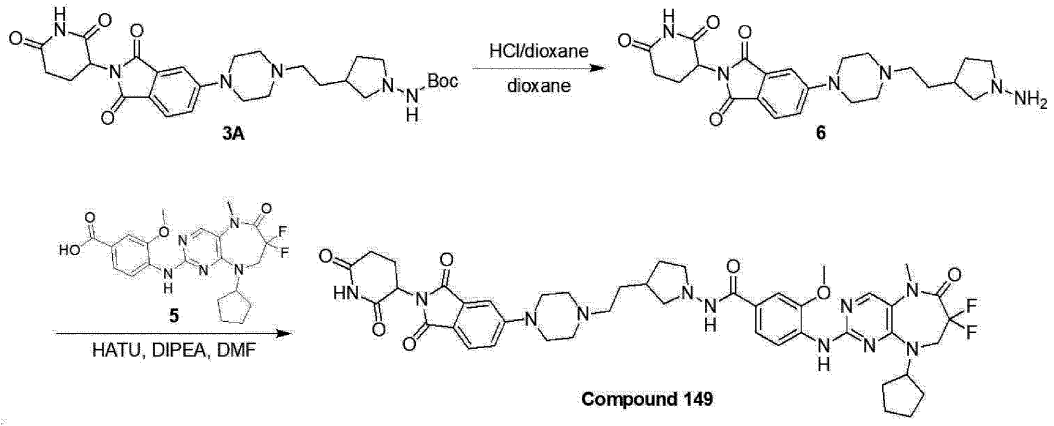
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１４．７２ｍｇ、３０１．７２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７．９９ｍｇ、６０３．４４μｍｏｌ、１０５．１１μＬ）を添加した後、５－（４－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９８．７６ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１５．８ｍｇ、１７．１４μｍｏｌ、８．５２％収率、９５．９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８４．４

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、９．３２（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．４４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３４（ｓ、１Ｈ）、７．２６（ｄ、Ｊ＝７．０９ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝１２．７８、５．４４ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４．０６ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．４５（ｓ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．０３（ｄ、Ｊ＝９．６６ Ｈｚ、２Ｈ）、２．９２－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７９（ｔ、Ｊ＝１０．３３ Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．５７－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．２２（ｄ、Ｊ＝６．４８ Ｈｚ、２Ｈ）、２．０７－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．９５（ｓ、２Ｈ）、１．８３－１．６８（ｍ、４Ｈ）、１．５９（ｄ、Ｊ＝１．１０ Ｈｚ、５Ｈ）、１．３２－１．２０（ｍ、２Ｈ）。

【０５９４】

実施例１４９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４９）の合成

【化１５６】



段階１．５－（４－（２－（１－アミノピロリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）カルバメート（２４０．００ｍｇ、４３２．７２μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０８．１８μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピークを確認し、混合物を真空濃縮し、５－（４－（２－（１－アミノピロリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５５．０

【０５９５】

段階２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１４９）の合成

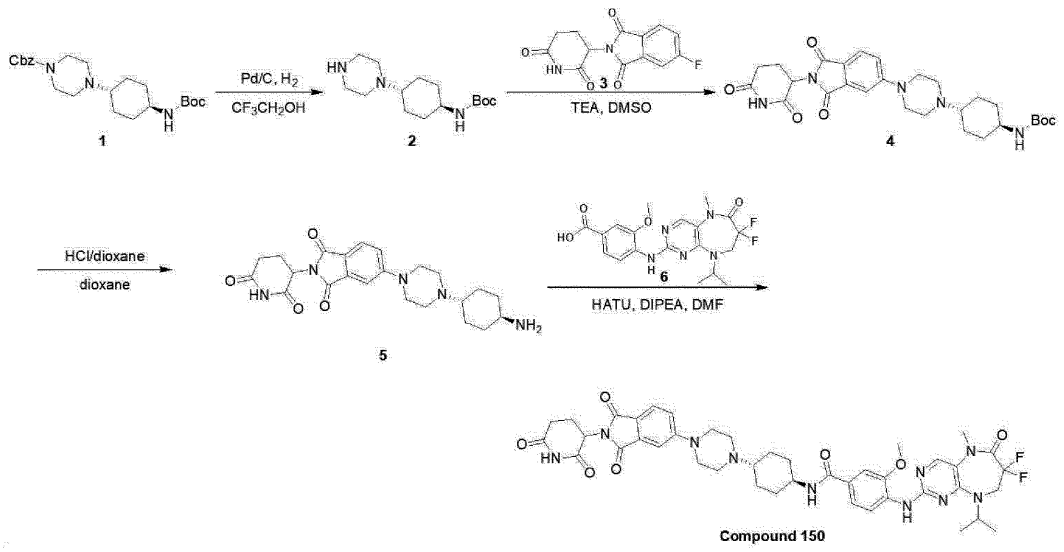
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１４．７２ｍｇ、３０１．７２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７７．９９ｍｇ、６０３．４４μｍｏｌ、１０５．１１μＬ）を添加した後、５－（４－（２－（１－アミノピロリジン－３－イル）エチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９８．７６ｍｇ、２０１．１５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、反応混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３０％～５０％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３８％～６８％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エ

チル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（２０．４ｍｇ、２２．３２μｍｏｌ、１１．０９％収率、９６．７％純度）を黄色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８４．０
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、９．４０（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｄ、Ｊ＝８．３８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０－７．３６（ｍ、３Ｈ）、７．３１（ｄ、Ｊ＝８．２５ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝１２．８２、５．３２ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｔ、Ｊ＝７．８２ Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１３．９５ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３７－３．３５（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１９－２．９９（ｍ、４Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７７－２．６７（ｍ、２Ｈ）、２．６５－２．５２（ｍ、５Ｈ）、２．３６－２．２２（ｍ、Ｊ＝１４．５７、７．２２ Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７－１．８９（ｍ、４Ｈ）、１．７８－１．３９（ｍ、９Ｈ）。

【０５９６】

実施例１５０．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５０）の合成

【化１５７】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２）の合成

ＣＦ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ（６ｍＬ）中のベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、７１８．４９μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（０．１ｇ、１０％純度）をＮ$_{2}$気体下で添加した。懸濁液を脱気し、Ｈ$_{2}$で３回パージした。混合物を２０℃でＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をＣＦ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ（３０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（１７０ｍｇ、５９９．８４μｍｏｌ、８３．４９％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８４．５

【０５９７】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－

イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（４）の合成
ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１５０ｍｇ、５４３．０５μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（１６４．８５ｍｇ、１．６３ｍｍｏｌ、２２６．７６μＬ）およびｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（１６９．２９ｍｇ、５９７．３５μｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７７％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２７２ｍｇ、４９９．０２μｍｏｌ、９１．８９％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５４０．３
【０５９８】
段階３．５－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（５）の合成
ジオキサン（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２７２ｍｇ、５０４．０６μｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７２％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、５－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（２４０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４０．４
【０５９９】
段階４．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５０）の合成
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１４２．３８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（５９．５５ｍｇ、１５６．６２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３６．８０ｍｇ、２８４．７７μｍｏｌ、４９．６０μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の５－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（トランス）（８１．３２ｍｇ、１７０．８６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびＤＩＰＥＡ（３６．８０ｍｇ、２８４．７７μｍｏｌ、４９．６０μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６１％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１１％～５０％、１３分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（

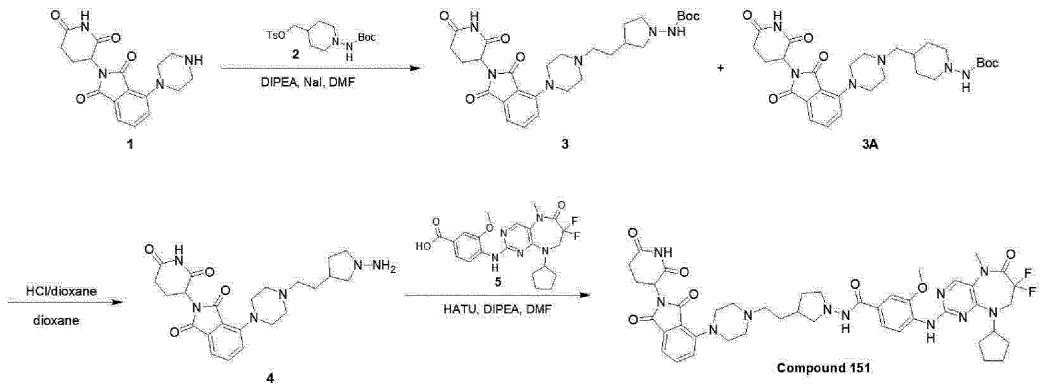
（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（７２．８ｍｇ、７９．４４μｍｏｌ、５５．７９％収率、９７％純度、ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４３．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、９．５８－９．３３（ｍ、１Ｈ）、８．３１（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１８－８．１２（ｍ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．９　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｔｄ、Ｊ＝６．７、１３．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０－４．１６（ｍ、２Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．７６（ｍ、１Ｈ）、３．７０－３．５４（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２７－３．１７（ｍ、４Ｈ）、２．９５－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．２２－２．０９（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．７１－１．５５（ｍ、２Ｈ）、１．４９－１．３７（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６００】

実施例１５１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５１）の合成

【化１５８】



化合物１５１は、実施例１４９にて記載された方法と同様にＦスキームに記載された方法に従って合成された。

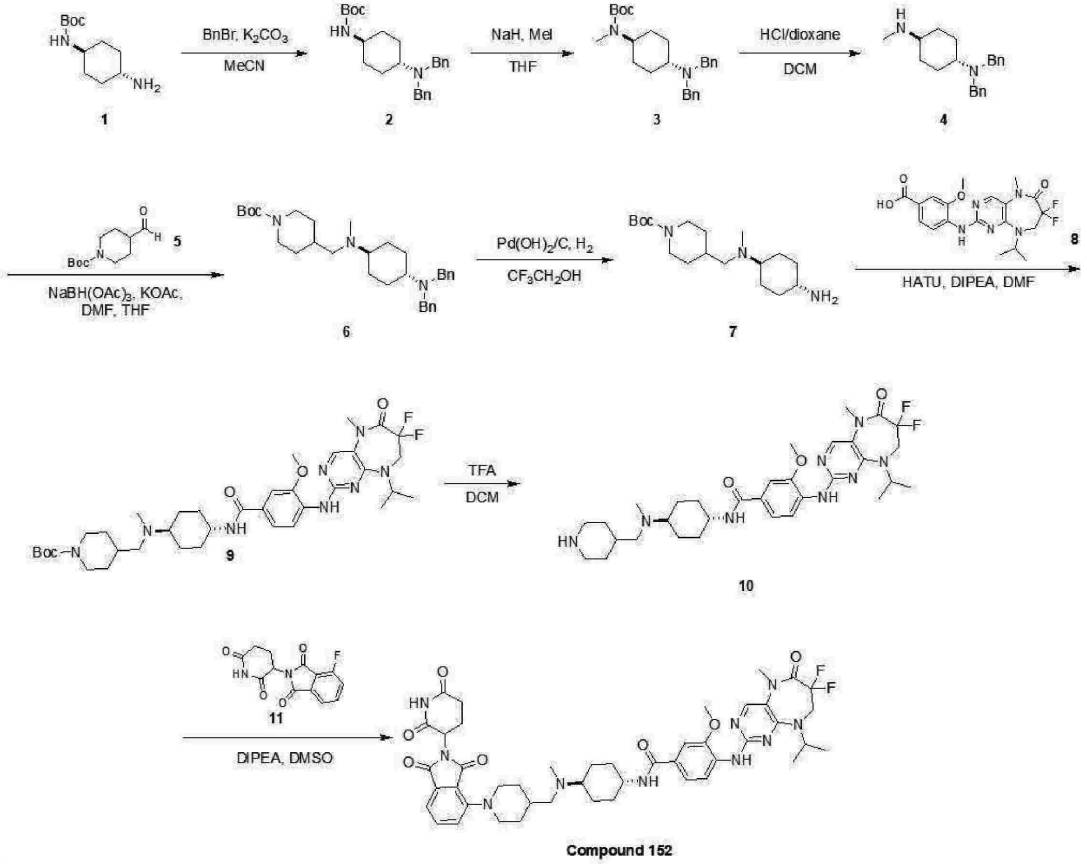
【０６０１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８４．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．４８（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０９－８．０３（ｍ、２Ｈ）、７．７６（ｓ、１Ｈ）、７．６５－７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．２４－７．２２（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．８４（ｍ、１Ｈ）、５．０１－４．９４（ｍ、１Ｈ）、４．８７－４．７９（ｍ、１Ｈ）、３．９９（ｓ、３Ｈ）、３．９０（ｔ、Ｊ＝１３．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．３９－３．３４（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．２４（ｍ、１Ｈ）、３．０６－２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．８３－２．６３（ｍ、７Ｈ）、２．５１－２．３２（ｍ、３Ｈ）、２．２１－２．０３（ｍ、５Ｈ）、１．８４－１．６３（ｍ、８Ｈ）。

【０６０２】

実施例１５２．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５２）の合成

【化１５９】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２）の合成

ＭｅＣＮ（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）カルバメート（トランス）（２５．２ｇ、１１７．５９ｍｍｏｌ）溶液にK_2CO_3（６５．０１ｇ、４７０．３６ｍｍｏｌ）およびＢｎＢｒ（４２．６４ｇ、２４９．２９ｍｍｏｌ、２９．６１ｍＬ）を添加し、混合物を６０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により出発物質が完全に消費されたことと低い極性の一つの新たな主要なスポットが検出されたことを確認した。反応混合物を０℃でH_2O（５００ｍＬ）で希釈し、０℃で酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を石油エーテル（８０ｍＬ）で１０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキを石油エーテル（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（４４．０６ｇ、１１１．６７ｍｍｏｌ、９４．９７％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９５．２

【０６０３】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（３）の合成

ＴＨＦ（４００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）カルバメート（トランス）（４４．０６ｇ、１１１．６７ｍｍｏｌ）溶液にＮａＨ（６．７０ｇ、１６７．５１ｍｍｏｌ、６０％純度）を５℃でN_2気体下でゆっくりと添加し、懸濁液を５℃で３０分間撹拌した後、ＭｅＩ（１９．０２ｇ、１３４．０１ｍｍｏｌ、８．３４ｍＬ）を５℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を１５℃で２．５時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により出発物質が完全に消費されたことと低い極性の一つの新たな主要なスポットが検出されたことを確認した。混合物を氷水（３００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、混合物にＨＣｌ（１Ｍ）を０℃でゆっくりと添加し、ｐＨ＝８～９に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（４００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５００ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（４８．５ｇ）を明るい褐色の固体として得て、これを直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４０９．２

【０６０４】

段階３．（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（４）の合成

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）カルバメート（トランス）（４８．５ｇ、１１８．７１ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１４８．３５ｍＬ）を添加し、混合物を１５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（９９％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（６０ｍＬ）により１０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（４０ｍＬ）で洗浄した。ろ過ケーキを集めて、真空乾燥し、（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（４３．８ｇ、２ＨＣｌ塩）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０９．２

【０６０５】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（６）の合成

ＤＭＦ（３０ｍＬ）およびＴＨＦ（１５０ｍＬ）中の（１ｒ，４ｒ）－Ｎ１，Ｎ１－ジベンジル－Ｎ４－メチルシクロヘキサン－１，４－ジアミン（トランス）（６ｇ、１５．７３ｍｍｏｌ、２ＨＣｌ塩）およびＫＯＡｃ（３．８６ｇ、３９．３３ｍｍｏｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル４－ホルミルピペリジン－１－カルボキシレート（３．３６ｇ、１５．７３ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で３０分間撹拌した後　$NaBH(OAc)_3$（６．６７ｇ、３１．４６ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９６％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、ほとんどの溶媒を除去し、残渣をH_2O（３００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（８．３ｇ）を黄白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５０６．３

【０６０６】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（７）の合成

CF_3CH_2OH（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（８．３ｇ、１６．４１ｍｍｏｌ）溶液に$Pd(OH)_2$／Ｃ（１ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加し、混合物を脱気し、H_2で３回パージし、懸濁液を１５℃でH_2（１５ｐｓｉ）気体下、２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発

物質が完全に消費されたことと４４％のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（ベンジルアミノ）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレートが残っていることを確認し、反応混合物を１５℃でH_2（１５ｐｓｉ）気体下、３２時間さらに撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が消費されたことを確認した。混合物をろ過し、ろ過ケーキをCF_3CH_2OH（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過物を真空濃縮した。残渣をＭＴＢＥ（２０ｍＬ）により２０分間粉砕し、懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをＭＴＢＥ（２０ｍＬ）で洗浄した後、ろ過ケーキを真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（３．４５ｇ、１０．６０ｍｍｏｌ、６４．５８％収率）をピンク色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２６．２

【０６０７】

段階６．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（９）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５００ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（５８６．５０ｍｇ、１．５４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３０６．７０ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ、４１３．３４μＬ）を添加し、混合物を１５℃で１５分間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（３８６．２０ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（８０％）を確認した。残渣をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１００％酢酸エチル　ｔｏ　１０％ＤＣＭ／メタノール勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（４２０ｍｇ、５７６．２３μｍｏｌ、４８．５６％収率）を褐色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝７２９．３

【０６０８】

段階７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（トランス）（１０）の合成

ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）メチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（トランス）（１６０ｍｇ、２１９．５２μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（２５０．３０ｍｇ、２．２０ｍｍｏｌ、１６２．５３μＬ）を添加し、混合物を１５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８３％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（１

ｒ，４ｒ）－４－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（トランス）（１７０ｍｇ、ＴＦＡ塩）を褐色の粘性物質として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６２９．４

【０６０９】

段階８．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５２）の合成

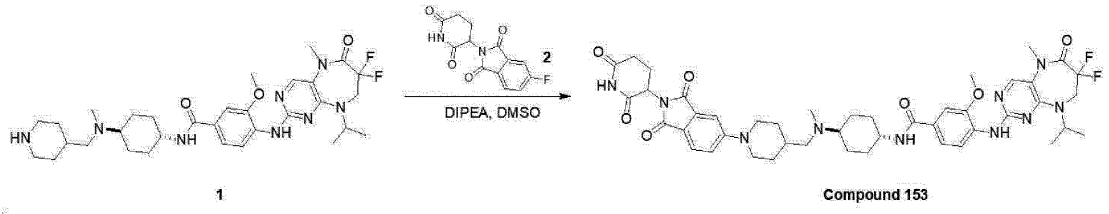
ＤＭＳＯ（１．５ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メチル（ピペリジン－４－イルメチル）アミノ）シクロヘキシル）ベンズアミド（トランス）（８５ｍｇ、１１４．４４μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４１．０９ｍｇ、１４８．７７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１４７．９０ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ、１９９．３３μＬ）の混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（７５％）を確認した。混合物にCH_3COOHを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、２分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（２０．２ｍｇ、２１．６８μｍｏｌ、１８．９５％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８５．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．２５（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７３－７．６１（ｍ、１Ｈ）、７．５６－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．３２（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１５－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．９５－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．６１（ｍ、３Ｈ）、３．２９（ｓ、３Ｈ）、２．８７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、３Ｈ）、２．６４－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．３４－２．２５（ｍ、３Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８６－１．７２（ｍ、４Ｈ）、１．６６－１．５５（ｍ、１Ｈ）、１．３６（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．２９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６１０】

実施例１５３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペリジン－４－イル）メチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５３）の合成

【化１６０】



化合物１５３は、実施例１５２にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

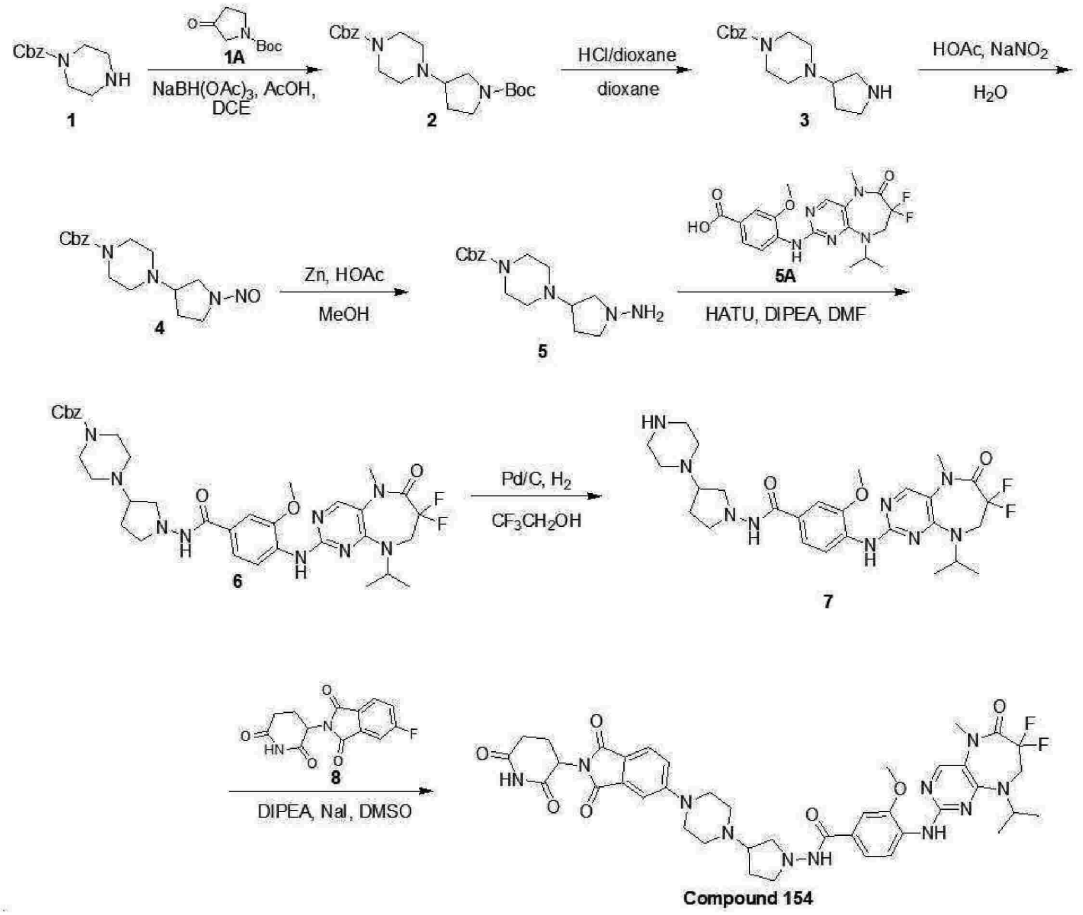
【０６１１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８５．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．３５－８．２６（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｓ、１Ｈ）、８．１０－７．９９（ｍ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．６５（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３０（ｓ、１Ｈ）、７．２６－７．１７（ｍ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５－４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．１５－３．９７（ｍ、４Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７９－３．６３（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９７（ｔ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９２－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．３３－２．２８（ｍ、１Ｈ）、２．２４（ｄ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８３（ｍ、２Ｈ）、１．８５－１．６２（ｍ、５Ｈ）、１．４０－１．３０（ｍ、４Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）、１．１９－１．０６（ｍ、２Ｈ）。

【０６１２】

実施例１５４．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５４）の合成

【化１６１】



段階１．ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＥ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２６．９９ｍｍｏｌ）およびベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（５．９５ｇ、２６．９９ｍｍｏｌ、５．２２ｍＬ）溶液に酢酸（１６２．１１ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、１５４．３９μＬ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１７．１６ｇ、８０．９８ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を真空濃縮し、ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得て、直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９０．３

【０６１３】

段階２．ベンジル４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９ｇ、２３．１１ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、８ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物をろ過した。ろ過ケーキを真空乾燥し、ベンジル４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６．３ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９０．１

【０６１４】

段階３．ベンジル４－（１－ニトロソピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４）の合成

H_2O（５０ｍＬ）中のベンジル４－（ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６．３ｇ、１９．３４ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液に酢酸（５６．７０ｇ、９４４．１８ｍｍｏｌ、５４．００ｍＬ）および$NaNO_2$（１．３３ｇ、１９．３４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認し、混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、炭酸水素ナトリウムでｐＨ＝７～８に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）を抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、ろ過物を真空濃縮し、ベンジル４－（１－ニトロソピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．８ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１９．１

【０６１５】

段階４．ベンジル４－（１－アミノピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５）の合成

メタノール（１０ｍＬ）中のベンジル４－（１－ニトロソピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、２．８３ｍｍｏｌ）溶液にＺｎ（１．１１ｇ、１６．９６ｍｍｏｌ）および酢酸（９．４５ｇ、１５７．３６ｍｍｏｌ、９．００ｍＬ）を－１０℃で添加し、懸濁液を１５℃まで昇温し、１５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮し、ベンジル４－（１－アミノピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、粗製）を褐色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０５．１

【０６１６】

段階５．ベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３２０ｍｇ、７５９．３８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（４３３．１１ｍｇ、１．１４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２９４．４３ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ、３９６．８１μＬ）を添加した後、ベンジル４－（１－アミノピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００．４９ｍｇ、９８７．１９μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の生成物が検出されたことを確認した。反応混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液１０％メタノール／ＤＣＭ勾配@２０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３８０ｍｇ、５０４．６８μｍｏｌ、６６．４６％収率、９４％純度）を褐色のパウダーとして得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝７０８．４

【０６１７】

段階６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）ベンズアミド（７）の合成

CF_3CH_2OH（１２ｍＬ）中のベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベン

ズアミド）ピロリジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８０ｍｇ、３９５．６１μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（４１９．３５ｍｇ、３９５．６１μｍｏｌ、１０％純度）をN_2気体下で添加し、混合物を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）ベンズアミド（２５０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５７４．４

【０６１８】

段階７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５４）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）ベンズアミド（８０ｍｇ、１３９．４６μｍｏｌ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４６．２３ｍｇ、１６７．３５μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（５４．０７ｍｇ、４１８．３８μｍｏｌ、７２．８７μＬ）およびＮａＩ（４．１８ｍｇ、２７．８９μｍｏｌ）を添加し、混合物を９０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。混合物を水（３ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液４～１５％メタノール／酢酸エチル勾配@２０ｍＬ／分）で精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．６ｍｇ、８．９８μｍｏｌ、６．４４％収率、９８．０％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８３０．４

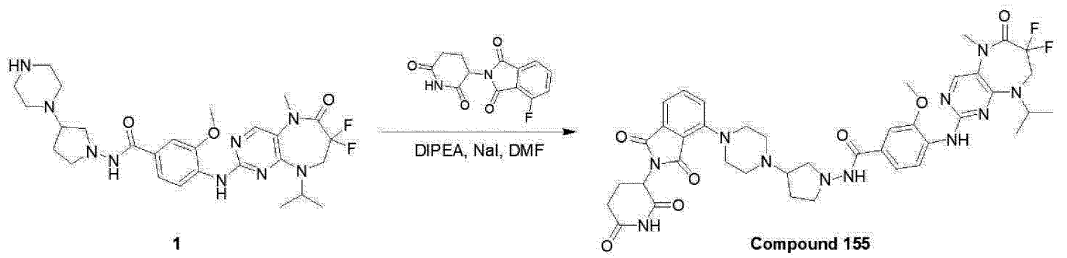
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、９．３７（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝８．５０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝８．５０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８－７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｓ、１Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝８．６３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝１２．８２、５．４４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２－４．８８（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１３．６３　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．５５－３．４６（ｍ、４Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．０９（ｍ、２Ｈ）、３．０９－２．９８（ｍ、３Ｈ）、２．９８－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６６－２．５４（ｍ、５Ｈ）、２．０７－１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７４（ｍ、１Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝６．７５　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６１９】

実施例１５５．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３

－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）ピロリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５５）の合成

【化１６２】



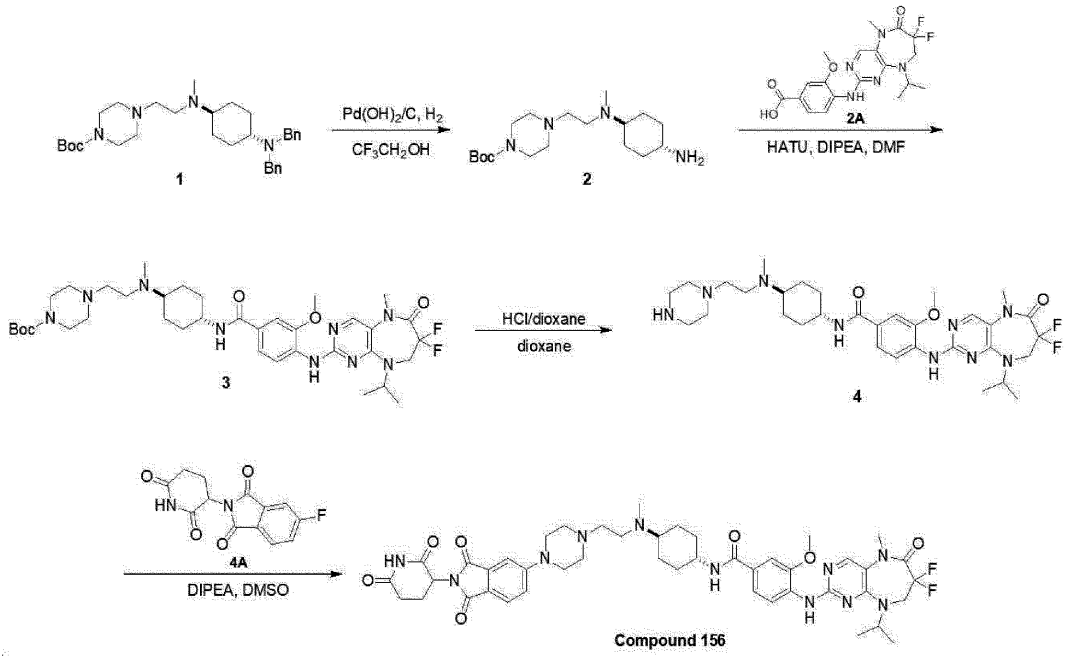
化合物１５５は、実施例１５４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。酢酸エチル

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８３０．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、９．３８（ｓ、１Ｈ）、８．３２（ｄ、Ｊ＝８．７５　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、７．８９（ｓ、１Ｈ）、７．７２（ｔ、Ｊ＝７．７５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９－７．４３（ｍ、２Ｈ）、７．４０－７．３２（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝１２．７６、５．３８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４－４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１３．５７　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．３２（ｍ、４Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．１０（ｍ、２Ｈ）、３．０９－２．９９（ｍ、３Ｈ）、２．９９－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７２－２．５７（ｍ、５Ｈ）、２．０８－１．９６（ｍ、２Ｈ）、１．８５－１．７３（ｍ、１Ｈ）、１．２５（ｄ、Ｊ＝６．７５　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６２０】

実施例１５６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）エチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１５６）の合成

【化１６３】



化合物１５６は、実施例１５２にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法

に従って合成された。

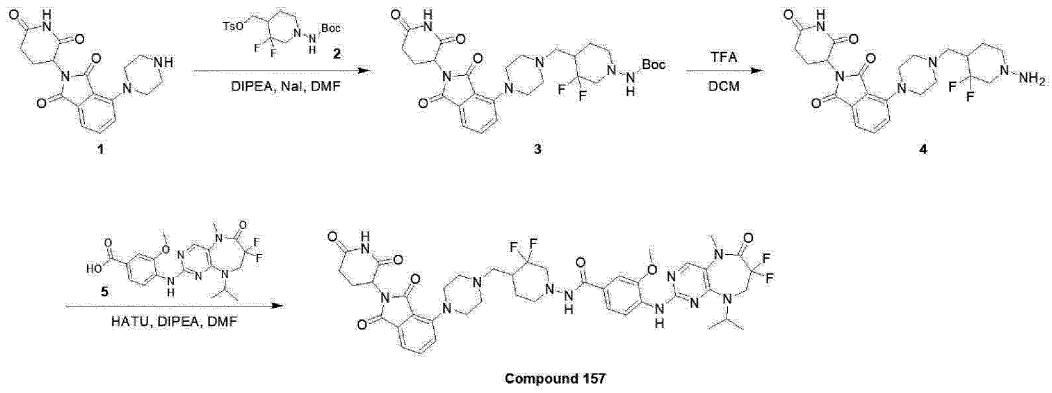
【０６２１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９００．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２８（ｍ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．０７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５３～７．４８（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｓ、１Ｈ）、７．２７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．８、１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４－４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．８　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７９－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．４７－３．４１（ｍ、４Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．５３－２．４３（ｍ、９Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、２Ｈ）、１．９６－１．８５（ｍ、３Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．４１－１．３４（ｍ、４Ｈ）、１．２８－１．２１（ｍ、６Ｈ）。

【０６２２】

実施例１５７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５７）の合成

【化１６４】



Compound 157

段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３００ｍｇ、７２２．４２μｍｏｌ、２ＨＣｌ）および（１－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（３５０ｍｇ、８３２．４０μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（３７３．４６ｍｇ、２．８９ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（２１．６６ｍｇ、１４４．４８μｍｏｌ）を２０℃で添加した。生成された混合物を６０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　シリカゲルカラム、酢酸エチル／石油エーテル＝２０～６０％、４０ｍＬ／分）によって精製し、粗生成物を得て、これを分取ＴＬＣ（ｐｕｒｅ酢酸エチル、Ｒｆ＝０．４）によりさらに精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）カルバメート（４０ｍｇ、６７．７３μｍｏｌ、９．３７％収率）を黄色

の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５９１．３

【０６２３】

段階２．４－（４－（（１－アミノ－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）カルバメート（３０ｍｇ）溶液にＴＦＡ（３．０８ｇ、２ｍＬ）を２０℃で添加した。生成された混合物を２０℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を濃縮し、４－（４－（（１－アミノ－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１５ｍｇ、粗製、２ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９１．２

【０６２４】

段階３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５７）の合成

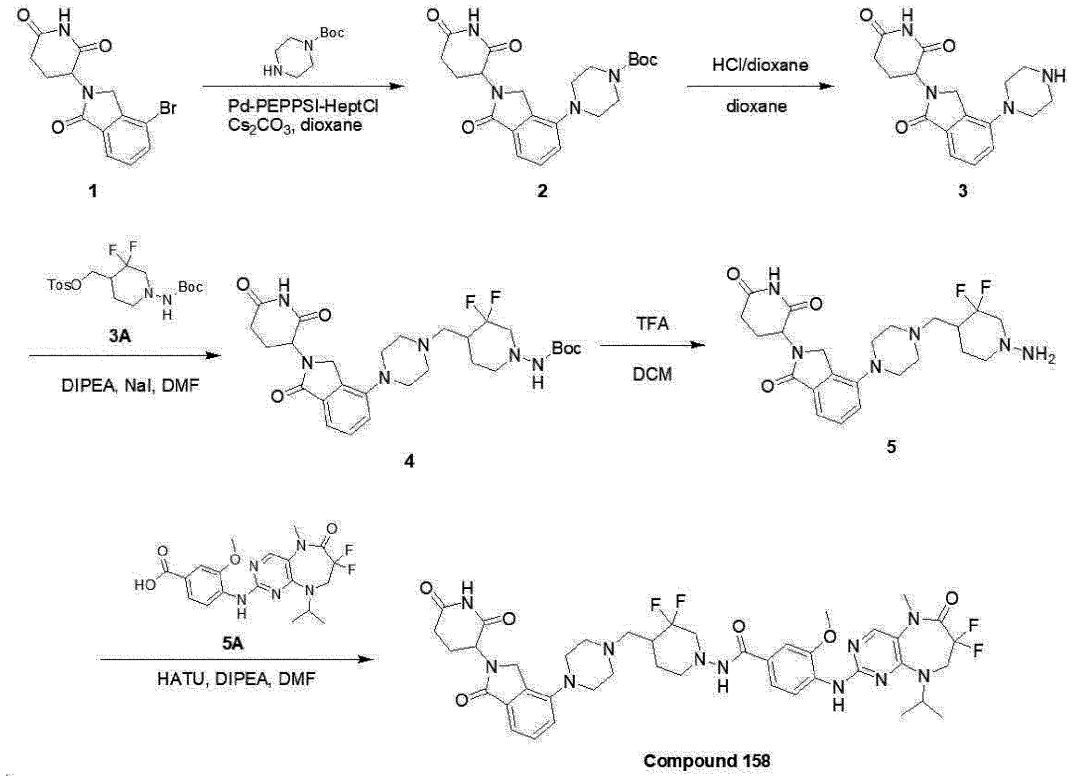
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２１．１１ｍｇ、５０．１０μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３５．９７ｍｇ、２７８．３４μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２１．１７ｍｇ、５５．６７μｍｏｌ）溶液に４－（４－（（１－アミノ－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４０ｍｇ、粗製、２ＴＦＡ）を２０℃で添加した。生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量を確認した。反応混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（５ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）によりさらに精製し、凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．１ｍｇ、７．３６μｍｏｌ、１３．２３％収率、９２．７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８９３．９

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ＝８．４８（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、８．０１（ｓ、１Ｈ）、７．７４（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、７．６４－７．５９（ｍ、１Ｈ）、７．４２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｓ、１Ｈ）、７．２６－７．２１（ｍ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３－４．９３（ｍ、２Ｈ）、３．９８（ｓ、３Ｈ）、３．８８（ｔ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．６９－３．５５（ｍ、１Ｈ）、３．５２－３．３３（ｍ、９Ｈ）、３．３０－３．２６（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．８４－２．７２（ｍ、４Ｈ）、２．７０－２．５９（ｍ、２Ｈ）、２．５７－２．４７（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．０２（ｍ、３Ｈ）、１．７５－１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．３３（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６２５】

実施例１５８．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５８）の合成

【化１６５】



化合物１５８は、実施例１５７にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０６２６】

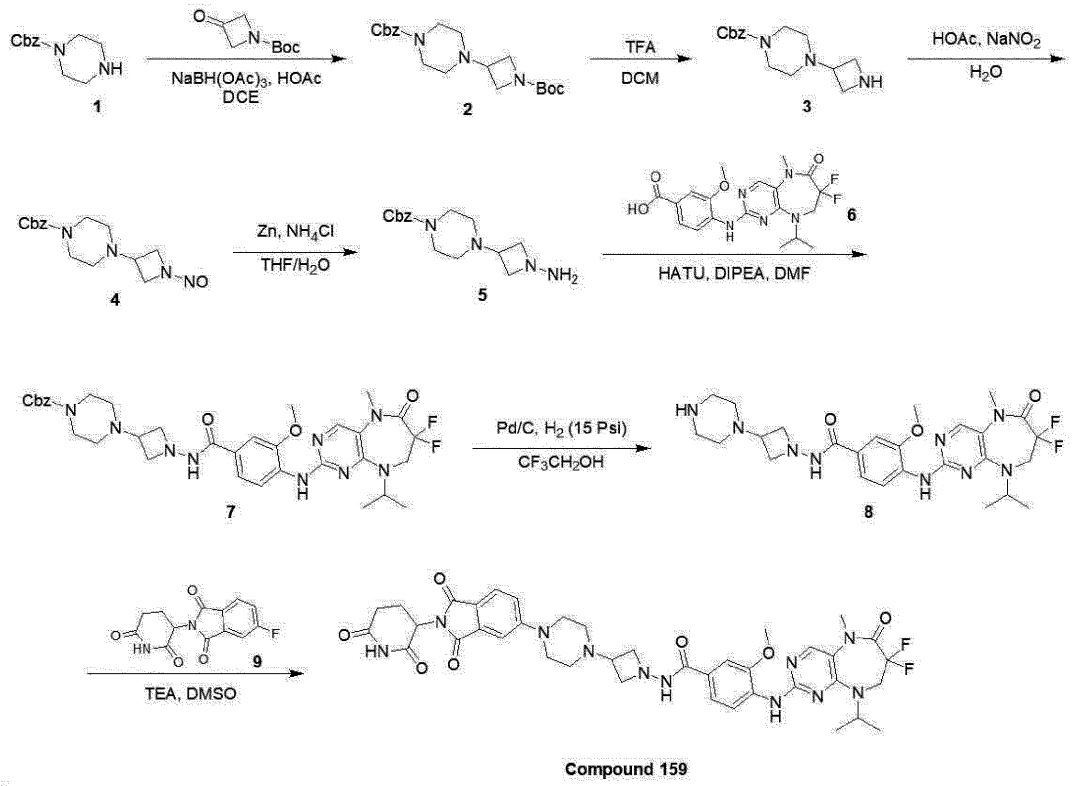
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８０．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ＝８．４８（ｄ、Ｊ＝８．４４　Ｈｚ、１　Ｈ）、８．０８－８．０２（ｍ、２　Ｈ）、７．７７－７．６９（ｍ、２　Ｈ）、７．５７（ｄ、Ｊ＝７．２１　Ｈｚ、１　Ｈ）、７．４５（ｔ、Ｊ＝７．７０　Ｈｚ、１　Ｈ）、７．３９（ｓ、１　Ｈ）、７．２５（ｓ、１　Ｈ）、７．１６（ｄ、Ｊ＝７．９５　Ｈｚ、１　Ｈ）、５．２６（ｄｄ、Ｊ＝１３．１４、５．０７　Ｈｚ、１　Ｈ）、５．０２－４．９３（ｍ、１　Ｈ）、４．５１－４．２７（ｍ、２　Ｈ）、３．９８（ｓ、３　Ｈ）、３．８８（ｔ、Ｊ＝１３．０８　Ｈｚ、２　Ｈ）、３．７３－３．５６（ｍ、１　Ｈ）、３．５３－３．３６（ｍ、５　Ｈ）、３．３３－３．２５（ｍ、１　Ｈ）、３．１８－３．０１（ｍ、４　Ｈ）、２．９９－２．８６（ｍ、２　Ｈ）、２．８２－２．６７（ｍ、３　Ｈ）、２．６１－２．５２（ｍ、２　Ｈ）、２．５０－２．３４（ｍ、２　Ｈ）、２．２９－２．１９（ｍ、１　Ｈ）、２．１６－２．０２（ｍ、２　Ｈ）、１．７４－１．６７（ｍ、１　Ｈ）、１．３３（ｄ、Ｊ＝６．８５　Ｈｚ、６　Ｈ）。

【０６２７】

実施例１５９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３

－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５９）の合成

【化１６６】



段階１．ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＥ（８０ｍＬ）中のベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（８ｇ、３６．３２ｍｍｏｌ、７．０２ｍＬ）、ｔｅｒｔ－ブチル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（６．２２ｇ、３６．３２ｍｍｏｌ）溶液にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１５．４０ｇ、７２．６４ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（１．０９ｇ、１８．１６ｍｍｏｌ、１．０４ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により２つの新たなスポットが形成されたことを確認した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液（２００ｍＬ）を０℃で混合物にゆっくりと添加した。混合物をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７６．３

【０６２８】

段階２．ベンジル４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中のベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４ｇ、３７．２９ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１５．４０ｇ、１３５．０６ｍｍｏｌ、１０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～６０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７５．９

【０６２９】

段階３．ベンジル４－（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボ

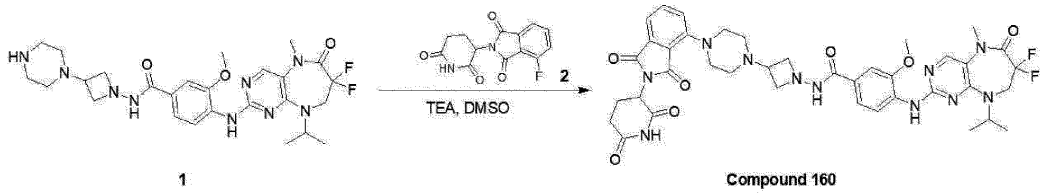
キシレート（４）の合成
　H_2O（４０ｍＬ）中のベンジル４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｇ、粗製、ＴＦＡ）溶液にH_2O（４０ｍＬ）中の$NaNO_2$（６．６４ｇ、９６．３１ｍｍｏｌ）溶液およびＨＯＡｃ（５．７８ｇ、９６．３１ｍｍｏｌ、５．５１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（～７０％）を確認した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、反応混合物のｐＨを８程度に調整し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ベンジル４－（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０５．２
【０６３０】
　段階４．ベンジル４－（１－アミノアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５）の合成
　ＴＨＦ（３０ｍＬ）中のベンジル４－（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１２ｇ、粗製）溶液にH_2O（３０ｍＬ）中のNH_4Cl（８．４４ｇ、１５７．７２ｍｍｏｌ）溶液およびＺｎ（５．４７ｇ、８３．６５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（～５５％）を確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：３３０ｇ　フラッシュカラム　Ｗｅｌｃｈ　Ｕｌｔｉｍａｔｅ　ＸＢ＿Ｃ１８　２０－４０μｍ；１２０　Ａ、移動相：［水（NH_3・H_2O）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～６０％、１００ｍＬ／分）によって精製し、凍結乾燥し、ベンジル４－（１－アミノアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７．３ｇ、２３．１３ｍｍｏｌ、５８．６６％収率、９２％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９１．１
【０６３１】
　段階５．ベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７）の合成
　ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１．１８ｇ、２．７９ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１．７７ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．２０ｇ、９．３０ｍｍｏｌ、１．６２ｍＬ）を添加した。０．５時間後、ベンジル４－（１－アミノアゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、３．１０ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（～４４％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（１：１）勾配＠６０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９６ｇ、１．３５ｍｍｏｌ、４３．５３％収率、９７．５％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６９４．４
【０６３２】
　段階６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－

２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）ベンズアミド（８）の合成
　CF_3CH_2OH（３０ｍＬ）中のベンジル４－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．９６ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（０．１ｇ、６９１．９０μｍｏｌ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。混合物を脱気し、H_2で３回パージし、懸濁液を２５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピーク（～９０％）を確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）ベンズアミド（７２０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６０．４
【０６３３】
　段階７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１５９）の合成
　ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（３－（ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）ベンズアミド（１００ｍｇ、粗製）溶液にＴＥＡ（５４．２５ｍｇ、５３６．０９μｍｏｌ、７４．６２μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４９．３６ｍｇ、１７８．７０μｍｏｌ）を２５℃で添加した。混合物を１００℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（～１７％）を確認した。反応混合物を水（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０ｘ２５ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１１％～４１％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３３％～６３％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１１．６ｍｇ、１３．８５μｍｏｌ、７．７５％収率、９７．４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８１６．４
^1H ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、９．５３（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２７（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．６９（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４９－７．４２（ｍ、２Ｈ）、７．３７（ｓ、１Ｈ）、７．２９（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝１３．５ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７８（ｔ、Ｊ＝６．４ Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．４５－３．５０（ｍ、４Ｈ）、３．２９（ｓ、３Ｈ）、２．９７－２．８３（ｍ、２Ｈ）、２．６１－２．５６（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．４２（ｍ、４Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６３４】

実施例１６０．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６０）の合成

【化１６７】



化合物１６０は、実施例１５９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

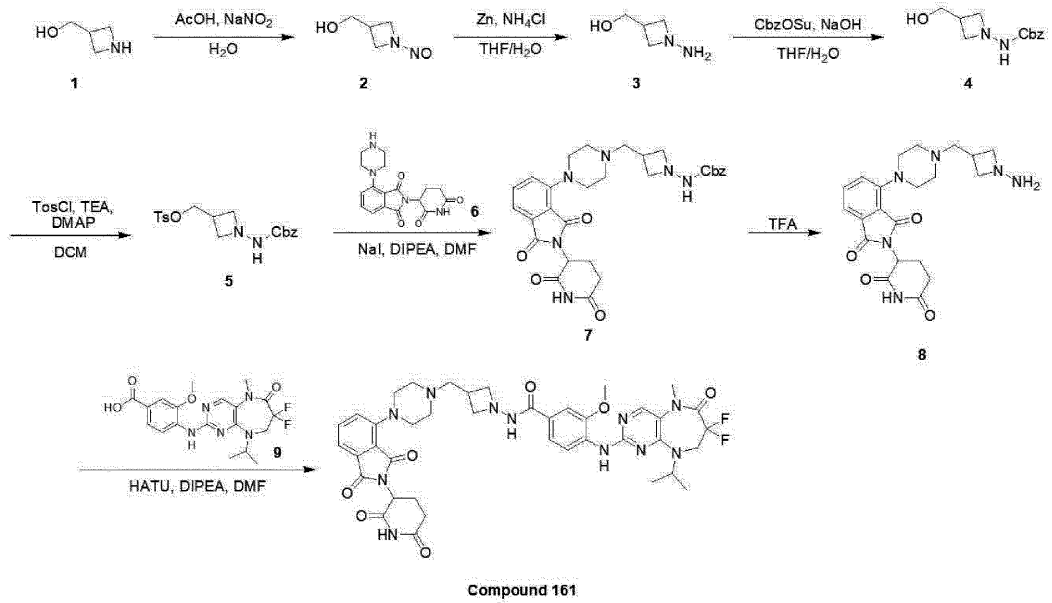
【０６３５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８１６．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、９．５２（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２８（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７６－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．４９－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３６（ｄｄ、Ｊ＝５．０、７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１３．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７７（ｔ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．６８－３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．３６－３．３３（ｍ、４Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．０１－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、６Ｈ）、２．０９－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６３６】

実施例１６１．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６１）の合成

【化１６８】



段階１．（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）メタノール（２）の合成
H_2O（４０ｍＬ）中のアゼチジン－３－イルメタノール（９．５ｇ、７６．８７ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液にH_2O（４０ｍＬ）およびＨＯＡｃ（６．９２ｇ、１１５．３１ｍｍｏｌ、６．５９ｍＬ）中の$NaNO_2$（７．９６ｇ、１１５．３１ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加した。混合物を２５℃で５時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）によりアゼチジン－３－イルメタノールが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を添加し、反応混合物をｐＨ＝７に調整した。混合物を酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝１０／１）（１００ｍＬ×１５）で抽出した。合わせた有機相を減圧濃縮し、（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）メタノール（９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝１１７．２

【０６３７】

段階２．（１－アミノアゼチジン－３－イル）メタノール（３）の合成
ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）メタノール（９ｇ、粗製）溶液にＺｎ（１８．９８ｇ、２９０．２６ｍｍｏｌ）およびH_2O（３０ｍＬ）中のNH_4Cl（１６．５８ｇ、３１０．０３ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により（１－ニトロソアゼチジン－３－イル）メタノールが完全に消費されたことを確認した。混合物をろ過し、不溶性固体を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、（１－アミノアゼチジン－３－イル）メタノール（１９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋＝１０３．１

【０６３８】

段階３．ベンジル（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（４）の合成
ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（１－アミノアゼチジン－３－イル）メタノール（２ｇ、１９．５８ｍｍｏｌ）溶液にベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（４．８８ｇ、１９．５８ｍｍｏｌ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のＮａＯＨ（３．９２ｇ、９７．９１ｍｍｏｌ）溶液を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（３０％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ベンジル（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（３．２ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、４９．８０％収率、７２％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２３７．２

【０６３９】

段階４．（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）アゼチジン－３－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（５）の合成
ＤＣＭ（３０ｍＬ）中のベンジル（３－（ヒドロキシメチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（３ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ）溶液にＴｏｓＣｌ（２．４２ｇ、１２．７０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．５７ｇ、２５．４０ｍｍｏｌ、３．５３ｍＬ）およびＤＭＡＰ（７７５．６２ｍｇ、６．３５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５０％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）アゼチジン－３－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（１．４ｇ、３．４４ｍｍｏｌ、２７．１１％収率、９６％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３９１．１

【０６４０】

段階５．ベンジル（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－

１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（７）の合成

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７７６．１４ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液に（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）アゼチジン－３－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホナート（０．８ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７９４．４２ｍｇ、６．１５ｍｍｏｌ、１．０７ｍＬ）およびＮａＩ（１５３．５６ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１０％）を確認した。混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％石油エーテル：酢酸エチル／エタノール（ｖ／ｖ＝１／１）勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（３２０ｍｇ、５０８．０３μｍｏｌ、２４．８０％収率、８９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６１．１

【０６４１】

段階６．４－（４－（（１－アミノアゼチジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８）の合成

ＴＦＡ（５ｍＬ）中のベンジル（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）カルバメート（２００ｍｇ、３５６．７６μｍｏｌ）の混合物を４０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１５％）を確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（４－（（１－アミノアゼチジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４２７．１

【０６４２】

段階７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６１）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１４２．３８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８１．２１ｍｇ、２１３．５８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９２．０１ｍｇ、７１１．９２μｍｏｌ、１２４．００μＬ）を添加し、０．５時間撹拌した。４－（４－（（１－アミノアゼチジン－３－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１９２．３９ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（５０％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％石油エーテル／メタノール勾配@８０ｍＬ／分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×５０ｍｍ×１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～５７％、１０分）によって精製

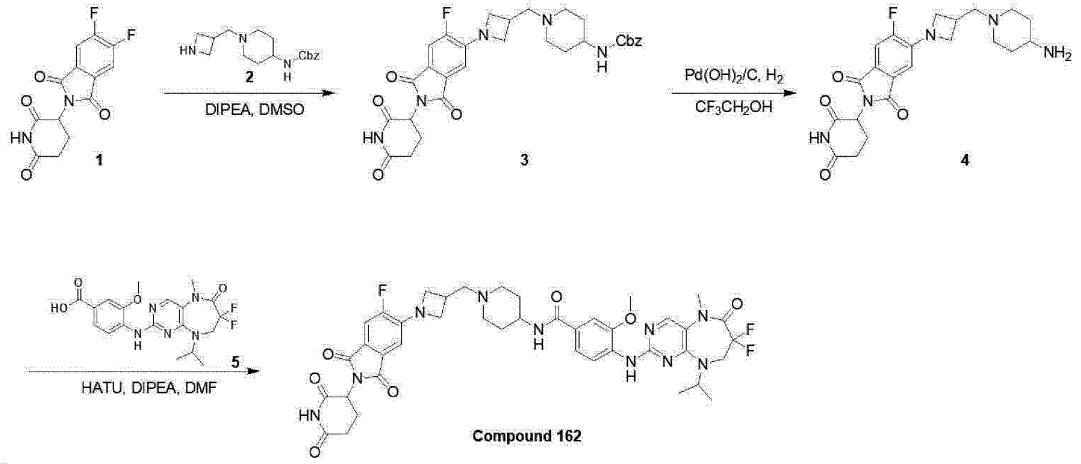
し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（４－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペラジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（４７．２４ｍｇ、５３．５７μｍｏｌ、３７．６２％収率、９４．１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８３０．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、９．４６（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２７（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３５（ｄｄ、Ｊ＝７．９、９．８　Ｈｚ、２Ｈ）、５．０９（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．８４（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｔ、Ｊ＝１３．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０（ｔ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５５－３．４７（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．２７（ｍ、７Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、９Ｈ）、２．０７－１．９８（ｍ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）

【０６４３】

実施例１６２．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６２）の合成

【化１６９】



段階１．ベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５，６－ジフルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）およびベンジル（１－（アゼチジン－３－イルメチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．１４ｇ、２．７２ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）溶液にＤＩＰＥＡ（１．１０ｇ、８．５０ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１４％）を確認した。反応混合物を$H_{2}O$（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×５）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５％メタノール／酢酸エチル勾配@１００ｍＬ／分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅ

ｎｏｍｅｎｅｘ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８％～３８％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３５０ｍｇ、６０５．９５μｍｏｌ、３５．６６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５７８．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｄ、Ｊ＝１１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５－７．２７（ｍ、５Ｈ）、７．２３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３－４．９０（ｍ、３Ｈ）、４．２４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８０（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０－３．３７（ｍ、１Ｈ）、３．０１－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．１　Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．０８－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．７１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．５　Ｈｚ、２Ｈ）、１．４９－１．２８（ｍ、２Ｈ）。

【０６４４】

段階２．５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＣＦ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ（２０ｍＬ）中のベンジル（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３１０ｍｇ、５３６．７０μｍｏｌ）溶液にＰｄ（ＯＨ）$_{2}$／Ｃ（１００ｍｇ、２０％純度）をＮ$_{2}$気体下で添加し、懸濁液を脱気し、Ｈ$_{2}$で数回パージした。混合物を１５℃でＨ$_{2}$（１５ｐｓｉ）下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８７％）を確認した。反応混合物をろ過し、ＣＦ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ（１００ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮し、５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ）を黄色の固体として得て、これを直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４４．２

【０６４５】

段階３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６２）の合成

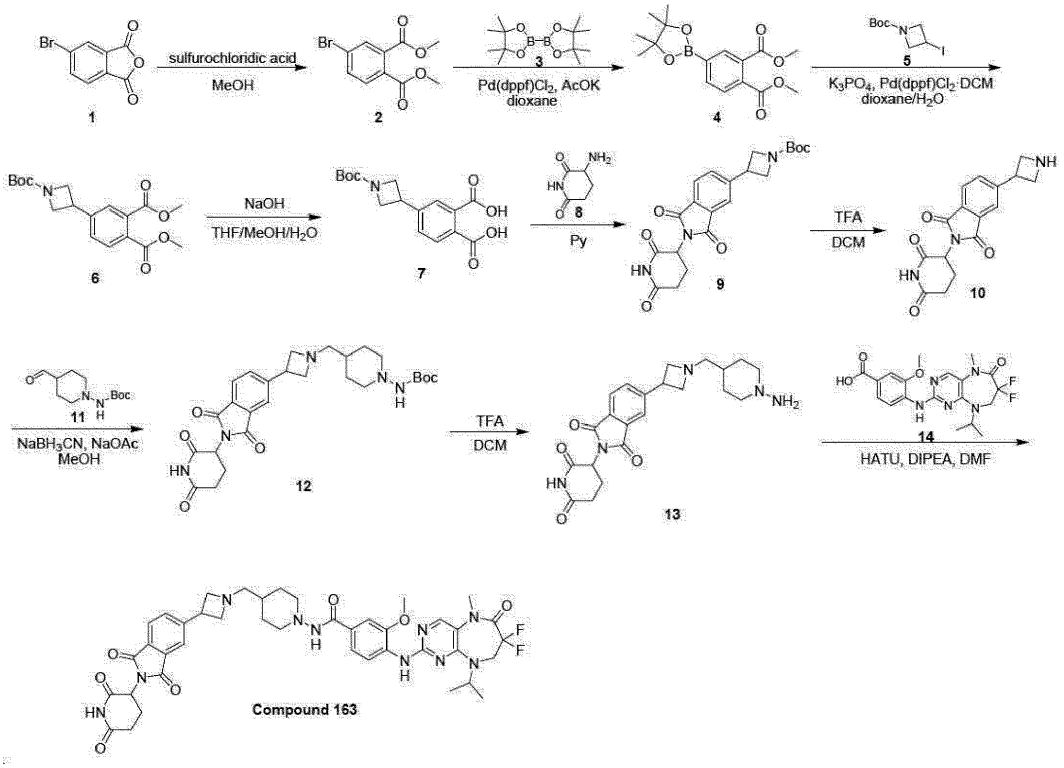
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、２１３．５８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１０５．５７ｍｇ、２７７．６５μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８２．８１ｍｇ、６４０．７３μｍｏｌ、１１１．６０μＬ）を添加し、混合物を１５℃で１５分間攪拌した後、５－（３－（（４－アミノピペリジン－１－イル）メチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２２５．４９μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を１５℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより３８％の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸が残っていることと２２％の所望の質量を確認した。混合物にＣＨ$_{3}$ＣＯＯＨを添加し、ｐＨ＜７に調整した。生成された混合物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０＊２５＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１

０％～４０％、１０分）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（８ｍｇ、８．９７μｍｏｌ、４．２０％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８４７．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２２－１０．９８（ｍ、１Ｈ）、８．３７－８．２７（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１５－８．０５（ｍ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．５９（ｄ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４－７．４５（ｍ、２Ｈ）、６．９０（ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．２７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８８－３．６９（ｍ、３Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．０５－２．９３（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．６５－２．５４（ｍ、４Ｈ）、２．０９－１．９８（ｍ、３Ｈ）、１．８２－１．７５（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６４６】

実施例１６３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６３）の合成

【化１７０】



段階１．ジメチル４－ブロモフタレート（２）の合成

メタノール（１００ｍＬ）中の５－ブロモイソベンゾフラン－１，３－ジオン（１０ｇ、４４．０５ｍｍｏｌ）溶液にクロロ硫黄（１．７５ｇ、１５．０２ｍｍｏｌ、１．００

ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことと一つの新たな主要なスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～９％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ジメチル４－ブロモフタレート（１１．９ｇ、４３．５８ｍｍｏｌ、９８．９２％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７２．９

【０６４７】

段階２．ジメチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フタレート（４）の合成

ジオキサン（１２０ｍＬ）中のジメチル４－ブロモフタレート（１１．９ｇ、４３．５８ｍｍｏｌ）および４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１３．２８ｇ、５２．２９ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１．５９ｇ、２．１８ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＫ（８．５５ｇ、８７．１５ｍｍｏｌ）を２０℃でN_2気体下、添加し、生成された混合物を９０℃でN_2気体下、１６時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことと一つの新たな主要なスポットが形成されたことを確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ジメチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フタレート（１５．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２１．１

【０６４８】

段階３．ジメチル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタレート（６）の合成

H_2O（２０ｍＬ）およびジオキサン（６０ｍＬ）中のジメチル４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フタレート（４．６ｇ、１４．３７ｍｍｏｌ）溶液にｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシレート（４．８８ｇ、１７．２４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・ＤＣＭ（１．１７ｇ、１．４４ｍｍｏｌ）およびK_3PO_4（９．１５ｇ、４３．１１ｍｍｏｌ）を２０℃でN_2気体下、添加し、生成された混合物を９０℃でN_2気体下、１６時間撹拌した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ジメチル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタレート（２．３ｇ、６．５８ｍｍｏｌ、４５．８２％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３５０

【０６４９】

段階４．４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタル酸（７）の合成

ＴＨＦ（６ｍＬ）、メタノール（６ｍＬ）およびH_2O（６ｍＬ）中のジメチル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタレート（２．３ｇ、６．５８ｍｍｏｌ）溶液にＮａＯＨ（１．３２ｇ、３２．９２ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を８０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認した。ワークアップのために反応混合物を他の２つのバッチ（１．２ｇおよび０．５ｇスケール）と合わせた。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で洗浄し、有機相を捨てた。水層を０℃でＨＣｌ（１２Ｎ）を添加し、ｐＨ＝６に調整し、生成された混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタル酸（２．３ｇ、４．０５ｍｍｏｌ、６１．４６％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２２．１

【０６５０】
段階５．ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（９）の合成
Ｐｙ（２０ｍＬ）中の４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）フタル酸（２．３ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）溶液に３－アミノピペリジン－２，６－ジオン（２．３６ｇ、１４．３２ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を２０℃で添加し、生成された混合物を１２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４８％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、３．１４ｍｍｏｌ、４３．９３％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝３５８．３
【０６５１】
段階６．５－（アゼチジン－３－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０）の合成
ＤＣＭ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（８２７．４１ｍｇ、７．２６ｍｍｏｌ、５３７．２８μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６８％）を確認した。ワークアップのために反応混合物を他のバッチ（０．２ｇスケール）と合わせた。合わせた反応混合物を真空濃縮し、５－（アゼチジン－３－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１４．４
【０６５２】
段階７．ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１２）の合成
メタノール（１０ｍＬ）中の５－（アゼチジン－３－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）溶液にＮａＯＡｃ（１．５７ｇ、１９．１５ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（４－ホルミルピペリジン－１－イル）カルバメート（２．９１ｇ、１２．７７ｍｍｏｌ）を２０℃で順次添加し、１時間攪拌した。$NaBH_3CN$（６０１．７３ｍｇ、９．５８ｍｍｏｌ）を２０℃でゆっくりと添加し、２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（１３％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～６０％ＤＣＭ／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０＊２５＊１０μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８％～３８％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（２５３ｍｇ、３９５．５５μｍｏｌ、１２．３９％収率、ＴＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５２６．３
【０６５３】
段階８．５－（１－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－

イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３）の合成
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１２８ｍｇ、２４３．５３μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１３８．８４ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、９０．１６μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を真空濃縮し、５－（１－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８６ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４２６．２

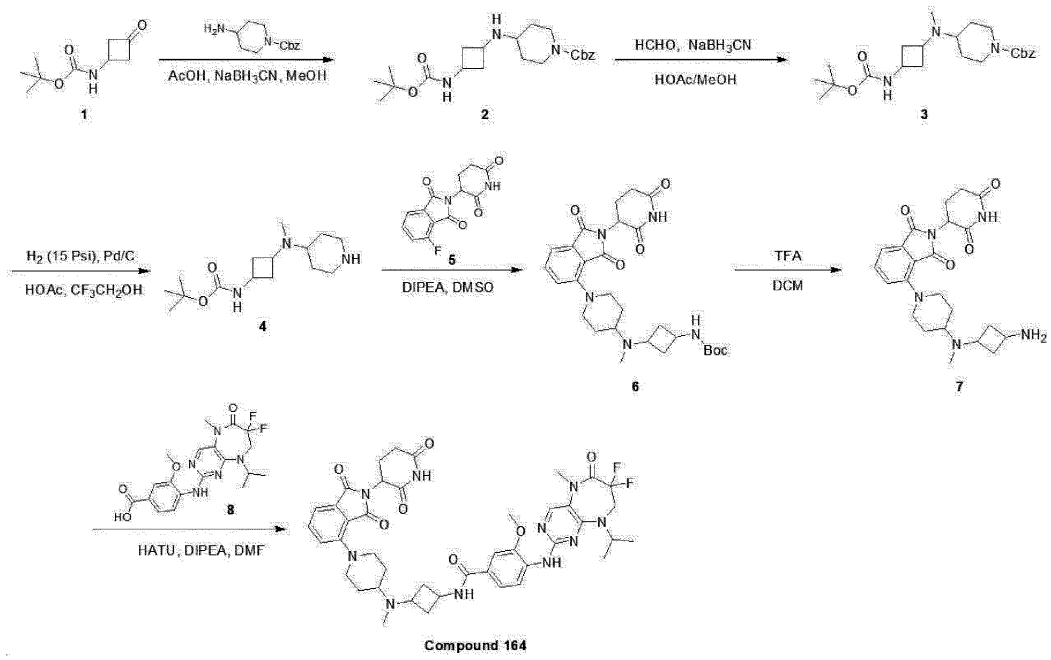
【０６５４】
段階９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６３）の合成
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１００ｍｇ、２３７．３１μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（６１．３４ｍｇ、４７４．６１μｍｏｌ、８２．６７μＬ）およびＨＡＴＵ（９９．２５ｍｇ、２６１．０４μｍｏｌ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－（１－（（１－アミノピペリジン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８５．６４ｍｇ、３４４．０９μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）およびＤＩＰＥＡ（１２２．６８ｍｇ、９４９．２２μｍｏｌ、１６５．３４μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１９％～３９％、１０分）後、分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）によって精製し、残渣を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（（３－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－１－イル）メチル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１０．３ｍｇ、１１．６８μｍｏｌ、２３．６０％収率、９５％純度、０．２ＦＡ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８２９．０
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、９．２６（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２１（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｓ、０．２Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．９３－７．８３（ｍ、３Ｈ）、７．４６－７．３９（ｍ、２Ｈ）、５．１５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９２－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８７－３．７９（ｍ、１Ｈ）、３．６８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．００（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．７　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９６－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝９．８　Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．４２（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．１１－１．９５（ｍ、２Ｈ）、１．７４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．２　Ｈｚ、２Ｈ）、１．３１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、２Ｈ）、１．２５（ｓ、３Ｈ）、１．２３（ｓ、

３Ｈ）。

【０６５５】

実施例１６４．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６４）の合成

【化１７１】



段階１．ベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロブチル）カルバメート（１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）およびベンジル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレート（１．２６ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）溶液に酢酸（３２４．２２ｍｇ、５．４０ｍｍｏｌ、３０８．７８μＬ）を２０℃で添加した後、ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（１．０２ｇ、１６．２０ｍｍｏｌ）を２０℃でゆっくりと添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（４１％）を確認した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を濃縮し、ベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、５．２０ｍｍｏｌ、９６．３９％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４０４．２

【０６５６】

段階２．ベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

メタノール（１０ｍＬ）中のベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．９ｇ、２．２３ｍｍｏｌ）溶液にＨＯＡｃ（１３３．９４ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１２７．５６μＬ）およびＨＣＨＯ（３６２．００ｍｇ、４．４６ｍｍｏｌ、３３２．１１μＬ、３７％純度）を添加し、混合物を２０℃で３０分間攪拌した。それからＮａＢＨ$_3$ＣＮ（４２０．４９ｍｇ、６．６９ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０ｍＬ）で希釈し、Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ×３）で洗浄した。合わせた有機相を硫酸ナ

トリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、ベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、粗製）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４１８．４

【０６５７】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（メチル（ピペリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（４）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のベンジル４－（（３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下でＰｄ／Ｃ（０．２ｇ、１８７．９３μｍｏｌ、１０％純度）を添加し、混合物を脱気し、H_2で３回パージし、混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳによりほとんどの出発物質が残っていることを確認した。ＨＯＡｃ（３ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間さらに攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（メチル（ピペリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（１．６ｇ、粗製）を黒色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８４．４

【０６５８】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（メチル（ピペリジン－４－イル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（１．６ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（１．０９ｇ、８．４７ｍｍｏｌ、１．４８ｍＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（７７９．７１ｍｇ、２．８２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液５０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　～１００％メタノール／酢酸エチル勾配@１００ｍＬ／分）で精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０ｘ４０ｍｍｘ１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：８％～３８％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（１２０ｍｇ、１７５．６８μｍｏｌ、６．２２％収率、７９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５４０．５

【０６５９】

段階５．４－（４－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）カルバメート（１２０ｍｇ、２２２．３８μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（３０８．００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（４－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４０．４

【０６６０】

段階６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６４）の合成

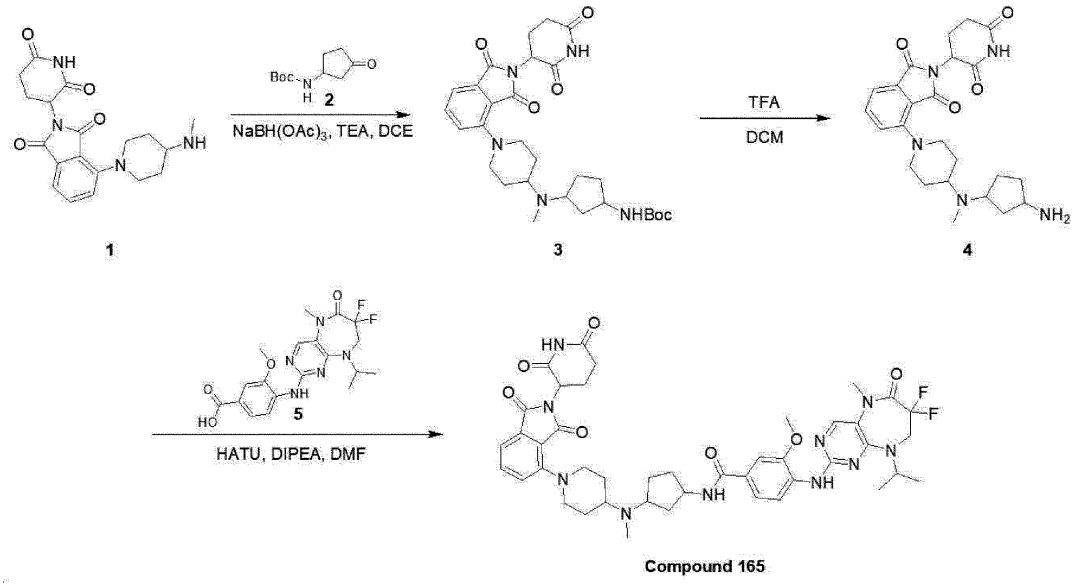
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８９．０７ｍｇ、２１１．３７μｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（９１．０６ｍｇ、７０４．５７μｍｏｌ、１２２．７２μＬ）およびＨＡＴＵ（１３３．９５ｍｇ、３５２．２８μｍｏｌ）の混合物を２０℃で２０分間攪拌した。それからＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（４－（（３－アミノシクロブチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、２３４．８６μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）およびＤＩＰＥＡ（１５１．７７ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、２０４．５４μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量を確認した。反応混合物をH_2O（５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、８分）によって精製し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロブチル）－３－メトキシベンズアミド（３１．３ｍｇ、３５．２８μｍｏｌ、１５．０２％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８４３．７

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．４３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６－７．４９（ｍ、２Ｈ）、７．３７－７．２９（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｔｄ、Ｊ＝６．８、１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１－４．１２（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．２９（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、４Ｈ）、２．６８－２．６０（ｍ、３Ｈ）、２．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１０（ｓ、３Ｈ）、２．０７－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．７０（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６６１】

実施例１６５．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６５）の合成

【化１７２】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（３）の合成

ＤＣＥ（２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２０ｍｇ、２９４．９４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）およびｔｅｒｔ－ブチル（３－オキソシクロペンチル）カルバメート（１０５．７８ｍｇ、５３０．８９μｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（５９．６９ｍｇ、５８９．８８μｍｏｌ、８２．１０μＬ）を添加した。混合物を２０℃で２時間撹拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１８７．５３ｍｇ、８８４．８２μｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６３％）を確認した。反応混合物を０℃で水（１５ｍＬ）を添加し、ケンチングし、ジクロロメタン（２５ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％メタノール／酢酸エチル＠５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（１６０ｍｇ、２８８．９９μｍｏｌ、９７．９８％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５５４．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤ$_3$ＯＤ）δ＝７．７２－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．４１－７．３９（ｍ、１Ｈ）、７．３４（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４－４．００（ｍ、１Ｈ）、３．９５－３．８５（ｍ、２Ｈ）、３．８３－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．０５－２．９３（ｍ、２Ｈ）、２．８９－２．５９（ｍ、７Ｈ）、２．５０－２．３７（ｍ、１Ｈ）、２．２８－１．９８（ｍ、８Ｈ）、１．９５（ｓ、２Ｈ）、１．８９－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７４－１．５１（ｍ、２Ｈ）、１．４４（ｓ、９Ｈ）。

【０６６２】

段階２．４－（４－（（３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）カルバメート（１６０ｍｇ、２８８．９９

μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（７７０．００ｍｇ、６．７５ｍｍｏｌ、５００．００μＬ）を添加した。混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の一つのピーク（８０％）を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（４－（（３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、１７６．１９μｍｏｌ、６０．９７％収率、ＴＦＡ塩）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５４．３

【０６６３】

段階３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６５）の合成

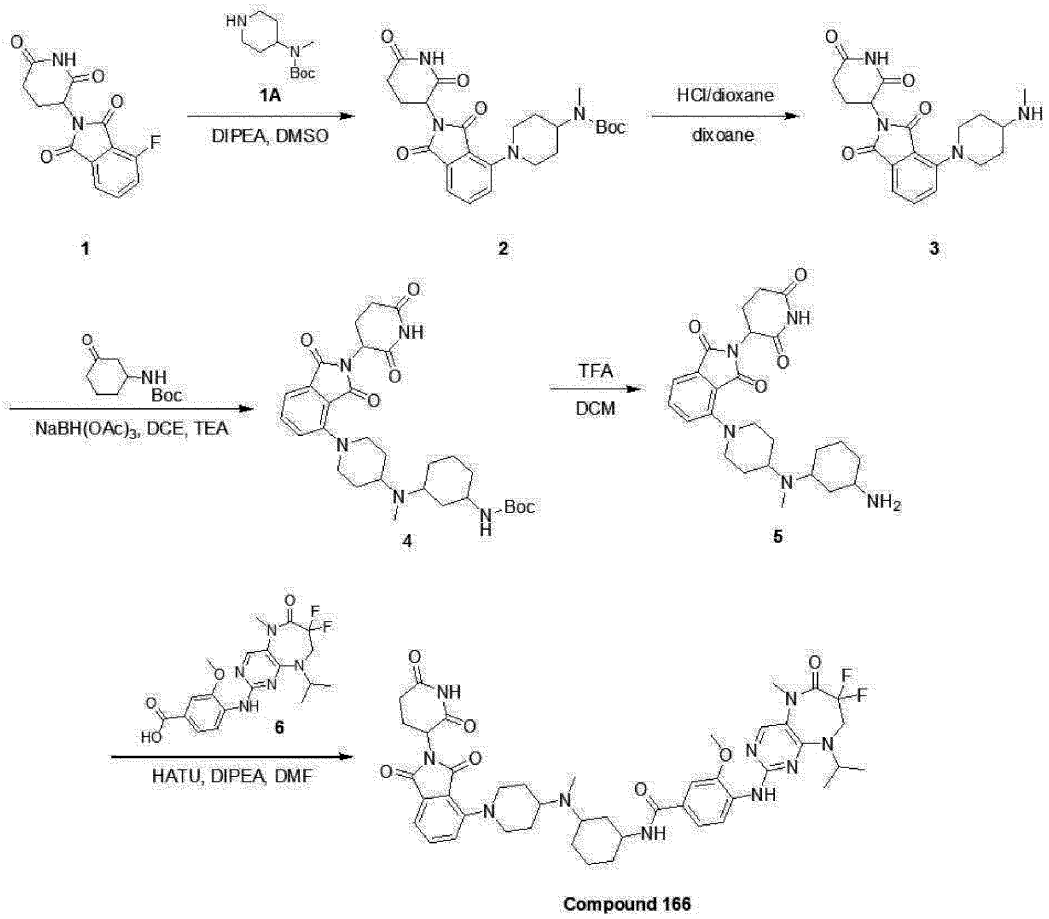
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７５ｍｇ、１７７．９８μｍｏｌ）および４－（４－（（３－アミノシクロペンチル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９５．９６ｍｇ、１６９．０８μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）溶液にＨＡＴＵ（１０１．５１ｍｇ、２６６．９７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１５．０１ｍｇ、８８９．９０μｍｏｌ、１５５．００μＬ）を添加した。混合物を２０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の一つのピーク（３９％）を確認した。反応混合物を０℃で水（１５ｍＬ）を添加し、ケンチングし、酢酸エチル（３０ｍＬ×２）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、残渣を得て、これを分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝１０：１）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロペンチル）－３－メトキシベンズアミド（１３．７ｍｇ、１４．８７μｍｏｌ、４２．４７％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８５７．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３７－８．２９（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．１７（ｍ、２Ｈ）、７．９２－７．８３（ｍ、１Ｈ）、７．７３－７．６２（ｍ、１Ｈ）、７．５５－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３８－７．２８（ｍ、２Ｈ）、５．１４－５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．９４－４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．３３－４．３１（ｍ、１Ｈ）、４．０９－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．７９－３．７２（ｍ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９１－２．８４（ｍ、５Ｈ）、２．７７－２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．１７（ｓ、３Ｈ）、２．０５－２．０３（ｍ、２Ｈ）、１．９６－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７９－１．７１（ｍ、４Ｈ）、１．６３－１．４０（ｍ、３Ｈ）、１．２８－１．２３（ｍ、６Ｈ）。

【０６６４】

実施例１６６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（３－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ピペリジン－４－イル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６６）の合成

【化１７３】



化合物１６６は、実施例１６５にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

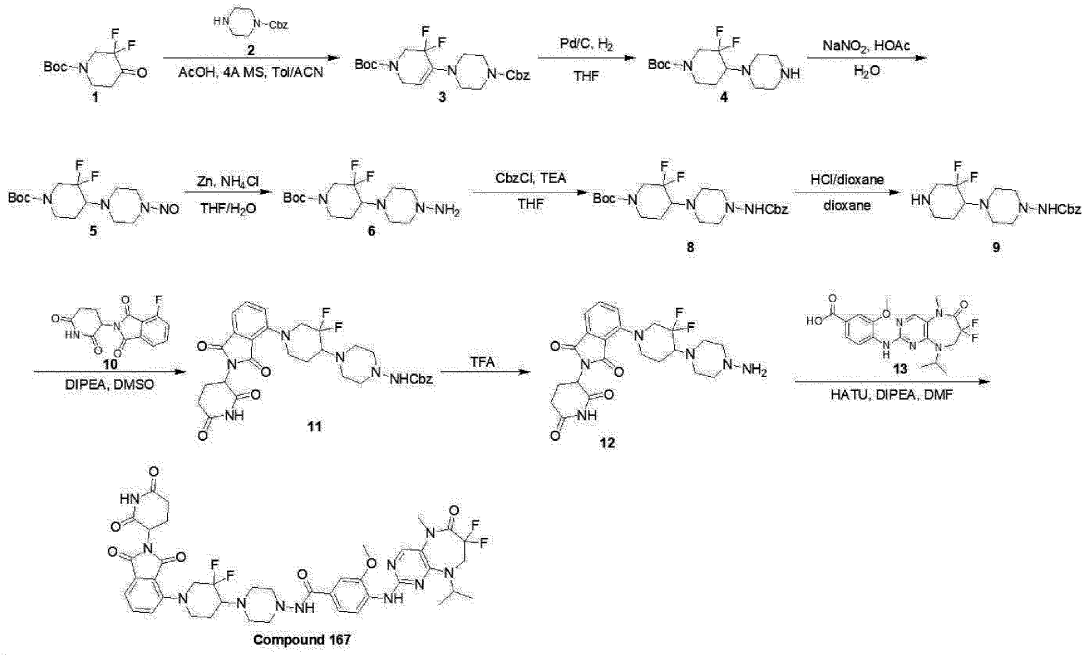
【０６６５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７１．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２６（ｍ、１Ｈ）、８．２１（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７１－７．６３（ｍ、１Ｈ）、７．５３－７．４４（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｔ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、２Ｈ）、５．１２－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．９３－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．２７－４．１６（ｍ、１Ｈ）、４．０７－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．８０－３．７０（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、３Ｈ）、２．９４－２．８７（ｍ、５Ｈ）、２．７２－２．７０（ｍ、２Ｈ）、２．２６－２．１８（ｍ、３Ｈ）、２．０８－１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．８２－１．６５（ｍ、７Ｈ）、１．６２－１．５３（ｍ、２Ｈ）、１．４８－１．４１（ｍ、１Ｈ）、１．２７－１．２０（ｍ、６Ｈ）。

【０６６６】

実施例１６７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６７）の合成

【化１７４】



段階１．ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

トルエン（８０ｍＬ）およびＡＣＮ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－オキソ－ピペリジン－１－カルボキシレート（４．７ｇ、１９．９８ｍｍｏｌ）およびベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（４．４０ｇ、１９．９８ｍｍｏｌ、３．８６ｍＬ）溶液にN_2下、２０℃で酢酸（２．４０ｇ、３９．９６ｍｍｏｌ、２．２９ｍＬ）および４Ａ　ＭＳ（５ｇ）を添加し、生成された混合物を１２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（７２％）を確認した。反応混合物をろ過し、ろ過物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７．２ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ、８２．３７％収率、１００％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４３８．２

【０６６７】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４）の合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）中のベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－３，３－ジフルオロ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７．２ｇ、１６．４６ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（２ｇ、１０％純度）を添加した。懸濁液をH_2で３回パージし、脱気した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピークを確認した。反応混合物をＴＨＦ（２８０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０６．４

【０６６８】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

H_2O（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．５ｇ、１８．０１ｍｍｏｌ）溶液に０℃で$NaNO_2$（３．７３ｇ、５４．０３ｍｍｏｌ）を添加した。それから０℃で酢酸（４．３３ｇ、７２．０５ｍｍｏｌ、４．１２ｍＬ）を一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、質量（Ｍ－５６）の主要なピーク（９３％）を確認した。反応混合物のｐＨを飽和炭酸水素ナトリウム（６０ｍＬ）で９まで調整した後、酢酸エチル（１２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ、８８．０１％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝２７９．４

【０６６９】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（６）の合成

ＴＨＦ（５０ｍＬ）およびH_2O（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３，３－ジフルオロ－４－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、１５．８５ｍｍｏｌ）溶液に０℃でNH_4Cl（３．３９ｇ、６３．４０ｍｍｏｌ）を添加した。それから０℃でＺｎ（４．１５ｇ、６３．４０ｍｍｏｌ）を少しずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピークを確認した。反応混合物をＴＨＦ（６０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２１．４

【０６７０】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（８）の合成

ＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（５．３ｇ、１６．５４ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＴＥＡ（８．３７ｇ、８２．７１ｍｍｏｌ、１１．５１ｍＬ）およびＣｂｚＣｌ（４．２３ｇ、２４．８１ｍｍｏｌ、３．５３ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（６３％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（３．２ｇ、７．０４ｍｍｏｌ、４２．５６％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５５．３

【０６７１】

段階６．ベンジル（４－（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（９）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、４．４０ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、４０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の主要なピーク（９６％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル（４－（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（１．６ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として

得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３５５．２

【０６７２】

段階７．ベンジル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（１１）の合成　ＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（３００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（５６１．４７ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ、７５６．６９μＬ）およびベンジル（４－（３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（４２４．５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を１２０℃で３６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（４０％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）に次いで、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２９％～４９％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ベンジル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（６８ｍｇ、１１１．３６μｍｏｌ、１０．２５％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６１１．２

【０６７３】

段階８．４－（４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２）の合成

ＴＦＡ（３ｍＬ）中のベンジル（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）カルバメート（６８ｍｇ、１１１．３６μｍｏｌ）の混合物を５０℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（５０％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５８ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４７７．２

【０６７４】

段階９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６７）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（３０ｍｇ、７１．１９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（２９．７８ｍｇ、７８．３１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１８．４０ｍｇ、１４２．３８μｍｏｌ、２４．８０μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌し、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（４－（４－アミノピペラジン－１－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５４．６５ｍｇ、９２．５５μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（３２％）を確認した。反応混合物

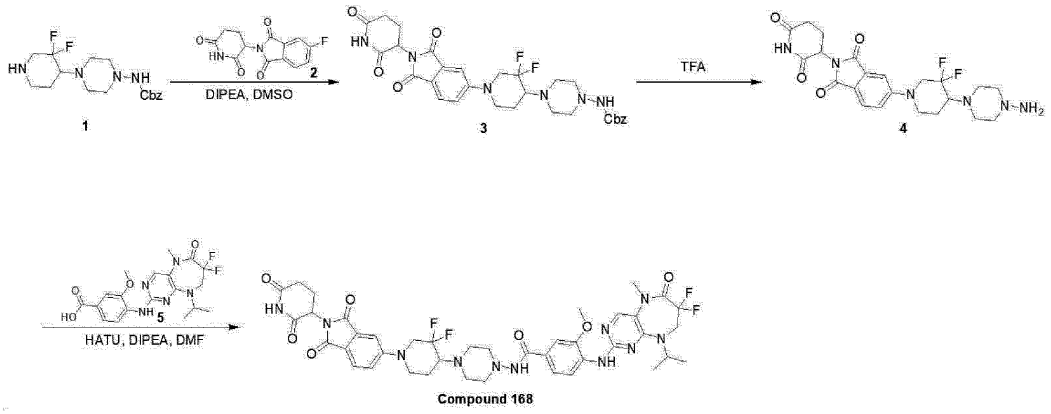
をＨ$_2$Ｏ（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２８％～４８％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｃ１８ ７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２２％～５２％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．１ｍｇ、７．５１μｍｏｌ、１０．５５％収率、９５％純度、０．４ＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８０．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．２６－１０．９３（ｍ、１Ｈ）、９．３０（ｓ、１Ｈ）、８．３６－８．３１（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８－７．３５（ｍ、４Ｈ）、５．１１（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１３．４ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９８－３．８３（ｍ、５Ｈ）、３．３２（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、３．２４－３．０３（ｍ、３Ｈ）、２．９８－２．７９（ｍ、９Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．１６－１．９９（ｍ、２Ｈ）、１．９８－１．８６（ｍ、１Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６７５】

実施例１６８．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－３，３－ジフルオロピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６８）の合成

【化１７５】



化合物１６８は、実施例１６７にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０６７６】

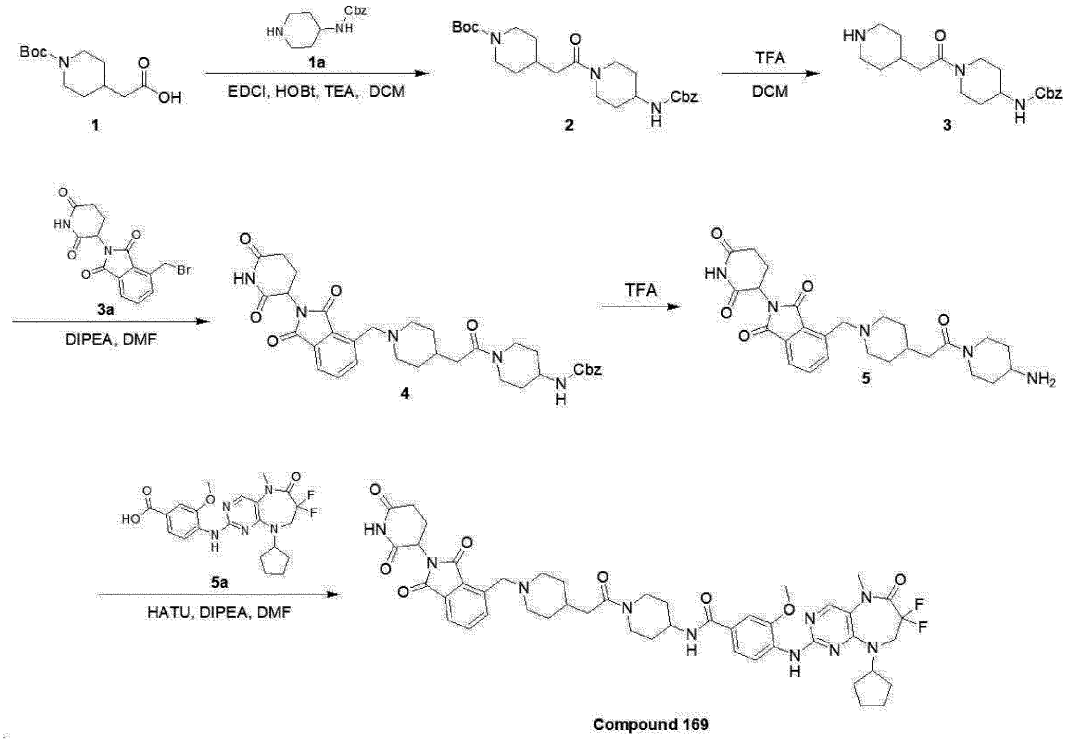
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８０．３、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ＝１１．０８（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、９．２９（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｂｒ ｄ、Ｊ＝８．２ Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８８（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１１．４ Ｈｚ、３Ｈ）、７．３８－７．３２（ｍ、１Ｈ）、５．０８（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．

９２－４．８３（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２６－４．１６（ｍ、１Ｈ）、４．０９－３．９９（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．４４－３．３６（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．１０（ｍ、２Ｈ）、２．９５－２．７５（ｍ、９Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０７－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９６－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０６７７】

実施例１６９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６９）の合成

【化１７６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＭ（３０ｍＬ）中の２－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）酢酸（０．９６ｇ、３．９５ｍｍｏｌ）およびベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（９２４．４７ｍｇ、３．９５ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃でＨＯＢｔ（５８６．４７ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（８３２．０４ｍｇ、４．３４ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（１．２０ｇ、１１．８４ｍｍｏｌ、１．６５ｍＬ）を添加し、混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（９２％）を確認した。混合物を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲル（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、３．４５ｍｍｏｌ、８７．３５％収率、９９％純度）を黄色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４６０．２

【０６７８】

段階２．ベンジル（１－（２－（ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成
ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．４ｇ、８７０．３７μｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の主要なピークを確認した。混合物溶液を３０℃で真空濃縮し、ベンジル（１－（２－（ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４ｇ、８１９．４６μｍｏｌ、９４．１５％収率、９７％純度、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６０．１

【０６７９】

段階３．ベンジル（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成
ＤＭＦ（５ｍＬ）中のベンジル（１－（２－（ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３７２．０７ｍｇ、９３９．７６μｍｏｌ、ＴＦＡ）、ＤＩＰＥＡ（４４１．６７ｍｇ、３．４２ｍｍｏｌ、５９５．２４μＬ）の混合物に２５℃で４－（ブロモメチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３００ｍｇ、８５４．３３μｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（ブロモメチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（６０％）を確認した。混合物を水（１０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@５０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２５ｇ、３８１．１３μｍｏｌ、４４．６１％収率、９６％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６３０．２

【０６８０】

段階４．４－（（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成
ＴＦＡ（３．０８ｇ、２７．０１ｍｍｏｌ、２ｍＬ）中のベンジル（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．２５ｇ、３９７．０１μｍｏｌ）溶液を４０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（６２％）を確認した。混合物溶液を真空濃縮し、４－（（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２８ｇ、粗製、ＴＦＡ）を褐色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９６．１

【０６８１】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－

イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１６９）の合成

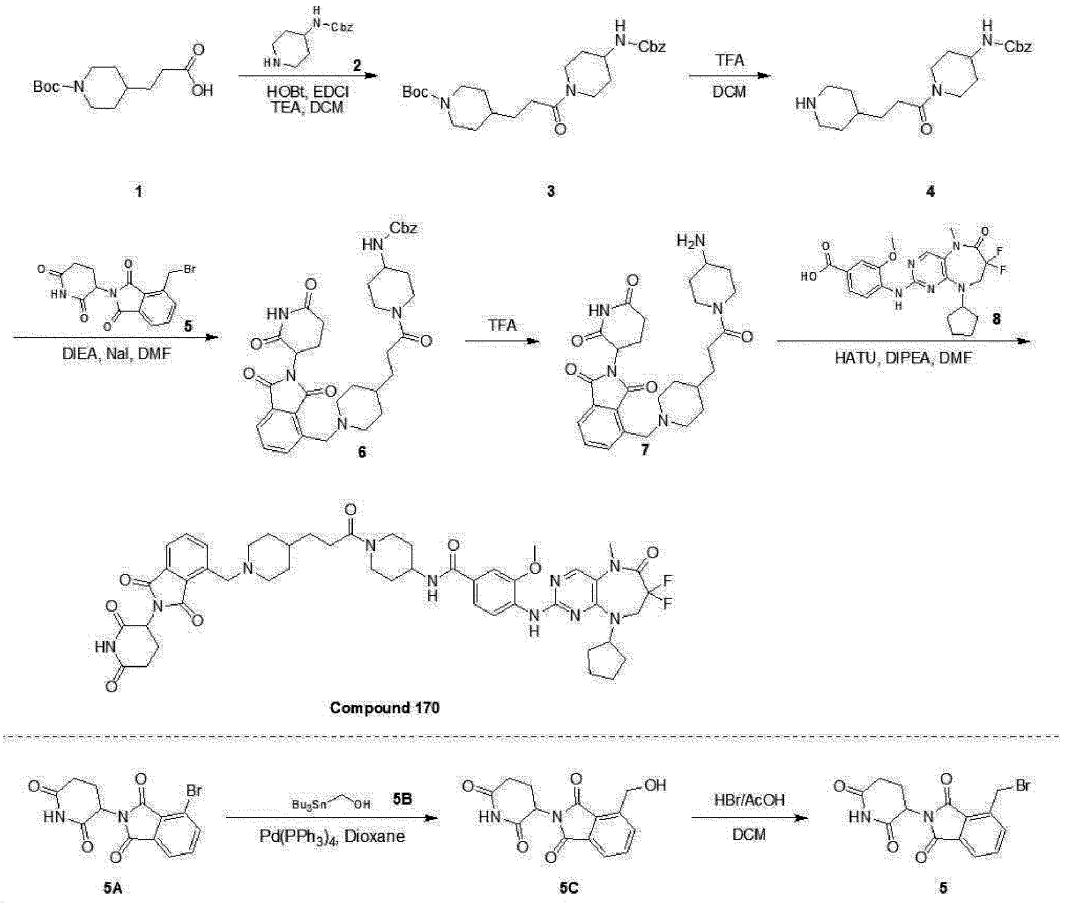
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７８．８０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８８．３８ｍｇ、２３２．４４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１３８．６５ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１８６．８６μＬ）を添加し、混合物を２５℃で１０分間撹拌した。混合物に４－（（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１９６．１９ｍｇ、３２１．８３μｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（７５％）を確認した。混合物溶液を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@５０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@５０ｍＬ／分）によって精製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０ｘ５０ｍｍｘ３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（３７．９ｍｇ、３８．１１μｍｏｌ、１１．７５％収率、９３％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２５．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１８－８．１０（ｍ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．９２－７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．８７－７．７７（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．４３（ｍ、２Ｈ）、５．１４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．６９（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．４０（ｍ、１Ｈ）、４．１０－４．０１（ｍ、４Ｈ）、３．９６－３．８６（ｍ、５Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．１３－３．０６（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．７２－２．５５（ｍ、３Ｈ）、２．５５－２．５１（ｍ、２Ｈ）、２．３１－２．２０（ｍ、２Ｈ）、２．１２－２．０２（ｍ、２Ｈ）、１．９９－１．９０（ｍ、２Ｈ）、１．８９－１．７６（ｍ、２Ｈ）、１．７３－１．６４（ｍ、４Ｈ）、１．６３－１．５０（ｍ、４Ｈ）、１．５０－１．３４（ｍ、２Ｈ）、１．３２－１．１９（ｍ、２Ｈ）

【０６８２】

実施例１７０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７０）の合成

【化１７７】



化合物１７０は、実施例１６９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

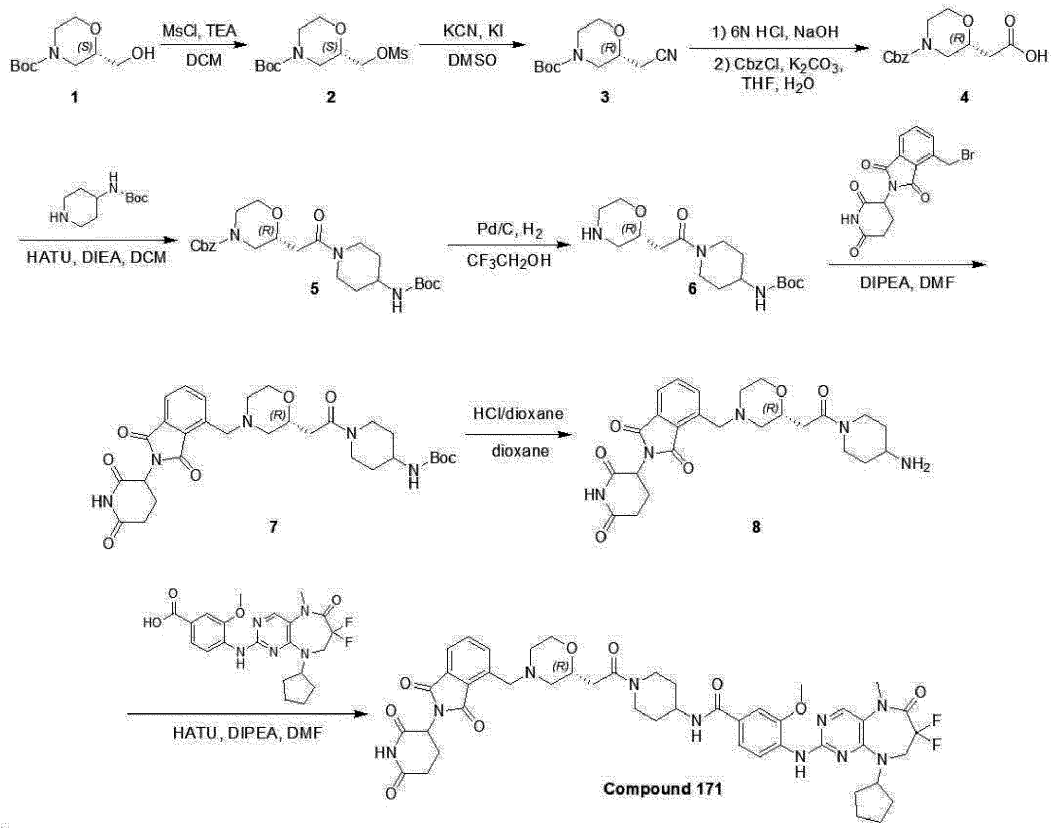
【０６８３】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９３９．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．１４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．９３－７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．８７－７．７２（ｍ、２Ｈ）、７．５３－７．３９（ｍ、２Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３－３．９９（ｍ、３Ｈ）、３．９８－３．８２（ｍ、６Ｈ）、３．４２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、３Ｈ）、３．１１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．９５－２．７９（ｍ、３Ｈ）、２．６６－２．５５（ｍ、３Ｈ）、２．３５－２．３１（ｍ、２Ｈ）、２．１１－１．９８（ｍ、３Ｈ）、１．９３（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝３．７、６．７　Ｈｚ、２Ｈ）、１．８９－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７４－１．６３（ｍ、４Ｈ）、１．６３　－１．５０（ｍ、４Ｈ）、１．５０－１．３３（ｍ、４Ｈ）、１．２８－１．１２（ｍ、３Ｈ）。

【０６８４】

実施例１７１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７１）の合成

【化１７８】



段階１．（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（５ｇ、２３．０１ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＴＥＡ（４．６６ｇ、４６．０３ｍｍｏｌ、６．４１ｍＬ）およびＭｓＣｌ（３．４３ｇ、２９．９２ｍｍｏｌ、２．３２ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の一つのピークが検出されたことを確認した。反応混合物を０℃でH_2O（５０ｍＬ）に注いだ。水層をＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（７．１ｇ、粗製）をオレンジ色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$＝１９６．５

【０６８５】

段階２．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＳＯ（８０ｍＬ）中の（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（（メチルスルホニル）オキシ）メチル）モルホリン－４－カルボキシレート（７．１ｇ、２４．０４ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＫＩ（５．９９ｇ、３６．０６ｍｍｏｌ）およびＫＣＮ（１．６４ｇ、２５．１９ｍｍｏｌ、１．０８ｍＬ）を添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量（質量－９９）のピークを確認した。反応混合物をH_2O（８０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（８０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（８０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（４．１ｇ、１８．１２ｍｍｏｌ、７５．３８

％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^{+}$＝１２７．７

【０６８６】

段階３．（Ｒ）－２－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）モルホリン－２－イル）酢酸（４）の合成

２０℃でＨＣｌ（６Ｍ、４０ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（４．１ｇ、１８．１２ｍｍｏｌ）の混合物および生成された混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、ＮａＯＨを反応混合物に０℃で添加し、ｐＨ＝７に調整した。反応混合物溶液にＴＨＦ（４０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（３０ｍＬ）中のＫ$_2$ＣＯ$_3$（７．５１ｇ、５４．３６ｍｍｏｌ）およびＣｂｚＣｌ（４．６４ｇ、２７．１８ｍｍｏｌ、３．８６ｍＬ）溶液を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。ＨＣｌ（１２Ｎ）を水層に添加し、ｐＨ＝４に調整し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、（Ｒ）－２－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）モルホリン－２－イル）酢酸（３．４ｇ、１１．３２ｍｍｏｌ、６２．４８％収率、９３％純度）を黄色の油状物として得た。ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ ｔｉｍｅ＝１．１５３、ｍｅｔｈｏｄ：「カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３ ５０Ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．３μｍ 移動相：Ｐｈａｓｅ Ａ ｆｏｒ ＣＯ$_2$、およびＰｈａｓｅ Ｂ ｆｏｒ メタノール（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：メタノール（０．０５％ＤＥＡ）ｉｎ ＣＯ$_2$ ｆｒｏｍ ５％ ｔｏ ４０％流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ；カラム温度：３５Ｃ；Ｂａｃｋ Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ」）。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８０．４

【０６８７】

段階４．（Ｒ）－ベンジル ２－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリン－４－カルボキシレート（５）の合成

ＤＣＭ（６ｍＬ）中の（Ｒ）－２－（４－（（ベンジルオキシ）カルボニル）モルホリン－２－イル）酢酸（６００ｍｇ、２．１５ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８９８．５４ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（８３２．９７ｍｇ、６．４４ｍｍｏｌ、１．１２ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＣＭ（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペリジル）カルバメート（５１６．３１ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）溶液を２０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、（Ｒ）－ベンジル ２－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリン－４－カルボキシレート（９１０ｍｇ、１．７５ｍｍｏｌ、８１．６８％収率、８９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^{+}$＝３６２．２

【０６８８】

段階５．（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＣＦ$_3$ＣＨ$_2$ＯＨ（１０ｍＬ）中の（Ｒ）－ベンジル ２－（２－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリン－４－カルボキシレート（９００ｍｇ、１．９５ｍｍｏｌ）溶液にＮ$_2$気体下、Ｐｄ／Ｃ（９０ｍｇ、１９５．００μｍｏｌ、１９．５０μＬ、１０％純度）を添加した。懸濁液をＨ$_2$で３回脱気し、パージした。混合物をＨ$_2$（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク

が検出されたことを確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（３０ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６０１ｍｇ、粗製）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３２８．４

【０６８９】

段階６．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（７）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３４１．２６ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（３３６．７７ｍｇ、２．６１ｍｍｏｌ、４５３．８７μＬ）および４－（ブロモメチル）－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（３０５ｍｇ、８６８．５７μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の一つのピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４１０ｍｇ、６５１．７１μｍｏｌ、７５．０３％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５９８．２

【０６９０】

段階７．４－（（（Ｒ）－２－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８）の合成

ジオキサン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４１０ｍｇ、６８６．０１μｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１２ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の一つのピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（（（Ｒ）－２－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４０２ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４９８．３

【０６９１】

段階８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７１）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１２０ｍｇ、２６８．２０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１１２．１７ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６９．３２ｍｇ、５３６．３９μｍｏｌ、９３．４３μＬ）を添加した。混合物を２０

℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（（Ｒ）－２－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１５７．５４ｍｇ、２９５．０２μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（６９．３２ｍｇ、５３６．３９μｍｏｌ、９３．４３μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の一つのピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ ３－１００ C_{18} Ｕｌｔｒａ １５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１２％～４２％、１０分）によって精製した後、 凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（８７．８ｍｇ、９２．８２μｍｏｌ、３４．６１％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２６．８

ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ ｔｉｍｅ：ｐｅａｋ １＝０．７２９、ｐｅａｋ ２＝３．２５３；ｍｅｔｈｏｄ：「カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３ ５０Ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３μｍ移動相：Ｐｈａｓｅ Ａ ｆｏｒ CO_2、およびＰｈａｓｅ Ｂ ｆｏｒ ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：６０％ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）ｉｎ CO_2 流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡ カラム温度：３５Ｃ；Ｂａｃｋ Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ」）。

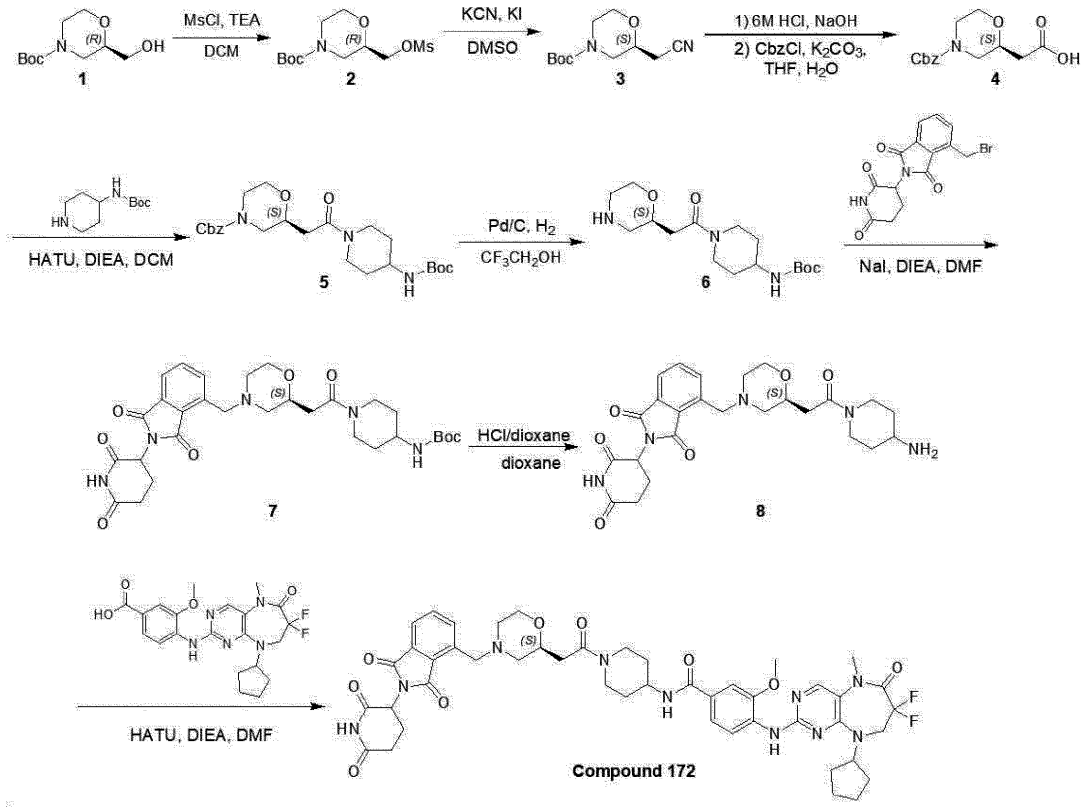
【０６９２】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１２（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄｄ、Ｊ＝１．３、７．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８－７．７８（ｍ、３Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄｄ、Ｊ＝１．７、８．２ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．５７－４．０９（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｓ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．８６－３．６７（ｍ、４Ｈ）、３．５４－３．４６（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１６－２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．９２－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．７９－２．７２（ｍ、１Ｈ）、２．７０－２．５２（ｍ、３Ｈ）、２．２９－２．２２（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１１（ｍ、２Ｈ）、２．０９－２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８４（ｍ、３Ｈ）、１．７９－１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．６２－１．４７（ｍ、４Ｈ）、１．３８－１．２０（ｍ、２Ｈ）。

【０６９３】

実施例１７２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（（２Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７２）の合成

【化１７９】



化合物１７２は、実施例１７１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

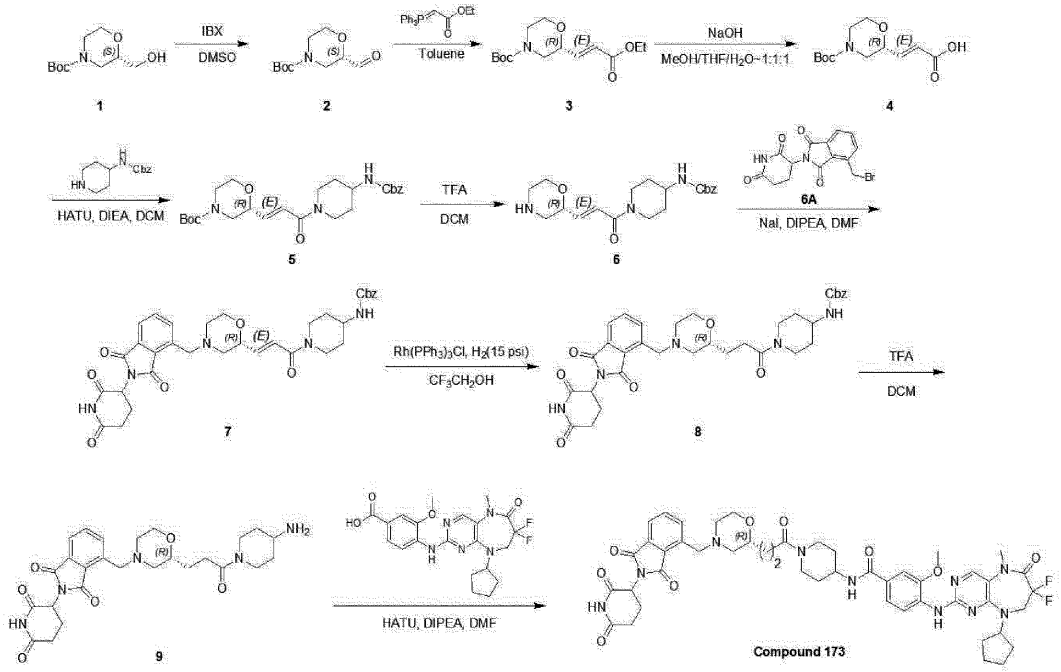
【０６９４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２７．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９９（ｓ、１Ｈ）、７．９２（ｄ、Ｊ＝７．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９－７．７７（ｍ、３Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｄｄ、Ｊ＝１．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．４１－４．０９（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９５（ｓ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．８５－３．６９（ｍ、４Ｈ）、３．５０（ｄｄ、Ｊ＝９．４、１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１５－２．９６（ｍ、２Ｈ）、２．９４－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１０．９　Ｈｚ、１Ｈ）、２．６９－２．６０（ｍ、２Ｈ）、２．５６（ｄ、Ｊ＝１１．２　Ｈｚ、１Ｈ）、２．２９－２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．１９－２．１０（ｍ、２Ｈ）、２．０８－２．０５（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８５（ｍ、３Ｈ）、１．７９－１．６３（ｍ、４Ｈ）、１．６２－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．３８－１．２１（ｍ、２Ｈ）。

【０６９５】

実施例１７３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７３）の合成

【化１８０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（２）の合成

ＤＭＳＯ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（３ｇ、１３．８１ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＩＢＸ（７．７３ｇ、２７．６２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、酢酸エチル）により出発物質が完全に消費されたことを確認し、３つの新たなスポットを確認した。反応混合物をワークアップのために他のスケール（１ｇ）と合わせた。反応混合物をろ過した。ろ過物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２１６．３

【０６９６】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－２－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（３）の合成

トルエン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－ホルミルモルホリン－４－カルボキシレート（１．１ｇ、５．１１ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でエチル２－（トリフェニル－λ^5－ホスファニリデン）アセテート（１．９６ｇ、５．６２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を９０℃で１６時間攪拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝５：１）により出発物質が完全に消費されたことを確認し、２つの新たなスポットを確認した。反応混合物をワークアップのために他のスケール（０．８ｇ）と合わせた。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－２－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（８４４ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ、３２．３７％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８６．３

【０６９７】

段階３．（Ｒ，Ｅ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－２－イル）アクリル酸（４）の合成

メタノール（８ｍＬ）、ＴＨＦ（８ｍＬ）およびH_2O（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－２－（３－エトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（８４０ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＮａＯＨ（１．１８ｇ、２９．４４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量の主要なピークを確認した。ＨＣｌ（１２Ｍ）を反応混合物に添加し、ｐＨ＝５～６に調整した。水層を酢酸エチル（１５ｍＬ×４）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、濃縮し、（Ｒ，Ｅ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－２－イル）アクリル酸（７１５ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ、９４．４０％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｎａ）$^+$＝２８０．４

【０６９８】

段階４．（Ｒ，Ｅ）－２－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（５）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中の（Ｒ，Ｅ）－３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－２－イル）アクリル酸（４００ｍｇ、１．５５ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６５０．２６ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６０２．８１ｍｇ、４．６６ｍｍｏｌ、８１２．４１μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のベンジル　Ｎ－（４－ピペリジル）カルバメート（４００．６９ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ）溶液を２０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（７１％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、（Ｒ，Ｅ）－２－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（４８２ｍｇ、９１６．０４μｍｏｌ、５８．９２％収率、９０％純度）を黄色の油状物として得た。ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ　ｔｉｍｅ：１．５７２；ｍｅｔｈｏｄ：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－３５０Ｘ４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３μｍ；移動相：Ｐｈａｓｅ　Ａ　ｆｏｒ　CO_2、およびＰｈａｓｅ　Ｂ　ｆｏｒ　メタノール（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：Ｂ　ｉｎ　Ａ　ｆｒｏｍ　５％　ｔｏ　４０％；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＤＡＤ；カラム温度：３５ºＣ；Ｂａｃｋ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ）。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝４１８．３

【０６９９】

段階５．ベンジル（Ｒ，Ｅ）－（１－（３－（モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ，Ｅ）－２－（３－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）モルホリン－４－カルボキシレート（４８２ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＴＦＡ（４６４．２２ｍｇ、４．０７ｍｍｏｌ、３０１．４４μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（８７％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル（Ｒ，Ｅ）－（１－（３－（モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４９６ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７４．４

【０７００】

段階６．ベンジル（１－（（Ｅ）－３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（７）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（ブロモメチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３

－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２８４．７８μｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（１８４．０３ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ、２４８．０２μＬ）、ＮａＩ（８．５４ｍｇ、５６．９６μｍｏｌ）およびベンジル（Ｒ，Ｅ）－（１－（３－（モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１５２．７０ｍｇ、３１３．２５μｍｏｌ、ＴＦＡ）を添加した。混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（５４％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ、ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（１－（（Ｅ）－３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３２ｍｇ、１８６．６１μｍｏｌ、６６．７３％収率、９１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６４４．１

【０７０１】

段階７．ベンジル（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８）の合成

CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中のベンジル（１－（（Ｅ）－３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）アクリロイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３２ｍｇ、２０５．０７μｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｒｈ（PPh_3）$_3$Ｃｌ（１８９．７３ｍｇ、２０５．０７μｍｏｌ）を添加した。懸濁液をH_2下、３回脱気し、パージし、生成された混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（２３％）が検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２０２ｍｇ、９６．９８μｍｏｌ、４７．２９％収率、３１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６４６．１

【０７０２】

段階８．４－（（（Ｒ）－２－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９）の合成

ＤＣＭ（４ｍＬ）中のベンジル（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２０２ｍｇ、９６．９８μｍｏｌ、３１％純度）溶液に２０℃でＴＦＡ（１１０．５８ｍｇ、９６９．８０μｍｏｌ、７１．８０μＬ）を添加し、生成された混合物を５０℃で３２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（１２％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。水層を凍結乾燥し、生成物Ａを得た。生成物Ａを分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：０％～１２％、７分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（（Ｒ）－２－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１５ｍｇ、２６．８２μｍｏｌ、３５．７０％収率、９８％純度、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１２．２

【０７０３】

段階９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７３）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（１０ｍｇ、２２．３５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９．３５ｍｇ、２４．５８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５．７８ｍｇ、４４．７０μｍｏｌ、７．７９μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（（Ｒ）－２－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）モルホリノ）メチル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１２．２５ｍｇ、２２．３５μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（５．７８ｍｇ、４４．７０μｍｏｌ、７．７９μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことを確認し、所望の質量ピーク（７１％）を確認した。反応混合物をH_2O（８ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（８ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（８ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～４４％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２Ｒ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（７．８ｍｇ、７．９３μｍｏｌ、３５．４８％収率、９８％純度、０．５ＦＡ）を白色の固体として得た。ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ ｔｉｍｅ：ｐｅａｋ １＝０．５９５、ｐｅａｋ ２＝２．５３０；ｍｅｔｈｏｄ：「カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－３ ５０Ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３μｍ移動相：Ｐｈａｓｅ Ａ ｆｏｒ CO_2、およびＰｈａｓｅ Ｂ ｆｏｒ ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：６０％ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）ｉｎ CO_2 流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡカラム温度：３５ºＣ；Ｂａｃｋ Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ」）。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９４１．０

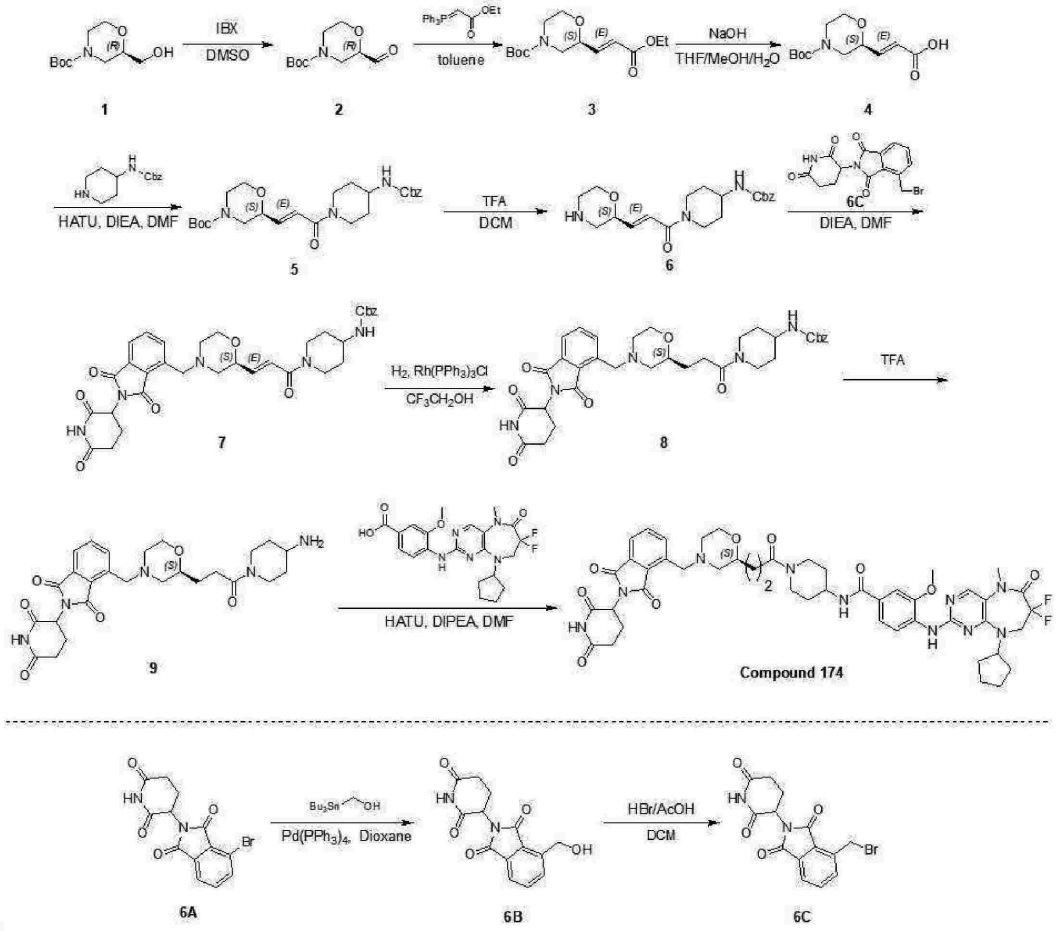
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２１－１０．９９（ｍ、１Ｈ）、８．４５－８．３８（ｍ、１Ｈ）、８．３０－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１３（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝３．１、７．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｓ、１Ｈ）、７．９４－７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．８７－７．８０（ｍ、２Ｈ）、７．５１－７．４３（ｍ、２Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．３９－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．０９－４．０１（ｍ、３Ｈ）、３．９８－３．９１（ｍ、５Ｈ）、３．９１－３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．７９－３．７３（ｍ、１Ｈ）、３．５４－３．３８（ｍ、５Ｈ）、３．１４－３．０５（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．８２－２．７６（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．４３－２．３６（ｍ、２Ｈ）、２．２０－２．１１（ｍ、１Ｈ）、２．１０－２．０１（ｍ、１Ｈ）、１．９８－１．７７（ｍ、５Ｈ）、１．７５－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、６Ｈ）、１．５０－１．３１（ｍ、２Ｈ）。

【０７０４】

実施例１７４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（（２Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジ

オキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）モルホリン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７４）の合成

【化１８１】



化合物１７４は、実施例１７３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０７０５】

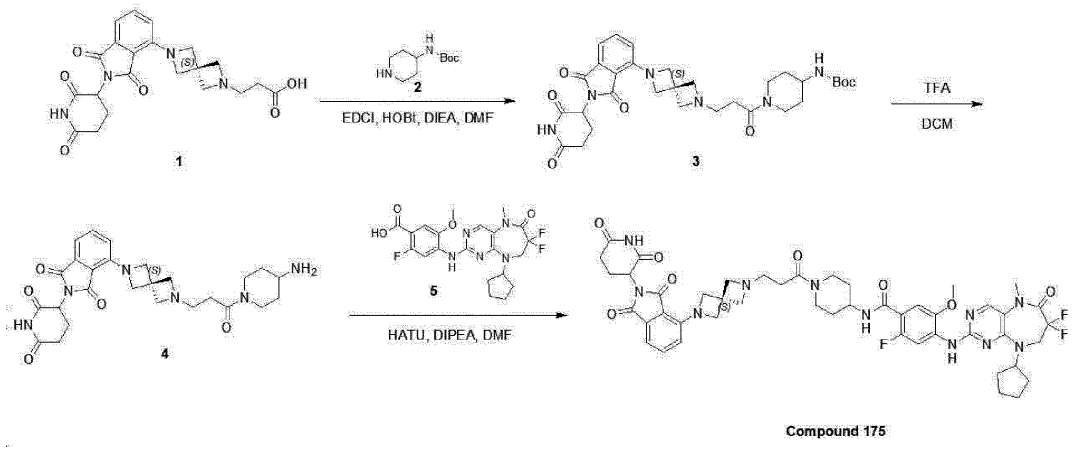
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９４１．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　Ｈｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．１５（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｑ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、２Ｈ）、７．５０－７．４６（ｍ、２Ｈ）、５．１４（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．１１－３．９８（ｍ、４Ｈ）、３．９７－３．９２（ｍ、２Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．８９－３．８７（ｍ、１Ｈ）、３．７９－３．７７（ｍ、１Ｈ）、３．５２－３．４１（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．３３－３．２４（ｍ、１Ｈ）、３．１１－３．０９（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．７９－２．７６（ｍ、１Ｈ）、２．７０－２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．４０－２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．１７－２．０４（ｍ、２Ｈ）、１．９９－１．７７（ｍ、６Ｈ）、１．７３－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．５７（ｍ、４Ｈ）、１．４７－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０７０６】

実施例１７５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７５）の合成

【化１８２】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン酸（１．７ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（８００ｍｇ、３．９９ｍｍｏｌ）溶液にＥＤＣＩ（１．１５ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０８ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．５５ｇ、１１．９６ｍｍｏｌ、２．０８ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより８５％の所望の質量が検出されたことと出発物質が消費されたことを確認した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。残渣を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２～３０％エタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２８０ｍｇ、４６０．０１μｍｏｌ、１１．５４％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６０９．３

【０７０７】

段階２．４－（６－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２１３．５８μｍｏｌ）溶液に－１０℃でＴＦＡ（４００．４０ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、２６０．００μＬ）を添加し、混合物を－１０℃で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより７４％の所望の質量が検出されたことと１９％の出発物質が残っていることを確認した。混合物を－５℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳにより９７％の所望の質量が検出されたことと出発物質が消費されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（６－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２

，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６０ｍｇ、粗製、２ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０９．１

【０７０８】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７５）の合成

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（７０ｍｇ、１５０．４０μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８６ｍｇ、２２６．１８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２９．６８ｍｇ、２２９．６４μｍｏｌ、４０μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１５分間攪拌した。それからＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（６－（３－（４－アミノピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６０ｍｇ、２１７．２１μｍｏｌ、２ＴＦＡ）およびＤＩＰＥＡ（１９２．９２ｍｇ、１．４９ｍｍｏｌ、２６０μＬ）溶液を－１５℃で添加し、混合物を０℃で４５分間攪拌した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製し、生成物（５０ｍｇ、９３％純度）を得て、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、分）によって精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３２．７ｍｇ、３３．５２μｍｏｌ、２２．２９％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９５６．３

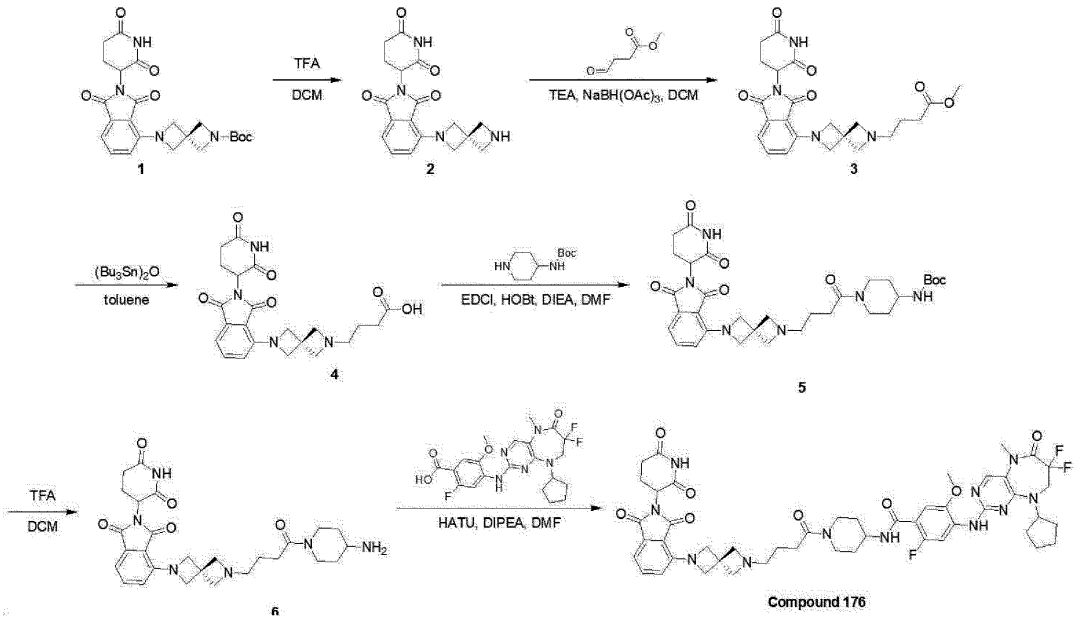
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、８．０１－７．９７（ｍ、１Ｈ）、７．５９－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．３４－４．２０（ｍ、５Ｈ）、４．０８（ｔ、Ｊ＝１３．７　Ｈｚ、２Ｈ）、４．０３－３．９６（ｍ、１Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．８８－３．８０（ｍ、１Ｈ）、３．３０－３．２４（ｍ、７Ｈ）、３．１８－３．０７（ｍ、１Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、２Ｈ）、２．７７－２．６９（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．３５－２．２８（ｍ、２Ｈ）、２．０４－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．９１－１．７６（ｍ、３Ｈ）、１．７６－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．３１（ｍ、２Ｈ）。

【０７０９】

実施例１７６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピ

ロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７６）の合成

【化１８３】



段階１．メチル４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノエート（３）の合成

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボキシレート（１．１ｇ、２．４２ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（２．７６ｇ、２４．２０ｍｍｏｌ、１．７９ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で５時間攪拌した。ＬＣＭＳにより６８％の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの質量が検出されたことを確認した。ＴＥＡ（２．４５ｇ、２４．２０ｍｍｏｌ、３．３７ｍＬ）を０℃で添加した後、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のメチル４－オキソブタノエート（８４３ｍｇ、７．２６ｍｍｏｌ）溶液を添加し、混合物を０℃で１５分間攪拌した。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１．５４ｇ、７．２６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより３０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をH_2O（２０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％メタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、メチル４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノエート（４２０ｍｇ、７７６．２８μｍｏｌ、３２．０７％収率、８４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５５．１

【０７１０】

段階２．メチル４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノエート（４）の合成

トルエン（１５ｍＬ）中のメチル４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノエート（４２０ｍｇ、７７６．２８μｍｏｌ、８４％純度）溶液に（$Bu_3Sn)_2O$（２．２５ｇ、３．７７ｍｍｏｌ、１．９２ｍＬ）を添加

し、混合物を１１０℃で２８時間撹拌した。ワークアップの後、ＬＣＭＳにより所望の質量が検出されたことと微量の出発物質が残っていることを確認した。混合物を減圧濃縮し、メチル４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノエート（２．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４１．５

【０７１１】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（１．１４ｇ、５．６８ｍｍｏｌ）および４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタン酸（２．５ｇ、粗製）溶液にＤＩＰＥＡ（２．２０ｇ、１７．０４ｍｍｏｌ、２．９７ｍＬ）、ＥＤＣＩ（１．６３ｇ、８．５１ｍｍｏｌ）およびＨＯＢｔ（１．５３ｇ、１１．３５ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより６０％の所望の質量が検出されたことと出発物質が消費されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液２～１０％メタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３３０ｍｇ、５１４．０４μｍｏｌ、９．０６％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６２３．０

【０７１２】

段階４．４－（６－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１６０．５９μｍｏｌ）溶液に－１０℃でＴＦＡ（３０８．００ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、０．２ｍＬ）を添加し、混合物を－１０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより６６％の所望の質量が検出されたことと１８％の出発物質が残っていることを確認した。ＬＣＭＳにより９２％の所望の質量が検出されたことと１％の出発物質が残っていることを確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（６－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０ｍｇ、粗製、２ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５２３．１

【０７１３】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７６）の合成

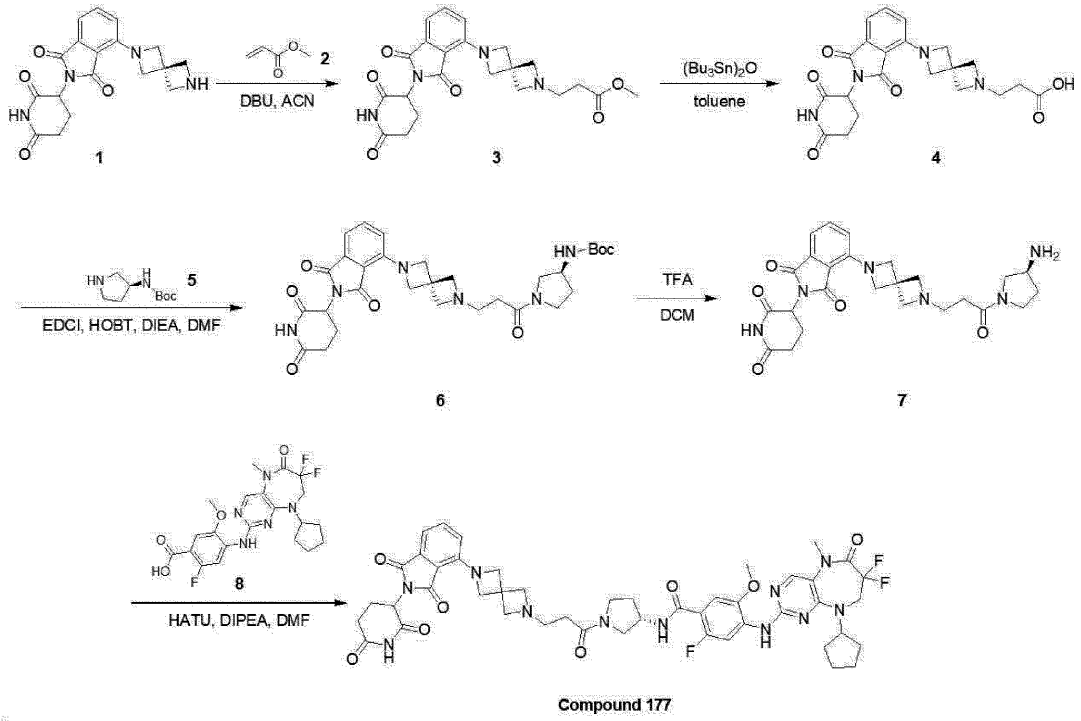
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１２８．９１μｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（７３．７１ｍｇ、１９３．８７μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（２９．６８ｍｇ、２２９．６４μｍｏｌ、４０μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１５分間攪拌した。それからＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－（６－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブチル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１３０．００ｍｇ、１７３．１９μｍｏｌ、２ＴＦＡ）およびＤＩＰＥＡ（１０３．８８ｍｇ、８０３．７６μｍｏｌ、１４０μＬ）溶液を－５℃で添加し、混合物を０℃で４５分間攪拌した。ＬＣＭＳにより７０％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相をH_2O（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３５ｍｇ、８９％純度）を得た。それから生成物を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）によって精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（４－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ブタノイル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１３．７ｍｇ、１３．８４μｍｏｌ、１０．７４％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９７０．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１３．３ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．９８－７．９２（ｍ、１Ｈ）、７．５８－７．５３（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝７．２ Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝８．７ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８５－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．３３－４．２２（ｍ、５Ｈ）、４．１３－３．９８（ｍ、３Ｈ）、３．９３－３．８１（ｍ、４Ｈ）、３．３１－３．２９（ｍ、４Ｈ）、３．２６－３．２２（ｍ、３Ｈ）、３．１７－３．０８（ｍ、１Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．７６－２．６５（ｍ、２Ｈ）、２．６１－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．３９－２．２７（ｍ、４Ｈ）、２．０３－１．９２（ｍ、３Ｈ）、１．９０－１．７７（ｍ、２Ｈ）、１．７５－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６８－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５２－１．４３（ｍ、３Ｈ）。

【０７１４】

実施例１７７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７７）の合成

【化１８４】



段階１．３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノエート（３）の合成

ＡＣＮ（３０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１．７ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、ＴＦＡ）およびメチルアクリレート（５．２２ｇ、６０．６３ｍｍｏｌ、５．４６ｍＬ）溶液にＤＢＵ（１１．１１ｇ、７２．９８ｍｍｏｌ、１１ｍＬ）を添加し、混合物を－３０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が消費されたことと６８％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を－５℃でH_2O（２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％メタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製し、３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノエート（８５０ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、４９．４５％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４１．１

【０７１５】

段階２．３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン酸（４）の合成

トルエン（２０ｍＬ）中のメチル３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノエート（８５０ｍｇ、１．９３ｍｍｏｌ）溶液に$(Bu_3Sn)_2O$（２．８１ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、２．４０ｍＬ）を添加し、混合物を１１０℃で２８時間攪拌した。ＬＣＭＳにより８５％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン酸（３．４ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ

＋Ｈ）$^{+}$＝４２７．１
【０７１６】
段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（６）の合成
ＤＭＦ（１５ｍＬ）中の３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパン酸（１．７ｇ、３．９９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチルピロリジン－３－イルカルバメート（７５０ｍｇ、４．０３ｍｍｏｌ）溶液にＥＤＣＩ（１．１５ｇ、５．９８ｍｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（１．０８ｇ、７．９７ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１．５５ｇ、１１．９６ｍｍｏｌ、２．０８ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより８９％の所望の質量が検出されたことと出発物質が消費されたことを確認した。混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３０％エタノール／酢酸エチル勾配＠５０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（３５０ｍｇ、５５３．２６μｍｏｌ、１３．８８％収率、９４％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５９５．１
【０７１７】
段階４．４－（６－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成
ＤＣＭ（１．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１３０ｍｇ、２１８．６１μｍｏｌ）溶液に０℃でＴＦＡ（４００．４０ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ、２６０．００μＬ）を添加し、混合物を０℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより７９％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（６－（３－（（Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６０ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４９５．１
【０７１８】
段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７７）の合成
ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９８ｍｇ、２５７．７４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５９．３６ｍｇ、４５９．２９μｍｏｌ、８０．００μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１５分間攪拌した。それからＤＭＦ（１５ｍＬ）中の４－（６－（３－（（

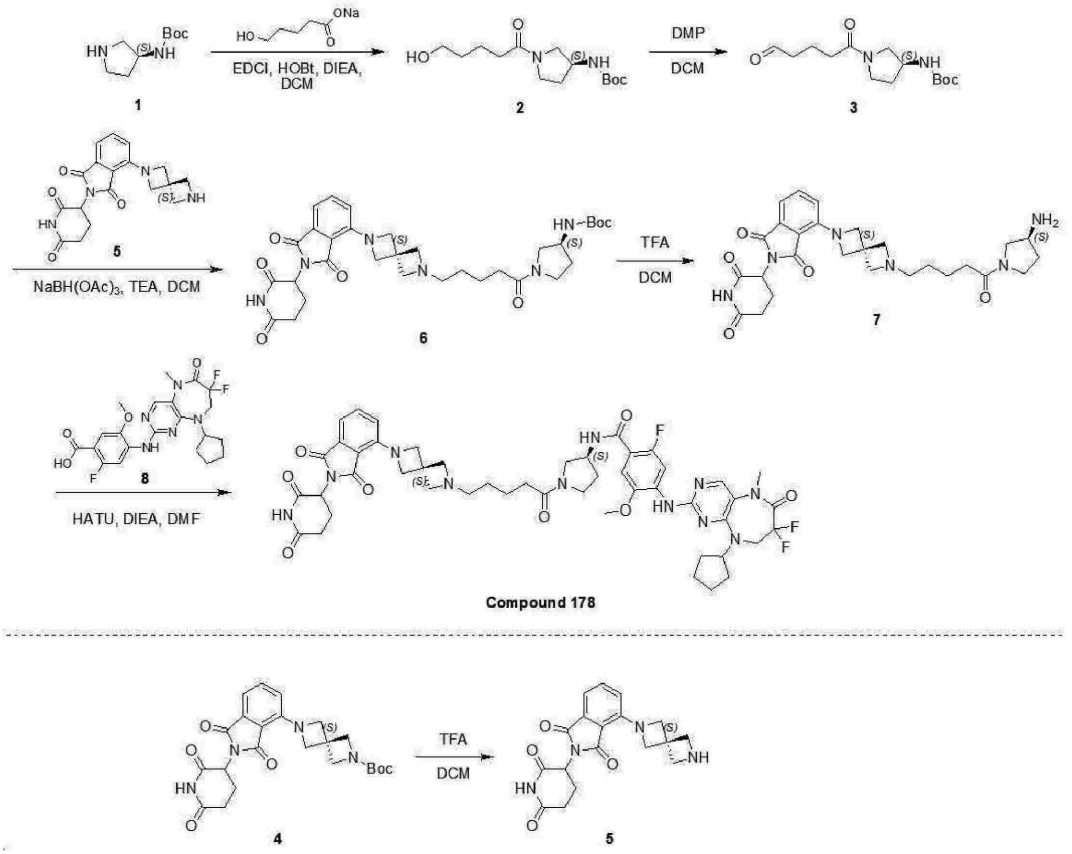
Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６０ｍｇ、２２１．４３μｍｏｌ、２ＴＦＡ）およびＤＩＰＥＡ（２３７．４４ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ、３２０．００μＬ）溶液を０℃で添加し、混合物を２０℃で４５分間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍＭ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）プロパノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（３７．９ｍｇ、３９．４３μｍｏｌ、２２．９４％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９４２．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２０（ｍ、３Ｈ）、８．０５－７．９８（ｍ、１Ｈ）、７．５７－７．４８（ｍ、１Ｈ）、７．２３－７．１７（ｍ、１Ｈ）、７．１２－７．０４（ｍ、１Ｈ）、６．７８－６．６７（ｍ、１Ｈ）、５．０８－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．５０－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．２０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１５．４　Ｈｚ、４Ｈ）、４．１２－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７８－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６２－３．４０（ｍ、４Ｈ）、３．２９－３．２１（ｍ、７Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．２７－２．１６（ｍ、２Ｈ）、２．０３－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．７７－１．５４（ｍ、６Ｈ）。

【０７１９】

実施例１７８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（３Ｓ）－１－（５－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－イル）ペンタノイル）ピロリジン－３－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１７８）の合成

【化１８５】



化合物１７８は、実施例１７７にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

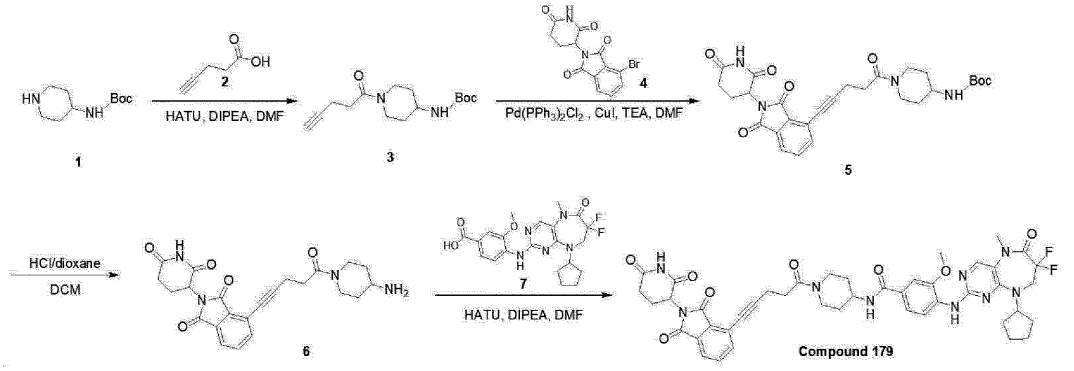
【０７２０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９７０．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８－１１．０４（ｍ、１Ｈ）、８．３０－８．２２（ｍ、３Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．５８－７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３－７．０８（ｍ、１Ｈ）、６．７５（ｔ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０７－５．００（ｍ、１Ｈ）、４．８６－４．７８（ｍ、１Ｈ）、４．５１－４．３３（ｍ、１Ｈ）、４．２８－４．１９（ｍ、４Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７７－３．７０（ｍ、１Ｈ）、３．６１－３．５３（ｍ、２Ｈ）、３．５１－３．４０（ｍ、８Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．４０－２．２９（ｍ、２Ｈ）、２．２６－２．１７（ｍ、２Ｈ）、２．０３－１．９０（ｍ、４Ｈ）、１．７６－１．５６（ｍ、７Ｈ）、１．５３－１．４４（ｍ、２Ｈ）、１．３４－１．２２（ｍ、２Ｈ）。

【０７２１】

実施例１７９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７９）の合成

【化１８６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（５００ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）およびペント－４－エン酸（２４４．９１ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１．４２ｇ、３．７４ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（９６７．９８ｍｇ、７．４９ｍｍｏｌ、１．３０ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）によりｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメートが完全に消費されたことと一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　１／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５２０ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、７４．２９％収率）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２８１．４

【０７２２】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２５０ｍｇ、８９１．７１μｍｏｌ）および４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３００．６２ｍｇ、８９１．７１μｍｏｌ）溶液に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（６２．５９ｍｇ、８９．１７μｍｏｌ）、ＣｕＩ（３３．９７ｍｇ、１７８．３４μｍｏｌ）およびＴＥＡ（５４１．３８ｍｇ、５．３５ｍｍｏｌ、７４４．６８μＬ）を添加した。混合物を７０℃でN_2気体下、０．５時間攪拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル（１－（ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメートが完全に消費されたことと～４０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝１／０　ｔｏ　１／１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３６０ｍｇ、５３０．０３μｍｏｌ、５９．４４％収率、７９％純度）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５３７．１

【０７２３】

段階３．４－（５－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－オキソペント－１－イン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ＤＣＭ（１．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、１８６．３７μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１．５ｍＬ）の混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（５－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－オキソペント－１－イン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４３７．０

【０７２４】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１７９）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（５－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－オキソペント－１－イン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１００ｍｇ、２１１．４５μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（９４．６１ｍｇ、２１１．４５μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１２０．６０ｍｇ、３１７．１８μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（８１．９９ｍｇ、６３４．３６μｍｏｌ、１１０．４９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（５－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－オキソペント－１－イン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと～５７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０ｘ２５ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～４２％、１０分）および分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ＤＣＭ：メタノール＝２０：１）によって精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（５－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ペント－４－イノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（４４．９ｍｇ、５１．３４μｍｏｌ、２４．２８％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６６．５

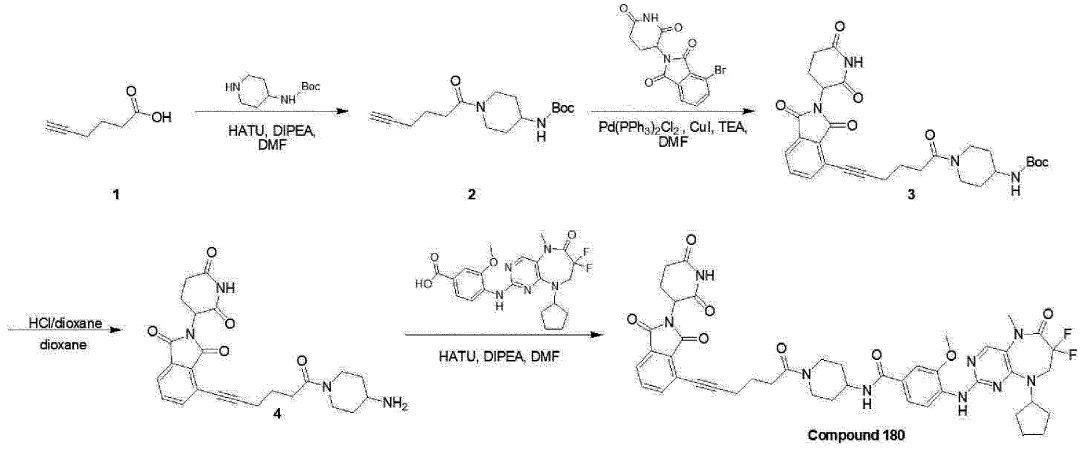
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１５（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．２０－８．１３（ｍ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．９０－７．７８（ｍ、３Ｈ）、７．５４－７．４４（ｍ、２Ｈ）、５．１９－５．０９（ｍ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．４５－４．３５（ｍ、１Ｈ）、４．１１－４．００（ｍ、３Ｈ）、３．９８－３．９５（ｍ、１Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．２０－３．１２（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．７５（ｓ、５Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．１１－２．０３（ｍ、１Ｈ）、１．９９－１．８１（ｍ、４Ｈ）、１．７７－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５５（ｍ、４Ｈ）、１．５３－１．３８（ｍ、２Ｈ）。

【０７２５】

実施例１８０．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（６－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－

３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）ヘキス－５－イノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１８０）の合成

【化１８７】



化合物１８０は、実施例１７９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

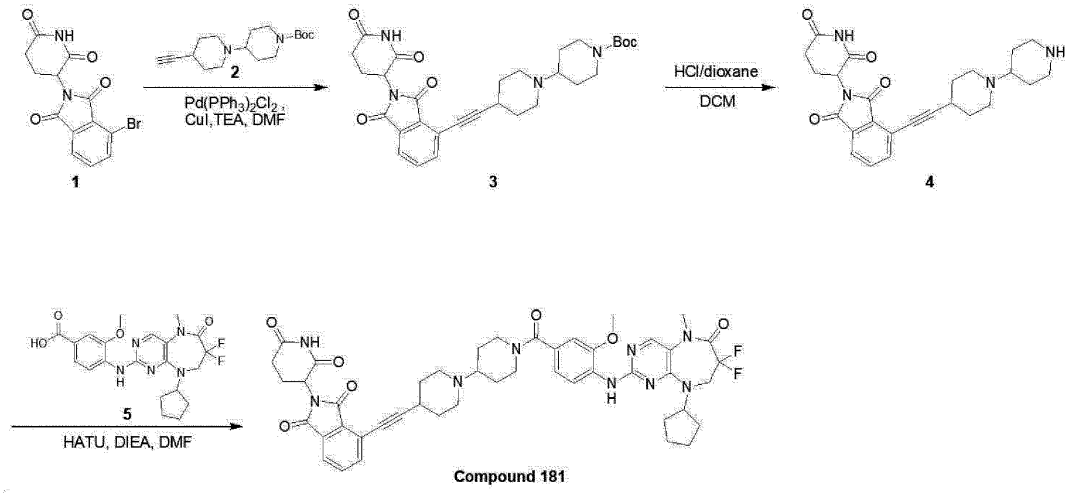
【０７２６】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８０．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１４（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．１２（ｄｄ、Ｊ＝３．１、７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．９１－７．８１（ｍ、３Ｈ）、７．５３－７．４６（ｍ、２Ｈ）、５．１４（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７１（ｍ、１Ｈ）、４．４２（ｄ、Ｊ＝１１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２－３．９０（ｍ、７Ｈ）、３．３５（ｓ、３Ｈ）、３．１４（ｔ、Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．９４－２．８０（ｍ、１Ｈ）、２．７３－２．５８（ｍ、７Ｈ）、２．０８－１．８０（ｍ、７Ｈ）、１．７３－１．４０（ｍ、８Ｈ）。

【０７２７】

実施例１８１．４－（（１’－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）エチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８１）の合成

【化１８８】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチニル）－［１，４’－ビピペリジン］

－１’－カルボキシレート（３）の合成
ＤＭＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－エチニル－［１，４’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレート（１００ｍｇ、３４１．９８μｍｏｌ）および４－ブロモ－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１５．２９ｍｇ、３４１．９８μｍｏｌ）溶液に$Pd(PPh_3)_2Cl_2$（２４．００ｍｇ、３４．２０μｍｏｌ）、ＣｕＩ（１３．０３ｍｇ、６８．４０μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１０３．８１ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ、１４２．８０μＬ）を添加した。混合物を５０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル４－エチニル－［１，４’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレートが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（２５％）を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、酢酸エチル：メタノール＝５：１）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチニル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレート（８０ｍｇ、１１３．７４μｍｏｌ、３３．２６％収率、７８％純度）を明るい黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５４９．３

【０７２８】
段階２．４－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イルエチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成
ＤＣＭ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）エチニル）－［１，４’－ビピペリジン］－１’－カルボキシレート（８０ｍｇ、１４５．８２μｍｏｌ）およびＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）の混合物を２５℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、４－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イルエチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を明るい黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４９．３

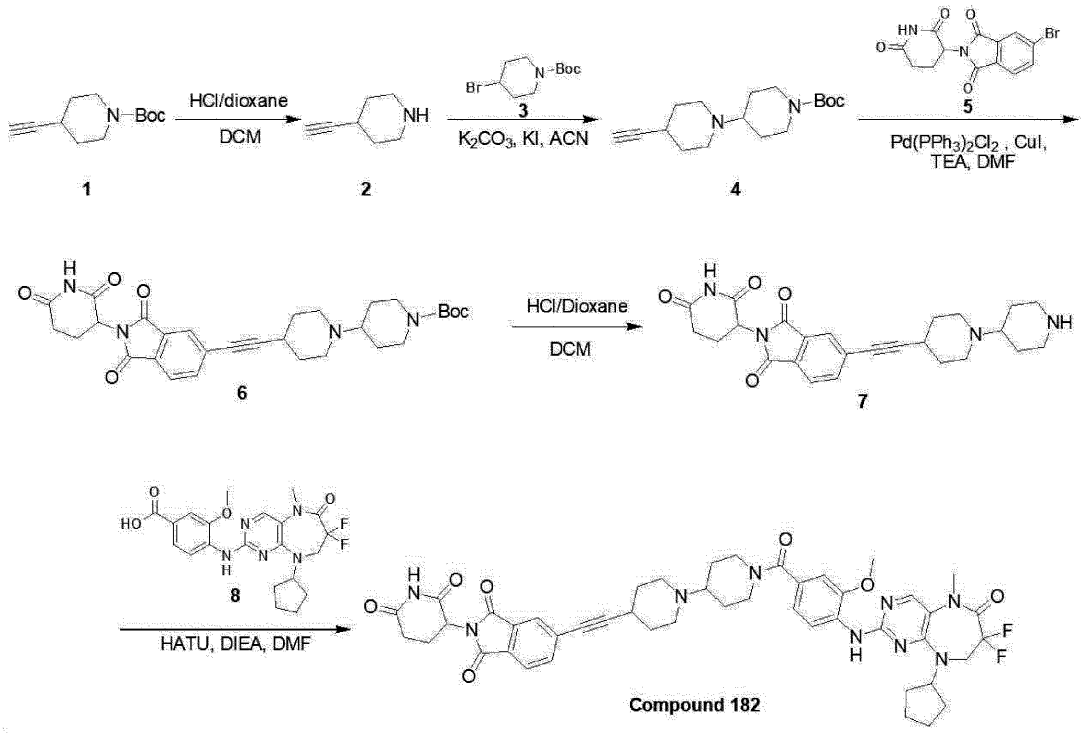
【０７２９】
段階３．４－（（１’－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）エチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８１）の合成
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イルエチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、１６４．９６μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（７３．８１ｍｇ、１６４．９６μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（９４．０８ｍｇ、２４７．４４μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（６３．９６ｍｇ、４９４．８７μｍｏｌ、８６．２０μＬ）を添加した。混合物を２５℃で５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（［１，４’－ビピペリジン］－４－イルエチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量の一つの主要なピークが検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０ｘ２５ｍｍｘ１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４６％、１０分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂ

ｒｉｄｇｅ １５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（ＮＨ４ＨＣＯ３）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％）によって精製し、４－（（１’－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）エチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２０．８ｍｇ、２３．４６μｍｏｌ、１４．２２％収率、９９％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋＝８７８．１
１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝１１．１３（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．９０－７．７８（ｍ、３Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄｄ、Ｊ＝１．６、８．２ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６－４．６５（ｍ、１Ｈ）、４．０２（ｔ、Ｊ＝１４．１ Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．７９（ｍ、４Ｈ）、２．７７－２．７１（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５９（ｍ、１Ｈ）、２．５７－２．５２（ｍ、５Ｈ）、２．４３－２．３２（ｍ、２Ｈ）、２．１１－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９２－１．８５（ｍ、４Ｈ）、１．８３－１．７３（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６３（ｍ、４Ｈ）、１．６０－１．５１（ｍ、４Ｈ）、１．４８－１．３６（ｍ、２Ｈ）。

【０７３０】

実施例１８２．５－（（１’－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－イル）エチニル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８２）の合成

【化１８９】



化合物１８２は、実施例１８１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０７３１】

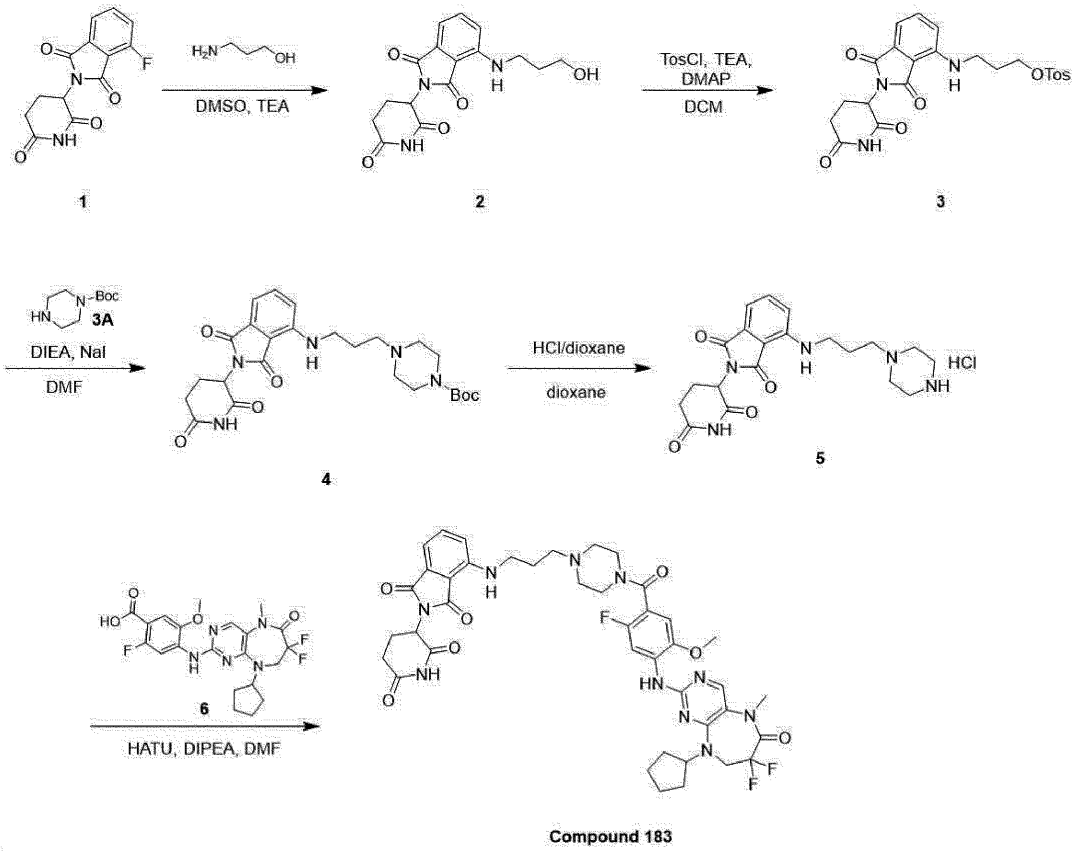
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）＋＝８７８．６、１Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ６）δ

＝１１．１４（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、８．１３（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．９３－７．８１（ｍ、３Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝１．３　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄｄ、Ｊ＝１．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７－４．６６（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９７（ｍ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９３－２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．８３－２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．７３－２．６６（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．６２（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５３（ｍ、５Ｈ）、２．４１－２．３１（ｍ、２Ｈ）、２．１１－２．０２（ｍ、１Ｈ）、１．９５－１．８５（ｍ、４Ｈ）、１．８２－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．７０－１．６２（ｍ、４Ｈ）、１．６１－１．４８（ｍ、４Ｈ）、１．４７－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０７３２】

実施例１８３．４－（（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８３）の合成

【化１９０】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＳＯ（３０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５００ｍｇ、１．８１ｍｍｏｌ）溶液に２５℃で３－アミノプロパン－１－オール（２０３．９４ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ、２０９．３８μＬ）およびＴＥＡ（５４９．５０ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ、７５５．８５μＬ）を添加した。混合物を９０℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、減圧濃縮し、２－（２，６－

ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（０．２ｇ、３０１．８２μｍｏｌ、１６．６７％収率、５０％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３２．１

【０７３３】

段階２．３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（３）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（２００ｍｇ、３０１．８２μｍｏｌ、５０％純度）の混合物に２５℃でＴｏｓＣｌ（１１５．０８ｍｇ、６０３．６４μｍｏｌ）、ＴＥＡ（９１．６２ｍｇ、９０５．４６μｍｏｌ、１２６．０３μＬ）およびＤＭＡＰ（７．３７ｍｇ、６０．３６μｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を（他のバッチと合わせた）減圧濃縮し、ＤＣＭを除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；１０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％石油エーテル：酢酸エチル勾配＠５０ｍＬ／分）によって精製し、３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（１６０ｍｇ、３２２．９６μｍｏｌ、７１．３４％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４８６．０

【０７３４】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル４－メチルベンゼンスルホナート（１６０ｍｇ、３２９．５５μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＥＡ（１２７．７８ｍｇ、９８８．６５μｍｏｌ、１７２．２１μＬ）、ｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（７３．６５ｍｇ、３９５．４６μｍｏｌ）およびＮａＩ（９．８８ｍｇ、６５．９１μｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～９７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、２９４．６６μｍｏｌ、８９．４１％収率、９２％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５００．３

【０７３５】

段階４．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（５）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、３２０．２８μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル：メタノール＝１０：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３

－ジオン（１３０ｍｇ、１６７．０１μｍｏｌ、５２．１４％収率、５６％純度、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４００．１

【０７３６】

段階５．４－（（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８３）の合成

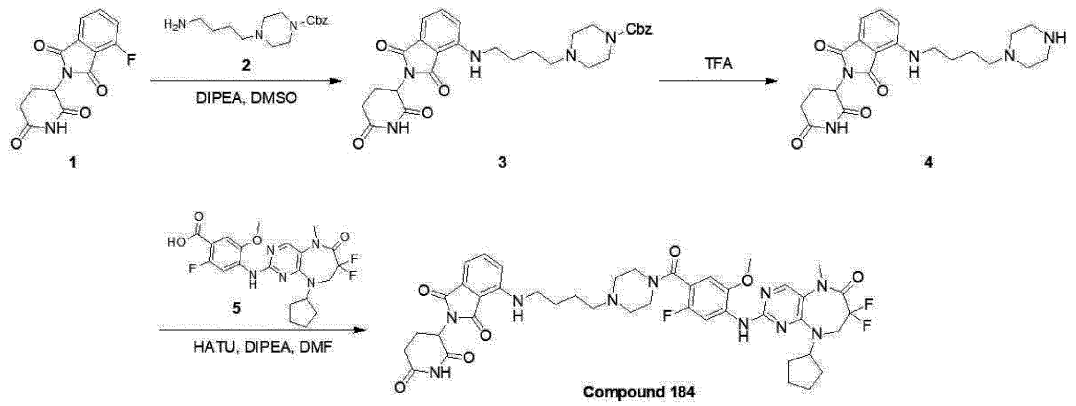
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（４８．５３ｍｇ、１０４．２８μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（７９．３０ｍｇ、２０８．５５μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（６７．３９ｍｇ、５２１．３８μｍｏｌ、９０．８２μＬ）を添加した。０．５時間後、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（３－（ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、１１４．７０μｍｏｌ、ＨＣｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～５０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　３０ｘ１５０ｍｍｘ　７μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～４６％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４８％～７８％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１８．６ｍｇ、２１．７７μｍｏｌ、２０．８７％収率、９９．１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４７．３

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．１１（ｄ、Ｊ＝１２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｔ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝８．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２－６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８２（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄｄ、Ｊ＝５．２、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７０－３．６５（ｍ、２Ｈ）、３．４３－３．４０（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．３１（ｍ、５Ｈ）、２．９２－２．８８（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．５５（ｍ、１Ｈ）、２．４２－２．３３（ｍ、６Ｈ）、１．７６－１．２３（ｍ、１２Ｈ）。

【０７３７】

実施例１８４．４－（（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８４）の合成

【化１９１】



化合物１８４は、実施例１８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

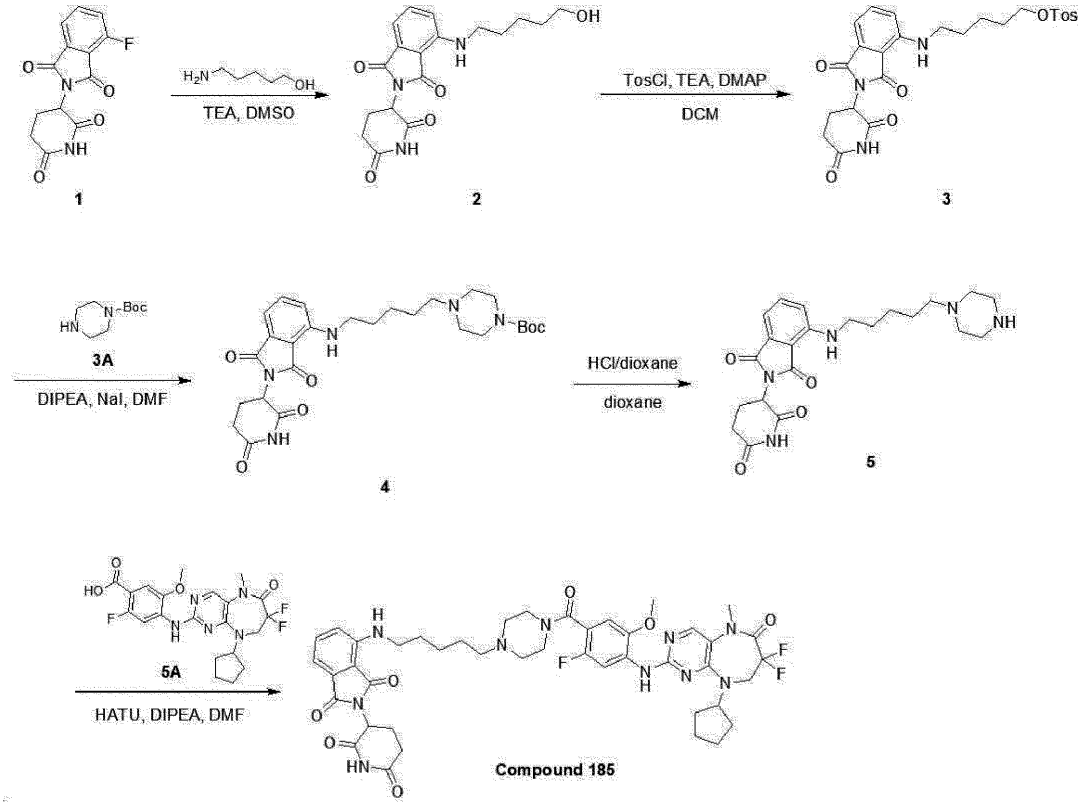
【０７３８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６１．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．１８（ｄ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．６３－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄｄ、Ｊ＝６．６、１６．９　Ｈｚ、２Ｈ）、６．５７（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．２５（ｍ、７Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４５－２．３０（ｍ、６Ｈ）、２．０７－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．４８（ｍ、１０Ｈ）。

【０７３９】

実施例１８５．４－（（５－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８５）の合成

【化１９２】



化合物１８５は、実施例１８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

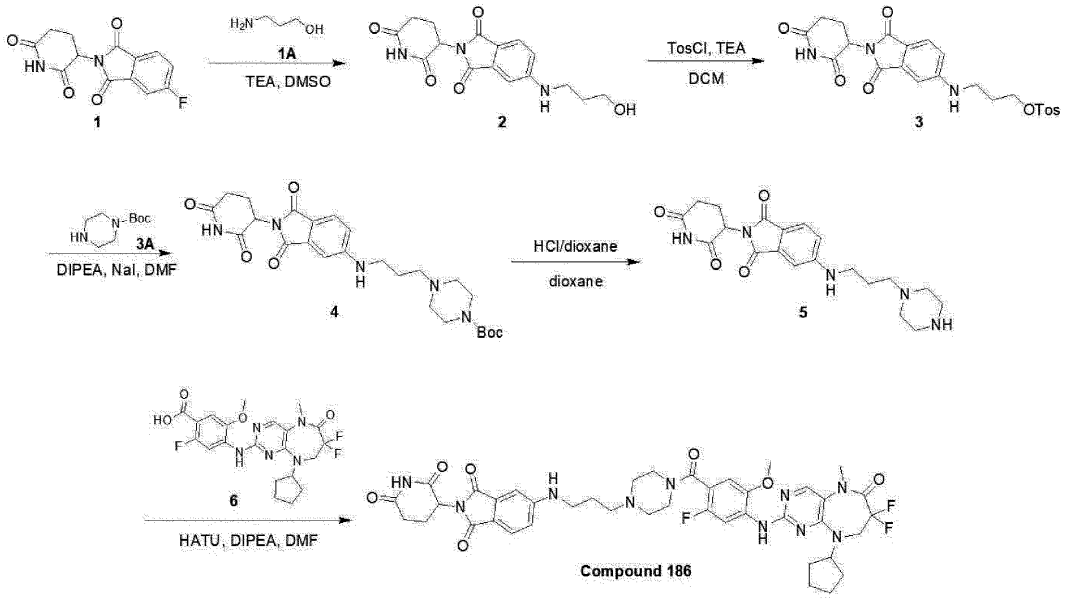
【０７４０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７５．１、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｄ、Ｊ＝１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１１．６ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、７．６３－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．１０（ｂｒ ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝５．４、１７．１ Ｈｚ、２Ｈ）、６．５４（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、５．０５（ｂｒ ｄ、Ｊ＝８．５ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０１（ｍ、２Ｈ）、３．８９（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１．０ Ｈｚ、３Ｈ）、３．５２ －３．６９（ｍ、２Ｈ）、３．２１ －３．３２（ｍ、７Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．６８（ｍ、１Ｈ）、２．４４－２．２７（ｍ、６Ｈ）、２．０８－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．７７－１．３０（ｍ、１３Ｈ）。

【０７４１】

実施例１８６．５－（（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８６）の合成

【化１９３】



化合物１８６は、実施例１８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

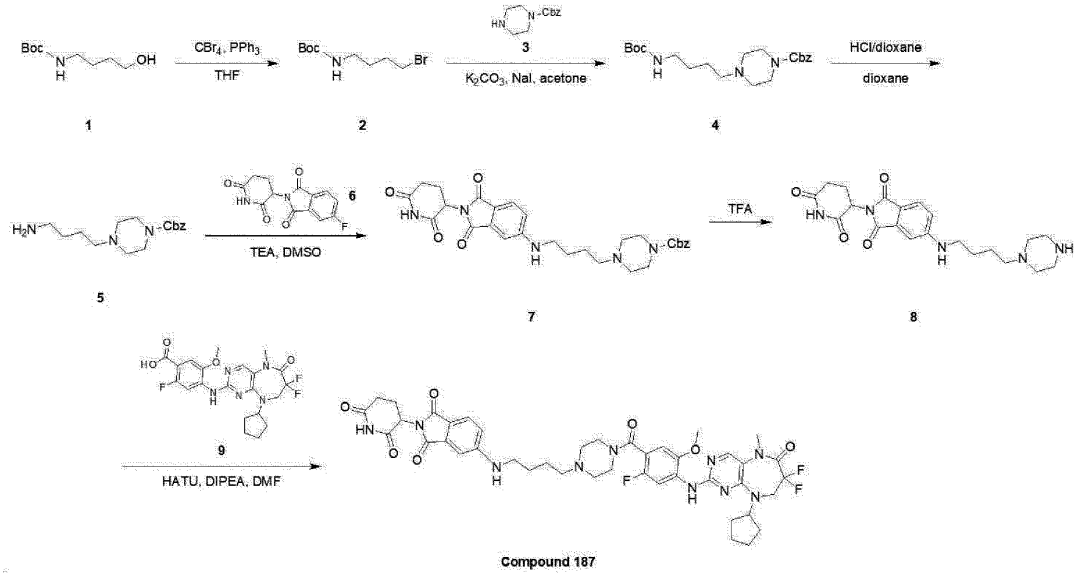
【０７４２】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４７．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝１２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｔ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１－６．９５（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｄｄ、Ｊ＝１．９、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７０－３．６２（ｍ、２Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、５Ｈ）、３．２６－３．１７（ｍ、２Ｈ）、２．９３－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５４（ｍ、１Ｈ）、２．４７－２．３８（ｍ、４Ｈ）、２．３８－２．３１（ｍ、２Ｈ）、２．０３－１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．７８－１．５１（ｍ、９Ｈ）。

【０７４３】

実施例１８７．５－（（４－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ブチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８７）の合成

【化１９４】



化合物１８７は、実施例１８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

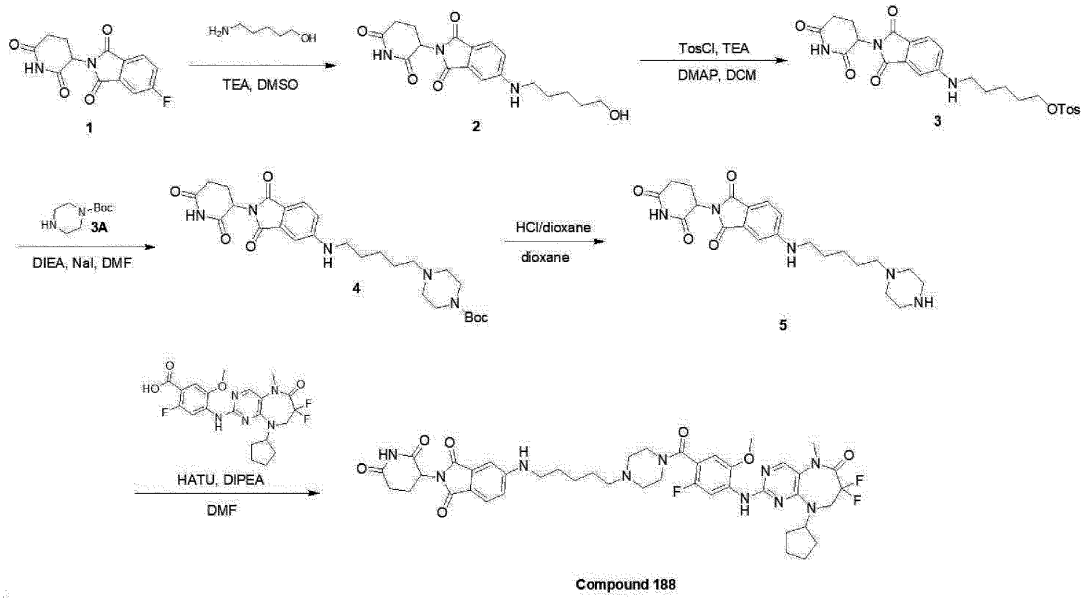
【０７４４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８６１．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０５（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｔ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１－６．９４（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｓ、３Ｈ）、３．７２－３．５８（ｍ、２Ｈ）、３．３５－３．２７（ｍ、５Ｈ）、３．２３－３．１４（ｍ、２Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．５０－２．２５（ｍ、６Ｈ）、２．０４－１．８７（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．５１（ｍ、１０Ｈ）。

【０７４５】

実施例１８８．５－（（５－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ペンチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８８）の合成

【化１９５】



化合物１８８は、実施例１８３にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

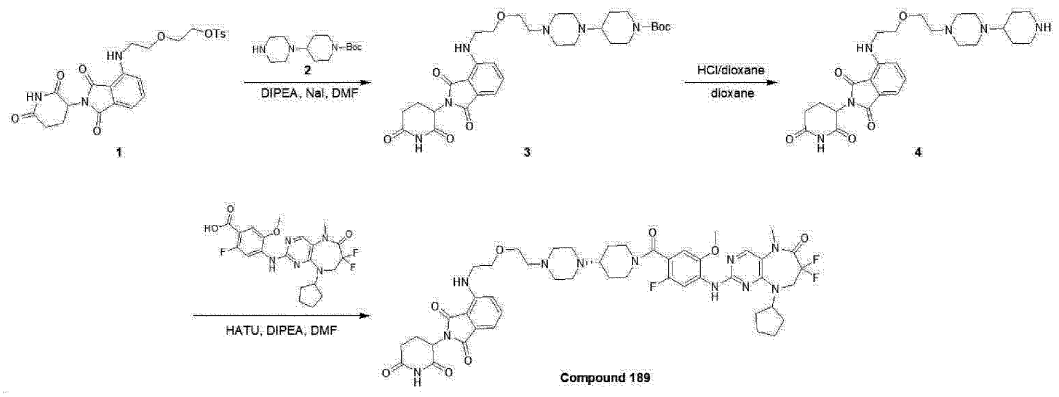
【０７４６】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７５．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．２８（ｓ、１Ｈ）、８．１７（ｄ、Ｊ＝１２．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｔ、Ｊ＝５．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．９２（ｍ、２Ｈ）、６．８５（ｄｄ、Ｊ＝１．９、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９（ｑ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．５２－３．７１（ｍ、２Ｈ）、３．２９　－３．３８（ｍ、５Ｈ）、３．２１－３．１０（ｍ、２Ｈ）、２．９５－２．７９（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．６３（ｍ、１Ｈ）、２．４５－２．３８（ｍ、２Ｈ）、２．３８－２．２５（ｍ、４Ｈ）、２．０５－１．８７（ｍ、３Ｈ）、１．８１－１．２８（ｍ、１３Ｈ）。

【０７４７】

実施例１８９．４－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８９）の合成

【化１９６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１５０ｍｇ、２９０．９６μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－ピペラジン－１－イルピペリジン－１－カルボキシレート（８６．２２ｍｇ、３２０．０６μｍｏｌ）溶液に２０℃でＮａＩ（８．７２ｍｇ、５８．１９μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１２．８１ｍｇ、８７２．８８μｍｏｌ、１５２．０４μＬ）を添加し、生成された混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナートが完全に消費されたことと所望の質量の７３％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２９ｍｇ、２０２．１２μｍｏｌ、６９．４７％収率、９６％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６１３．２

【０７４８】

段階２．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（４）の合成

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１２９ｍｇ、２１０．５４μｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、９．４４ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の９２％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１２０ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５１３．３

【０７４９】

段階３．４－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８９）の合成

ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、１９３．３７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８０．８８ｍｇ、２１２．７１μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４９．９８ｍｇ、３８６．７４μｍｏｌ、６７．３６μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１１６．７９ｍｇ、２１２．７１μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＤＩＰＥＡ（４９．９８ｍｇ、３８６．７４μｍｏｌ、６７．３６μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の７２％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、８分）によって再精製し、凍結乾燥し、４－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３４．１ｍｇ、３５．１７μｍｏｌ、１８．１９％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９５９．９

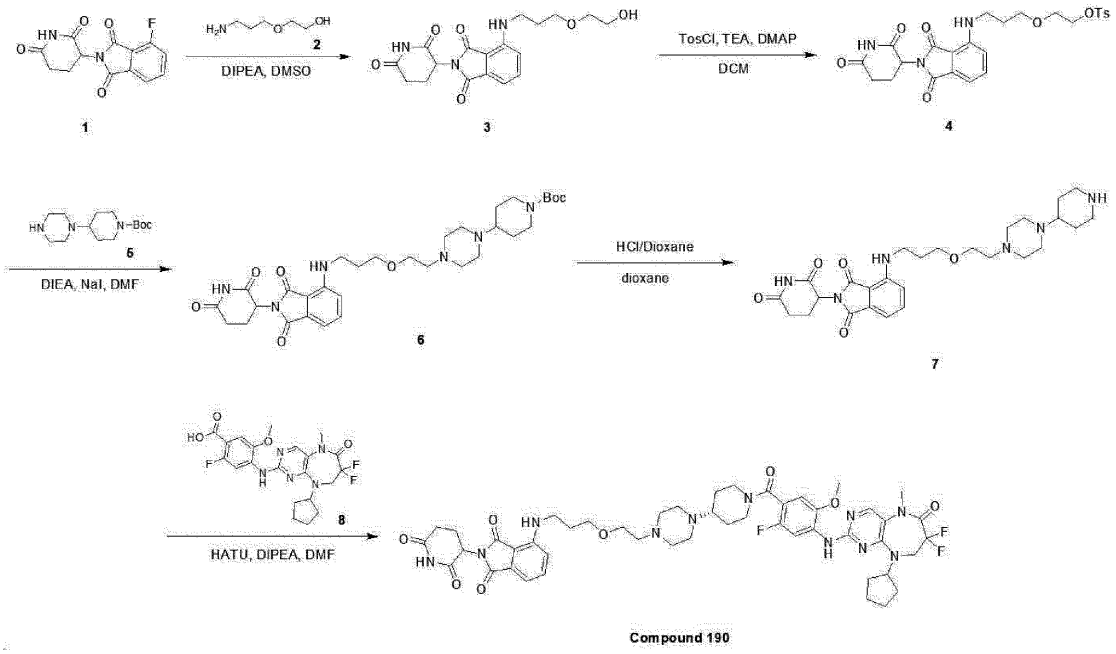
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝１２．０ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．６１－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄ、Ｊ＝６．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｂｒ ｔ、Ｊ＝５．７ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｑ、Ｊ＝７．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９－４．４０（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１３．９ Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．６０－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．５２（ｔ、Ｊ＝５．６ Ｈｚ、３Ｈ）、３．４７－３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１０－２．９８（ｍ、１Ｈ）、２．９２－２．７６（ｍ、２Ｈ）、２．６０－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４７－２．３１（ｍ、１１Ｈ）、２．０６－１．９７（ｍ、１Ｈ）、１．９７－１．８９（ｍ、２Ｈ）、１．８２－１．７９（ｍ、１Ｈ）、１．７５－１．６９（ｍ、３Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、４Ｈ）、１．３６－１．２２（ｍ、２Ｈ）。

【０７５０】

実施例１９０．４－（（３－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－

ジオン（化合物１９０）の合成

【化１９７】



化合物１９０は、実施例１８９にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

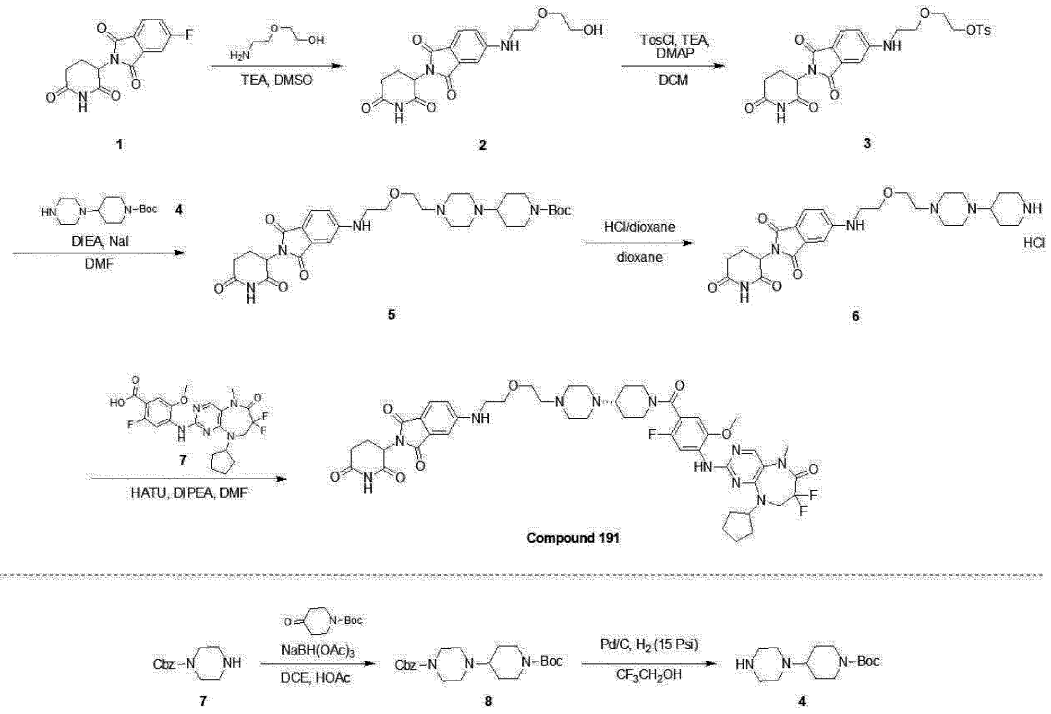
【０７５１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９７４．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝１２．０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、７．５７（ｔ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６５（ｔ、Ｊ＝４．０　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．４３（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１２．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．５２－３．５１（ｍ、１Ｈ）、３．４８－３．４５（ｍ、４Ｈ）、３．３７－３．３４（ｍ、２Ｈ）、３．２９（ｓ、３Ｈ）、３．０６－３．００（ｍ、１Ｈ）、２．９２－２．７７（ｍ、２Ｈ）、２．６６－２．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４５－２．３５（ｍ、９Ｈ）、２．０３－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９４－１．９２（ｍ、２Ｈ）、１．８３－１．７７（ｍ、３Ｈ）、１．７３－１．６６（ｍ、３Ｈ）、１．６４－１．５４（ｍ、４Ｈ）、１．３３－１．２７（ｍ、２Ｈ）。

【０７５２】

実施例１９１．５－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１９１）の合成

【化１９８】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（２）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（２ｇ、７．２４ｍｍｏｌ）溶液に２５℃で２－（２－アミノエトキシ）エタノール（９１３．４９ｍｇ、８．６９ｍｍｏｌ、８６９．９９μＬ）およびＴＥＡ（８７９．２１ｍｇ、８．６９ｍｍｏｌ、１．２１ｍＬ）を添加した。混合物を９０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の化合物質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×６）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ Ｓｅｐａ Ｆｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ、１９．１１％収率、１００％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６２．２

【０７５３】

段階２．ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８）の合成

ＤＣＥ（５０ｍＬ）中のベンジルピペラジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ、４．３９ｍＬ）の混合物に２５℃でｔｅｒｔ－ブチル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（４．５２ｇ、２２．７０ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｃ（１．４３ｇ、２３．８３ｍｍｏｌ、１．３６ｍＬ）を添加した。２５℃で２時間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９．２４ｇ、９０．８０ｍｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～７０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物に０℃でH_2O（１００ｍＬ）を添加した後、０℃で炭酸ナトリウム（ｓａｔ．ａｑ．５０ｍＬ）をｐＨ＝１０になるまで添加し、合わせた水層を酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した後、合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ Ｓｅｐａ Ｆｌａｓｈ シリカフラッ

シュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６．２ｇ、１５．２０ｍｍｏｌ、６６．９４％収率、９８．９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４０４．２

【０７５４】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（４）の合成

CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中のベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３ｇ、７．４３ｍｍｏｌ）の混合物にCF_3CH_2OH（５ｍＬ）中のＰｄ／Ｃ（０．５ｇ、１．４９ｍｍｏｌ、１０％純度）溶液をN_2気体下、２５℃で添加した。混合物をH_2気体（１５ｐｓｉ）下、２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳによりベンジル４－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートが消費されたことを確認した。混合物をろ過し、触媒を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（２．５ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝２７０．４

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝３．９４－３．８３（ｍ、４Ｈ）、３．４５－３．４２（ｍ、１Ｈ）、２．６６－２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．３５（ｍ、４Ｈ）、２．３０－２．２３（ｍ、１Ｈ）、１．７０－１．６７（ｍ、２Ｈ）、１．３８（ｓ、９Ｈ）、１．２４－１．２０（ｍ、２Ｈ）。

【０７５５】

段階４．２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（３）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（０．５ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の混合物に２５℃でＴｏｓＣｌ（３９５．７０ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（３３．８１ｍｇ、２７６．７４μｍｏｌ）およびＴＥＡ（４２０．０５ｍｇ、４．１５ｍｍｏｌ、５７７．７９μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～７８％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、ＤＣＭを除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～７０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（３３０ｍｇ、６４０．１１μｍｏｌ、４６．２６％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５１６．２

【０７５６】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（３３０ｍｇ、６４０．１１μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＥＡ（２４８．１９ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、３３４．４９μＬ）、ＮａＩ（１９．１９ｍｇ、１２８．０２μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル４－（ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１８９．６８ｍｇ、７０４．１２μｍｏｌ）を添加した。混合物を７０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～８６％の所望の質量が検出されたこと

を確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％酢酸エチル：エタノール勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．１８ｇ、２６４．４０μｍｏｌ、４１．３０％収率、９０％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６１３．４

【０７５７】

段階６．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、２９３．７７μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間攪拌した。ＴＬＣ（酢酸エチル：メタノール＝２：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１８０ｍｇ、２２９．４８μｍｏｌ、７８．１２％収率、７０％純度、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５１３．４

【０７５８】

段階７．５－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１９１）の合成

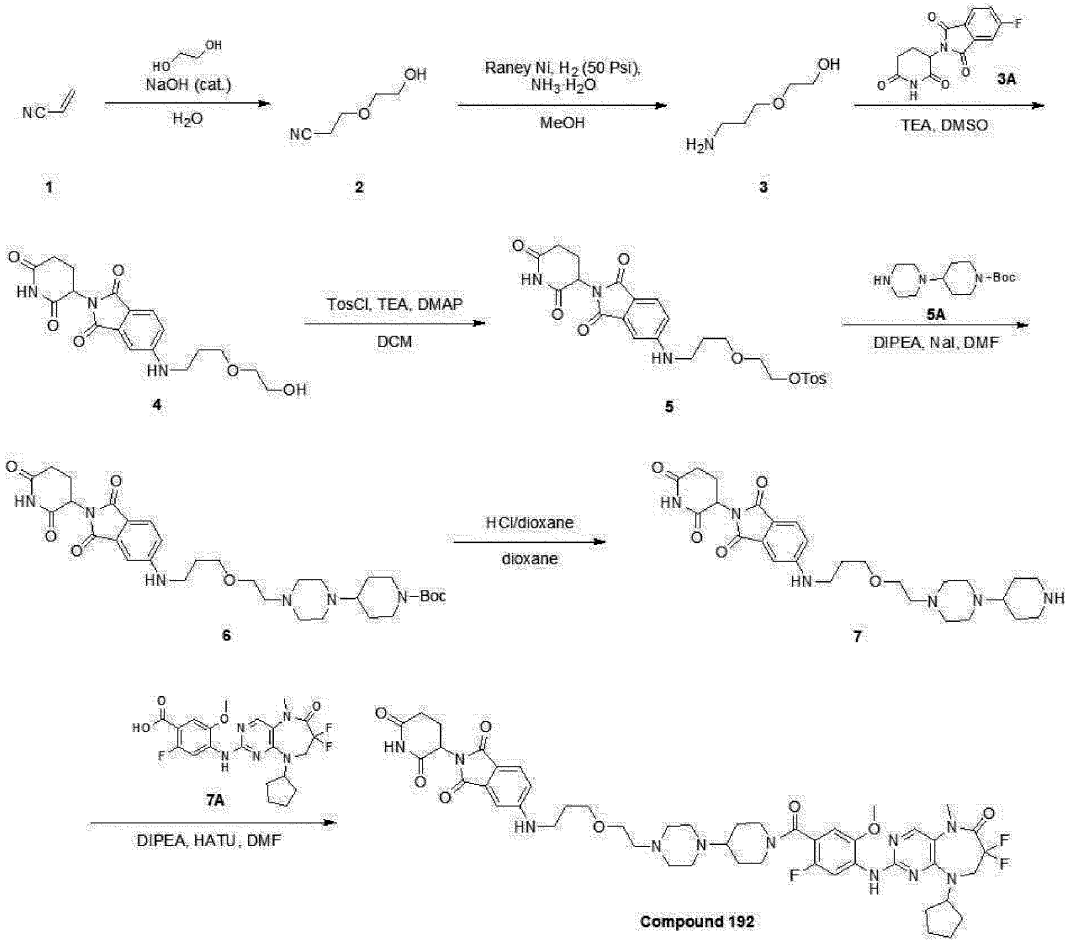
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（６０ｍｇ、１２８．９１μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（８３．３１ｍｇ、６４４．５７μｍｏｌ、１１２．２７μＬ）およびＨＡＴＵ（１４７．０５ｍｇ、３８６．７４μｍｏｌ）を添加した。０．５時間後、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－（４－（ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（１０６．１７ｍｇ、１９３．３７μｍｏｌ、ＨＣｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより～６６％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　３０ｘ１５０ｍｍｘ７μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２３％～４３％、９分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、５－（（２－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，

６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（２８ｍｇ、２７．１２μｍｏｌ、２１．０４％収率、９３％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９６０．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝１２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｔ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－６．９７（ｍ、２Ｈ）、６．８８（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｄｄ、Ｊ＝４．８、１２．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．４６－４．４３（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．５６（ｔ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５１（ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．０６－２．９８（ｍ、２Ｈ）、２．８９－２．７４（ｍ、４Ｈ）、２．４９－２．３２（ｍ、１０Ｈ）、１．９９－１．５４（ｍ、１４Ｈ）、１．３２－１．２８（ｍ、２Ｈ）。

【０７５９】

実施例１９２．５－（（３－（２－（４－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）エトキシ）プロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１９２）の合成

【化１９９】



化合物１９２は、実施例１９１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

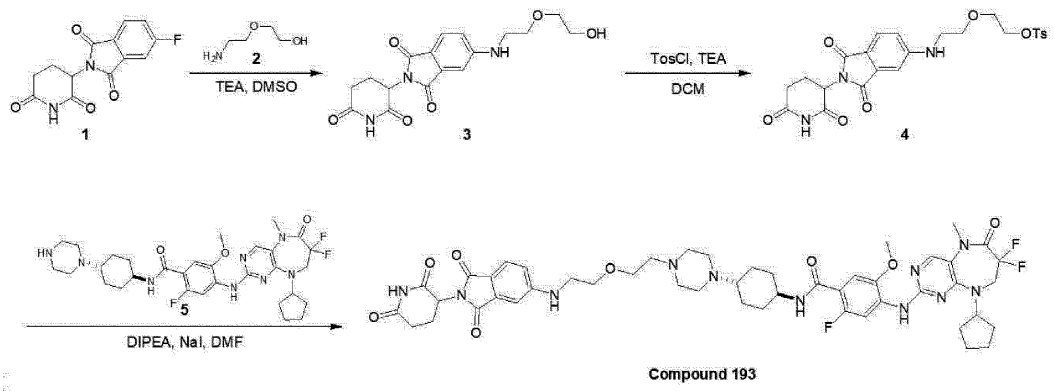
【０７６０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９７４．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．１５（ｄ、Ｊ＝１２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄ、Ｊ＝１６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｔ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ、Ｊ＝６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｄｄ、Ｊ＝８　Ｈｚ、１．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．７３（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．４０（ｍ、１Ｈ）、４．０５（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８７（ｓ、３Ｈ）、３．５２－３．４２（ｍ、５Ｈ）、３．３１－３．２９（ｍ、２Ｈ）、３．２４－３．１９（ｍ、２Ｈ）、３．０６－２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．９１－２．７４（ｍ、２Ｈ）、２．６０－２．５３（ｍ、３Ｈ）、２．４６－２．３５（ｍ、１０Ｈ）、２．０１－１．８３（ｍ、４Ｈ）、１．８３－１．５５（ｍ、１０Ｈ）、１．３２－１．２８（ｍ、２Ｈ）。

【０７６１】

実施例１９３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９３）の合成

【化２００】



段階１．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（３）の合成

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１．２ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＥＡ（１．３２ｇ、１３．０３ｍｍｏｌ、１．８１ｍＬ）および２－（２－アミノエトキシ）エタノール（６８５．１２ｍｇ、６．５２ｍｍｏｌ、６５２．４９μＬ）を添加した。混合物を９０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；１２ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％石油エーテル：酢酸エチル勾配@４０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、１．１１ｍｍｏｌ、２５．４８％収率、１００％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３６２．０

【０７６２】

段階２．２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（４）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－５－（（２

－（２－ヒドロキシエトキシ）エチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（０．４ｇ、１．１１ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＴｏｓＣｌ（６３３．１２ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（３３６．０４ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ、４６２．２３μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を減圧濃縮した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～８０％石油エーテル：酢酸エチル勾配＠６０ｍＬ／分）によって精製し、２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（２７０ｍｇ、４６６．１２μｍｏｌ、４２．１１％収率、８９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５１６．１

【０７６３】

段階３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９３）の合成

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１５０ｍｇ、２９０．９６μｍｏｌ）溶液に２５℃でＮａＩ（８．７２ｍｇ、５８．１９μｍｏｌ）、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（２０１．８６ｍｇ、３２０．０６μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１１２．８１ｍｇ、８７２．８８μｍｏｌ、１５２．０４μＬ）を添加した。混合物を７０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～７０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２６％～４６％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、９分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（５６．２ｍｇ、５７．４７μｍｏｌ、１９．７５％収率、９９．６％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９７４．５

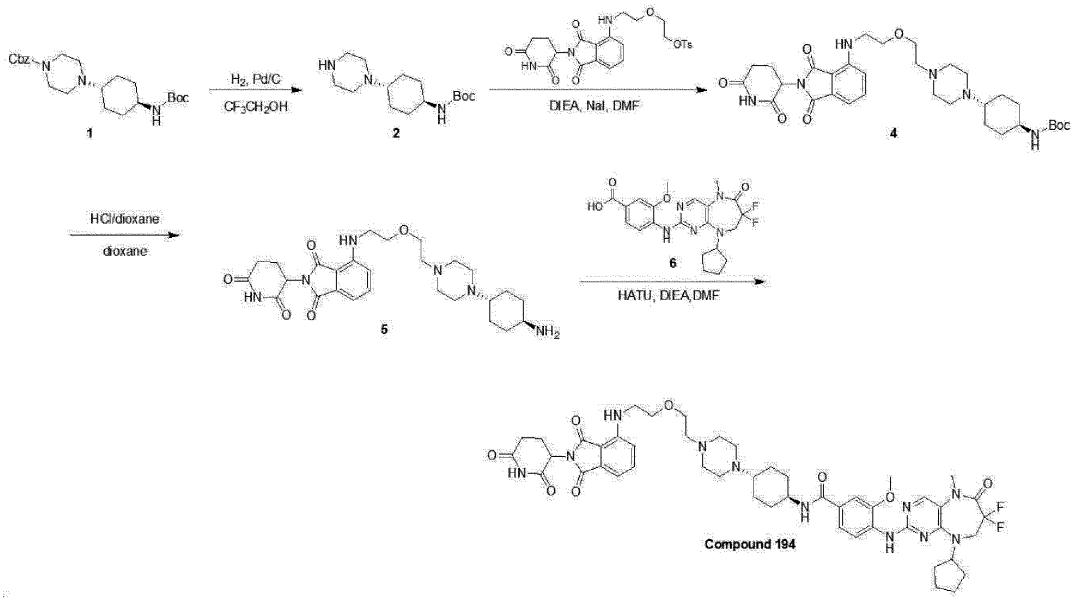
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０５（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、Ｊ＝９．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｓ、１Ｈ）、７．８２－７．７９（ｍ、１Ｈ）、７．５６（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１－７．００（ｍ、１Ｈ）、６．９０－６．８８（ｍ、１Ｈ）、５．０６－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．８４－４．７９（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９０（ｓ、３Ｈ）、３．６８－３．６５（ｍ、１Ｈ）、３．５６（ｔ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ

、２Ｈ）、３．５２（ｔ、Ｊ＝６．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３９－３．３６（ｍ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、２．９１－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．５３（ｍ、１Ｈ）、２．４５－２．１２（ｍ、１２Ｈ）、２．０１－１．５８（ｍ、１３Ｈ）、１．３３－１．２３（ｍ、４Ｈ）。

【０７６４】

実施例１９４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１９４）の合成

【化２０１】



化合物１９４は、実施例１９１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

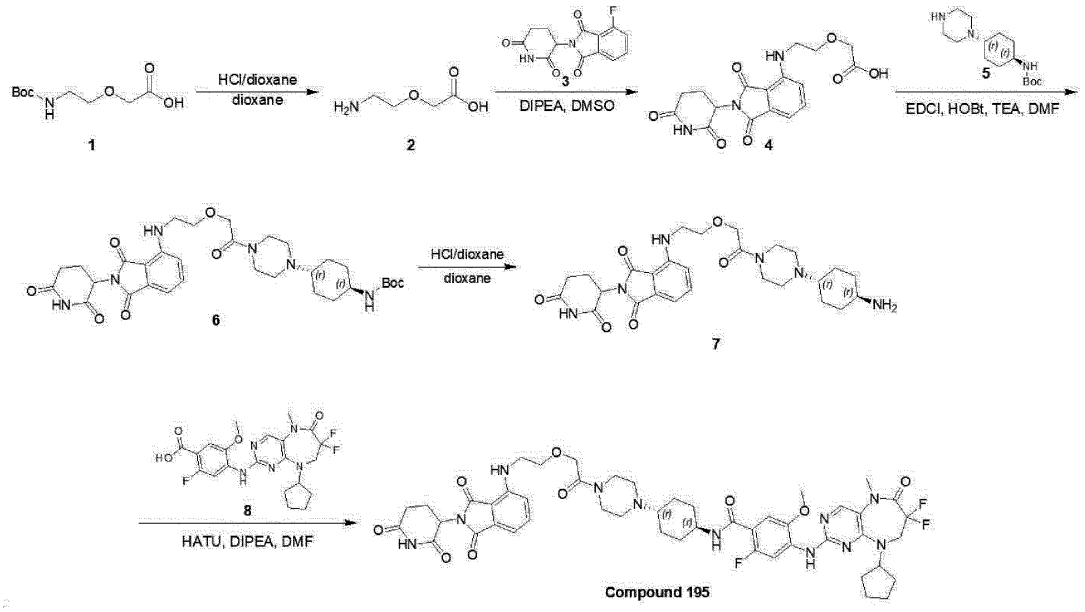
【０７６５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９５６．４、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．２７－８．２５（ｍ、２Ｈ）、８．０５（ｄ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．５８（ｔ、Ｊ＝８．０　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４８－７．４６（ｍ、２Ｈ）、７．１５（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ、Ｊ＝７．２　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５９（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８－５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．７８－４．７４（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７１－３．６８（ｍ、１Ｈ）、３．５９（ｔ、Ｊ＝５．２　Ｈｚ、２Ｈ）、３．５３（ｔ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８－３．４４（ｍ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８５（ｍ、１Ｈ）、２．６１－２．５５（ｍ、１Ｈ）、２．４５－２．３８（ｍ、１０Ｈ）、２．１９－２．１４（ｍ、２Ｈ）、２．０４－１．５８（ｍ、１３Ｈ）、１．４０－１．２１（ｍ、４Ｈ）。

【０７６６】

実施例１９５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９５）の合成

【化２０２】



段階１．２－（２－アミノエトキシ）酢酸（２）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中の２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）酢酸（０．７ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１４．００ｍＬ、１７．５４ｅｑ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）により出発物質が完全に消費されたことと一つの新たなスポットが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、２－（２－アミノエトキシ）酢酸（０．５１ｇ、粗製、ＨＣｌ）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１２０．１

【０７６７】

段階２．２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）酢酸（４）の合成

ＤＭＳＯ（１５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（８００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（１．１２ｇ、８．６９ｍｍｏｌ、１．５１ｍＬ）および２－（２－アミノエトキシ）酢酸（４９５．６６ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）を添加し、生成された混合物を１３０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５５％の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと所望の質量の１８％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。水層を真空濃縮し、粗生成物（１．７ｇ、４３％純度）を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：３＿Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５＊３０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１３％～４３％、７分）によって精製した後、凍結乾燥し、２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）酢酸（１６２ｍｇ、４３１．６２μｍｏｌ、１４．９０％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７６．３

【０７６８】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＦ（６ｍＬ）中の２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）酢酸（１６２ｍｇ、

４３１．６２μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ピペラジン－１－イルシクロヘキシル）カルバメート（１３４．５６ｍｇ、４７４．７８μｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＯＢｔ（８７．４８ｍｇ、６４７．４３μｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（１２４．１１ｍｇ、６４７．４３μｍｏｌ）およびＴＥＡ（１３１．０２ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ、１８０．２３μＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の７７％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（１８０ｍｇ、２７５．３１μｍｏｌ、６３．７９％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６４１．２

【０７６９】

段階４．４－（（２－（２－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

ジオキサン（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）カルバメート（１８０ｍｇ、２８０．９３μｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、１０ｍＬ）を添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の８５％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、４－（（２－（２－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１６５ｍｇ、粗製、ＨＣｌ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５４１．１

【０７７０】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９５）の合成

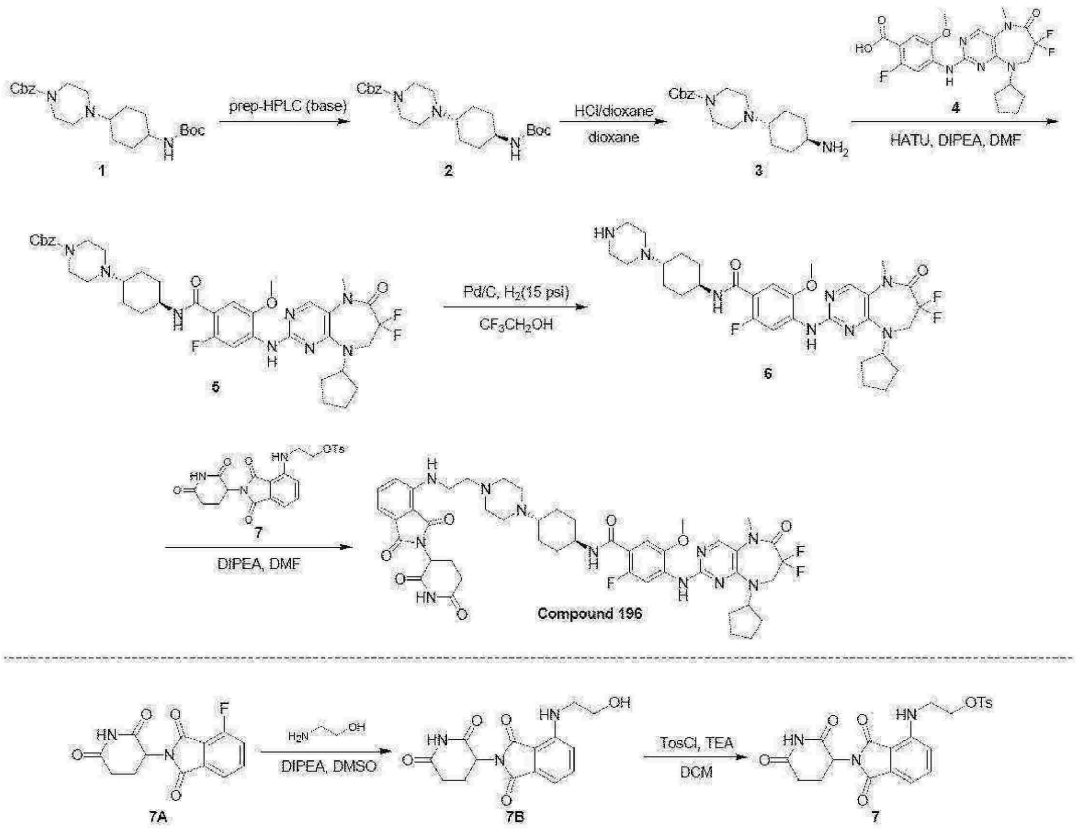
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１７１．８９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７１．８９ｍｇ、１８９．０７μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（２－（２－（４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１０９．１１ｍｇ、１８９．０７μｍｏｌ、ＨＣｌ）およびＤＩＰＥＡ（４４．４３ｍｇ、３４３．７７μｍｏｌ、５９．８８μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の６１％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１

２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、８分）によって再精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル））－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）アセチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（２４．７ｍｇ、２２．７５μｍｏｌ、１３．２４％収率、９１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９８７．５^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２３（ｄ、Ｊ＝１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８１（ｄｄ、Ｊ＝３．５、７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２－７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．２１－７．１２（ｍ、２Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６６（ｔ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．１８（ｓ、２Ｈ）、４．１２－４．０２（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７３－３．６２（ｍ、３Ｈ）、３．５７－３．４３（ｍ、６Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．４４－２．３８（ｍ、４Ｈ）、２．３０－２．１８（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．９３（ｍ、３Ｈ）、１．９３－１．８７（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．７０（ｍ、４Ｈ）、１．６８－１．５６（ｍ、４Ｈ）、１．３９－１．１９（ｍ、４Ｈ）。

【０７７１】

実施例１９６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９６）の合成

【化２０３】



段階１．ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ベンジル４－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１１ｇ）を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＫｒｏｍａｓｉｌＥｔｅｒｎｉｔｙ　ＸＴ　２５０＊８０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（アンモニウムヒドロキシドｖ／ｖ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、２０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５．４ｇ、１２．６７ｍｍｏｌ、６６．１５％収率、９８％純度）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４１８．６

ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ　ｔｉｍｅ：ｐｅａｋ　１＝１．５８９分；ｍｅｔｈｏｄ：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－３　５０Ｘ４．６ｍｍ　Ｉ．Ｄ．、３μｍ；移動相：Ｐｈａｓｅ　Ａ　ｆｏｒ　CO_2およびＰｈａｓｅ　Ｂ　ｆｏｒ　ＩＰＡ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：Ｂ　ｉｎ　Ａ　ｆｒｏｍ　５％　ｔｏ　４０％；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＤＡＤ；カラム温度：３５ＯＣ；Ｂａｃｋ　Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ）。

【０７７２】

段階２．ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（１０ｍＬ）中のベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、２．３９ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、２０ｍＬ、３３．４０ｅｑ）を添加し、生成された混合物を２０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１８．２

【０７７３】
段階３．ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５）の合成
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（１ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８９８．６５ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５５５．３８ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、７４８．４９μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－アミノシクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８３６．３９ｍｇ、２．３６ｍｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液およびＤＩＰＥＡ（５５５．３８ｍｇ、４．３０ｍｍｏｌ、７４８．４９μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８４％）を確認した。反応混合物をH_2O（２０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、１．６５ｍｍｏｌ、７６．７４％収率、９７％純度）をオレンジ色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝７６５．２
【０７７４】
段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（６）の合成
CF_3CH_2OH（２０ｍＬ）中のベンジル４－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）シクロヘキシル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．３ｇ、１．７０ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ、１６９．９７μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。懸濁液をH_2下、３回脱気し、パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（９３％）を確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（６０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（１．１ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６３１．２
【０７７５】
段階５．２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（７Ｂ）の合成
ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（０．５ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（７０１．８５ｍｇ、５．４３ｍｍｏｌ、９４５．８９μＬ）および２－アミノエ

タノール（１３２．６８ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ、１３１．３７μＬ）を添加し、生成された混合物を１３０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（９５％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（５６９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、９９．０７％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１８．４

【０７７６】

段階６．２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（７）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（５６９ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＴＥＡ（５４４．３８ｍｇ、５．３８ｍｍｏｌ、７４８．８０μＬ）およびＴｏｓＣｌ（８５４．７１ｍｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（２７％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ　＊１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～６２％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１１７ｍｇ、２４８．１５μｍｏｌ、１３．８４％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４７２．０

【０７７７】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９６）の合成

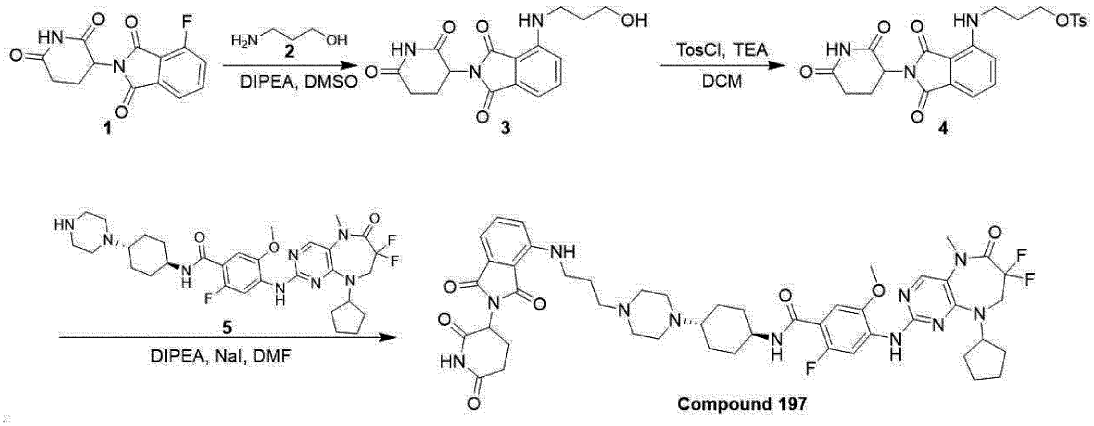
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル４－メチルベンゼンスルホナート（１１５ｍｇ、２４３．９１μｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）ベンズアミド（１５３．８４ｍｇ、２４３．９１μｍｏｌ）溶液に２０℃でＮａＩ（７．３１ｍｇ、４８．７８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（９４．５７ｍｇ、７３１．７３μｍｏｌ、１２７．４６μＬ）を添加し、生成された混合物を６０℃で３２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓ

ｉｌ ３－１００ Ｃ１８ Ｕｌｔｒａ １５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１８％～４８％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、生成物Ａ（１０６．６ｍｇ）を得た。生成物Ａ（１０６．６ｍｇ）を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ ＢＥＨ Ｃ１８ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４９％～７９％、９分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（４７．６ｍｇ、４６．５８μｍｏｌ、１９．１０％収率、９１％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２９．９
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．２ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝３．４、７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５９（ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．０ Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、５．０７（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１ Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１３．９ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７５－３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．３８－３．３５（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、２．９６－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５３（ｍ、６Ｈ）、２．４６－２．３４（ｍ、４Ｈ）、２．２４－２．２０（ｍ、１Ｈ）、２．０８－１．５４（ｍ、１５Ｈ）、１．４０－１．２４（ｍ、４Ｈ）。

【０７７８】

実施例１９７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物１９７）の合成

【化２０４】



化合物１９７は、実施例１９６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０７７９】

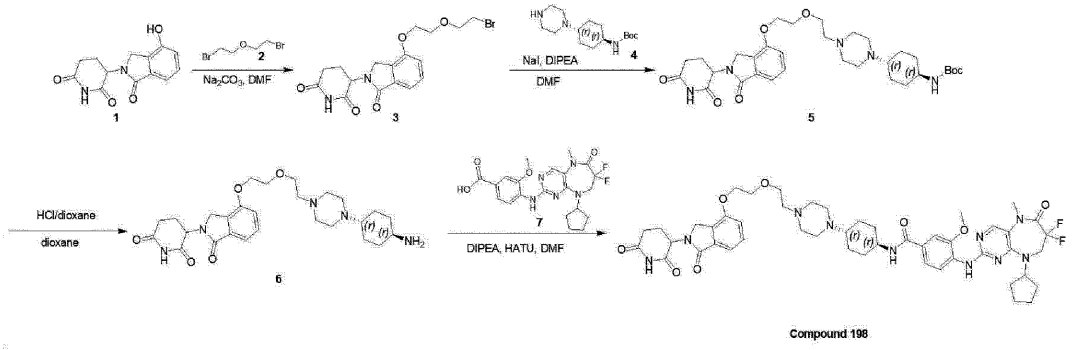
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９４３．９、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．３ Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．８１（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝３．５、７．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．１９（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、１Ｈ）、

７．１２（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７７（ｍ、１Ｈ）、４．０８（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．９　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７４－３．６２（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、５Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５３（ｍ、６Ｈ）、２．３８－２．３２（ｍ、４Ｈ）、２．２１（ｍ、１Ｈ）、２．０７－１．５３（ｍ、１７Ｈ）、１．３９－１．２３（ｍ、４Ｈ）。

【０７８０】

実施例１９８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（（１ｒ，４ｒ）－４－（４－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）オキシ）エトキシ）エチル）ピペラジン－１－イル）シクロヘキシル）－３－メトキシベンズアミド（トランス）（化合物１９８）の合成

【化２０５】



化合物１９８は、実施例１９１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

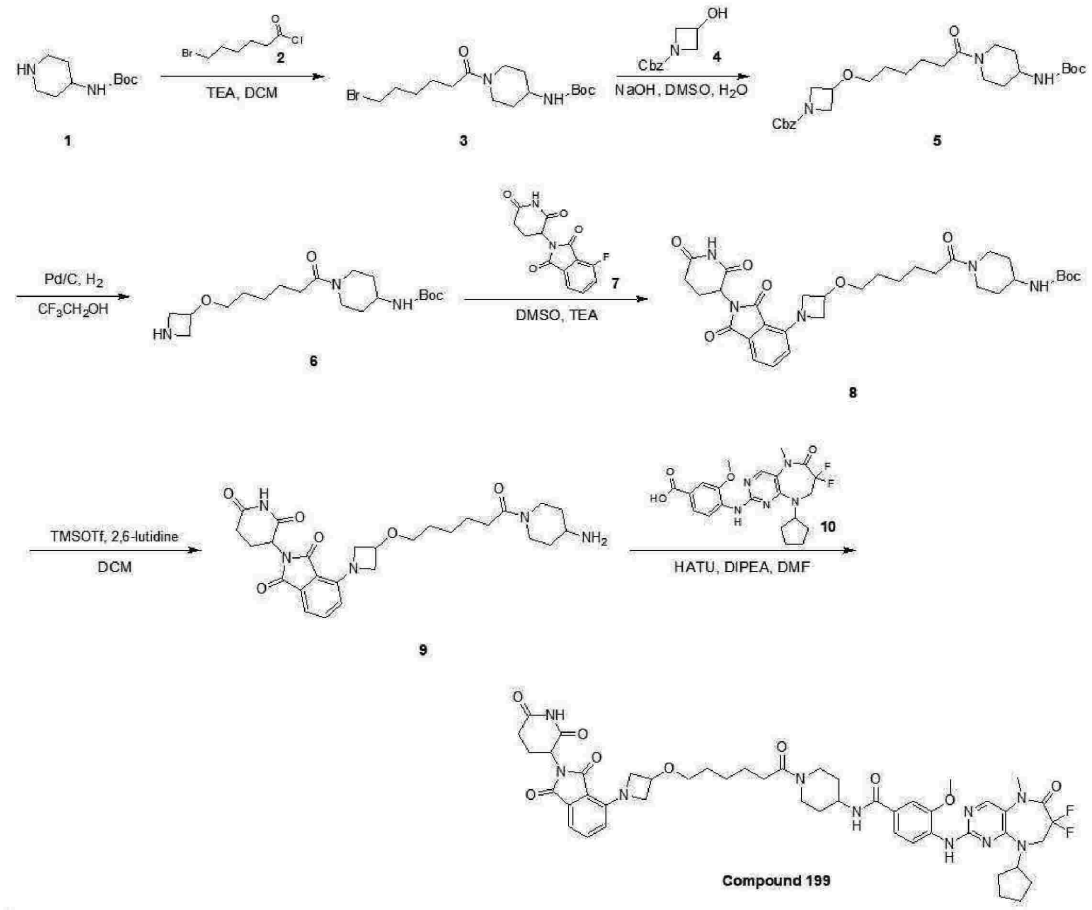
【０７８１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９４３．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．２４（ｍ、２Ｈ）、８．０６（ｄ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．５２－７．４５（ｍ、３Ｈ）、７．３２（ｄ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１６－５．０８（ｍ、１Ｈ）、４．７６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８－４．２０（ｍ、４Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７８－３．６６（ｍ、４Ｈ）、３．６０－３．５６（ｍ、２Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．８８（ｍ、２Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、４Ｈ）、２．４４－２．３８（ｍ、６Ｈ）、２．２１－２．１３（ｍ、１Ｈ）、２．００－１．８６（ｍ、５Ｈ）、１．８２－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６４－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．４２－１．２４（ｍ、４Ｈ）。

【０７８２】

実施例１９９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１９９）の合成

【化２０６】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－ブロモヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（３）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペリジン－４－イルカルバメート（２．０６ｇ、１０．３０ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＥＡ（２．８４ｇ、２８．１０ｍｍｏｌ、３．９１ｍＬ）および６－ブロモヘキサノイルクロリド（２ｇ、９．３７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）によって数個の新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、ＤＣＭを除去した。残渣を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－ブロモヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（２．６ｇ、６．６６ｍｍｏｌ、７１．１３％収率、９６．７％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－Ｂｏｃ＋Ｈ）$^{+}$＝３２３．０

【０７８３】

段階２．ベンジル３－（（６－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（５）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－ブロモヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．０ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）溶液に２５℃で水（４ｍＬ）中のＮａＯＨ（１５９．０１ｍｇ、３．９８ｍｍｏｌ）溶液およびベンジル３－ヒドロキシアゼチジン－１－カルボキシレート（１．６５ｇ、７．９５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）に

よって数個の新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％石油エーテル：酢酸エチル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル３－（（６－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．９３ｍｍｏｌ、７２．９０％収率、９７．３％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５０４．４

【０７８４】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（アゼチジン－３－イルオキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のベンジル３－（（６－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－カルボキシレート（１ｇ、１．９９ｍｍｏｌ）の混合物にN_2気体下、２５℃でＰｄ／Ｃ（０．２ｇ、３９７．１２μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２５℃で１２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：２）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過し、触媒を除去した。ろ過物を減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（アゼチジン－３－イルオキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．８ｇ、１．８９ｍｍｏｌ、９５．１９％収率、８７．３％純度）を明るい黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３７０．２

【０７８５】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（８）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（アゼチジン－３－イルオキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．８ｇ、２．１７ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＴＥＡ（６５７．２５ｍｇ、６．５０ｍｍｏｌ、９０４．０６μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（５９８．０４ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより反応が完了したことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；２０ｇ　Ｓｅｐａ　Ｆｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％石油エーテル：酢酸エチル勾配@６０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．１ｇ、１．６９ｍｍｏｌ、７７．８７％収率、９５．９％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６２６．２

【０７８６】

段階５．４－（３－（（６－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（９）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．１ｇ、１．７６ｍｍｏｌ）溶液に０℃でＴＭＳＯＴｆ（９７６．８２ｍｇ、４．４０ｍｍｏｌ、７９４．１７μＬ）および２，６－ルチジン（７５３．５０ｍｇ、７．０３ｍｍｏｌ、８

１９．０２μＬ）を添加した。混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により一つの新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、４－（３－（（６－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５２６．１

【０７８７】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物１９９）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（２００ｍｇ、４４６．９９μｍｏｌ）溶液に２５℃でＤＩＰＥＡ（１７３．３１ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ、２３３．５７μＬ）およびＨＡＴＵ（３３９．９２ｍｇ、８９３．９９μｍｏｌ）を添加した。０．５時間後、４－（３－（（６－（４－アミノピペリジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）オキシ）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（４６９．８７ｍｇ、８９３．９９μｍｏｌ）を混合物に添加した。混合物を２５℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和塩水（３０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；１５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～６０％石油エーテル：（酢酸エチル／メタノール＝２／１）勾配@５０ｍＬ／分）で精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０×２５ｍｍ×５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４３％～７３％、１０分）によって精製した。溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（６－（（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）オキシ）ヘキサノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（８０ｍｇ、８１．６７μｍｏｌ、６６．１０％収率、９７．５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９５５．４

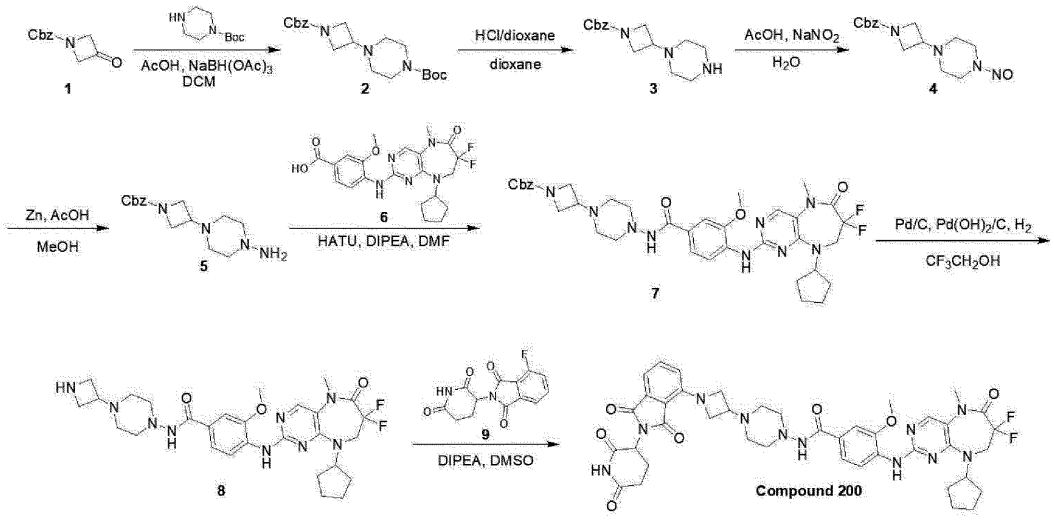
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０５（ｂｒｓ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、８．１４（ｄ、Ｊ＝８．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．７７（ｄ、Ｊ＝８．０ Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７－７．５３（ｍ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝６．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝０．８ Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４－６．９２（ｍ、１Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝８．４ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０６－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．７２－４．６８（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．３３（ｍ、３Ｈ）、４．０５ －３．９４（ｍ、５Ｈ）、３．８７ －３．８０（ｍ、５Ｈ）、３．４１－３．４０（ｍ、１Ｈ）、３．３１（ｓ、３Ｈ）、３．０８－３．０１（ｍ、１Ｈ）、２．９０－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．５９－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．４９－２．４４（ｍ、２Ｈ）、２．０５（ｔ、Ｊ＝７．２ Ｈｚ、２Ｈ）、２．０２－１．９６（ｍ、１Ｈ）、１．９３－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．６９－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．６０－１．４６（ｍ、８Ｈ）、１．３６－１．２５（ｍ、４Ｈ

）。

【０７８８】

実施例２００．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２００）の合成

【化２０７】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２）の合成

ＤＣＭ（１００ｍＬ）中のベンジル３－オキソアゼチジン－１－カルボキシレート（１０ｇ、４８．７３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（９．０８ｇ、４８．７３ｍｍｏｌ）溶液に酢酸（２．９３ｇ、４８．７３ｍｍｏｌ、２．７９ｍＬ）を２０℃で添加し、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（３０．９８ｇ、１４６．１９ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の５１％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（２００ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（８０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～３３％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１３．９ｇ、３７．０２ｍｍｏｌ、７５．９７％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７６．２

【０７８９】

段階２．ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５ｇ、１３．３２ｍｍｏｌ）溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５０．００ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の７１％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、ベンジル３－（ピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、粗製、ＨＣｌ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２７６．２

【０７９０】

段階３．ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボ

キシレート（４）の合成
　H_2O（６０ｍＬ）中のベンジル３－ピペラジン－１－イルアゼチジン－１－カルボキシレート（４．２ｇ、粗製、ＨＣｌ）溶液に$NaNO_2$（１．８６ｇ、２６．９４ｍｍｏｌ）を０℃で添加した後、酢酸（２．４３ｇ、４０．４１ｍｍｏｌ、２．３１ｍＬ）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の９１％ピークが検出されたことを確認した。飽和炭酸水素ナトリウム（６０ｍＬ）をこの反応混合物に添加し、ｐＨ＝９に調整し、酢酸エチル（６０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３．９ｇ、１２．３０ｍｍｏｌ、９１．３３％収率、９６％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３０５．２
【０７９１】
　段階４．ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（５）の合成
　メタノール（１００ｍＬ）中のベンジル３－（４－ニトロソピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３．９ｇ、１２．８１ｍｍｏｌ）溶液にＺｎ（４．３６ｇ、６６．６４ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した後、酢酸（１１．５４ｇ、１９２．２２ｍｍｏｌ、１０．９９ｍＬ）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の８０％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をメタノール（１００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３．７２ｇ、粗製）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２９１．２
【０７９２】
　段階５．Ｎ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（７）の合成
　ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（４６７．３９ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２８８．８５ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、３８９．２９μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のベンジル３－（４－アミノピペラジン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４５４．２６ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４３３．２８ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、５８３．９４μＬ、３ｅｑ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の６３％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル０～５％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、Ｎ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（７８３ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、９７．３５％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝７２０．２
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝９．６４－９．２２（ｍ、１Ｈ）、８．３３－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９８（ｓ、１Ｈ）、７．５０－７．２６（ｍ、７Ｈ）、５．０５（ｓ、２Ｈ）、４．７６（ｑ、Ｊ＝７．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．２９－

３．６２（ｍ、１０Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１２－２．８４（ｍ、４Ｈ）、２．５２（ｓ、２Ｈ）、２．４９－２．３４（ｍ、２Ｈ）、２．００－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．７７－１．６２（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５２（ｍ、４Ｈ）。

【０７９３】

段階６．Ｎ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（８）の合成

CF_3CH_2OH（１５ｍＬ）中のＮ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（７０３ｍｇ、９７６．６９μｍｏｌ）溶液にPd/C（２００ｍｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージし 生成された混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより反応がないことを確認し、$Pd(OH)_2/C$（２００ｍｇ、２０％純度）をこの反応混合物にN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージし、生成された混合物を４０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５８％の出発物質が残っていることと所望の質量の３０％ピークが検出されたことを確認し、$Pd(OH)_2/C$（１００ｍｇ、２０％純度）をこの反応混合物にN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を５０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより１７％の出発物質が残っていることと所望の質量の８１％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（４０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、Ｎ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（３２１ｍｇ、５４８．１１μｍｏｌ、５６．１２％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８６．３

【０７９４】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２００）の合成

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（５０ｍｇ、１８１．０２μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（７０．１８ｍｇ、５４３．０５μｍｏｌ、９４．５９μＬ）およびＮ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（１１６．６１ｍｇ、１９９．１２μｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を８０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより５４％の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと所望の質量の３７％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ ３－１００ Ｃ１８ Ｕｌｔｒａ １５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４６％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、８分）によって再精製し、凍結乾燥し、４－（（９

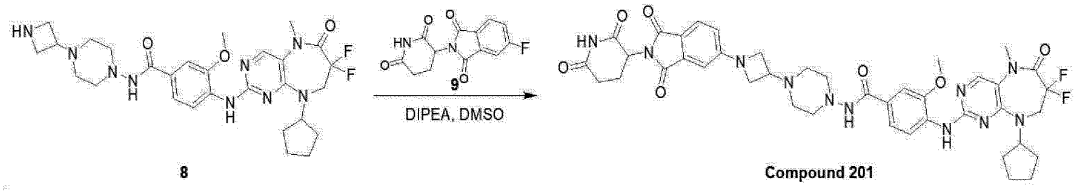
－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（２１．１ｍｇ、２４．８１μｍｏｌ、１３．７１％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０７（ｓ、１Ｈ）、９．３９（ｓ、１Ｈ）、８．３０－８．２３（ｍ、２Ｈ）、７．９７（ｓ、１Ｈ）、７．６２－７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．４５－７．３８（ｍ、２Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．５、１２．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７０（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．２０（ｍ、２Ｈ）、４．０９－３．９５（ｍ、４Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２－３．２２（ｍ、４Ｈ）、３．０１－２．８２（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、６Ｈ）、２．０５－１．８９（ｍ、３Ｈ）、１．７４－１．６８（ｍ、２Ｈ）、１．６５－１．５２（ｍ、４Ｈ）。

【０７９５】

実施例２０１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２０１）の合成

【化２０８】



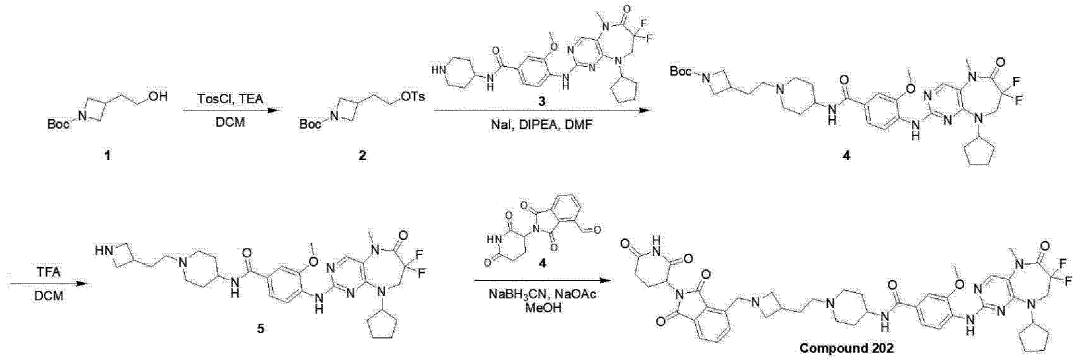
ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（７０ｍｇ、２５３．４２μｍｏｌ）およびＮ－（４－（アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（１５５．８４ｍｇ、２６６．０９μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（９８．２６ｍｇ、７６０．２６μｍｏｌ、１３２．４２μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を８０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより６１％の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオンが残っていることと所望の質量の３３％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｕｎｉｓｉｌ　３－１００　Ｃ１８　Ｕｌｔｒａ　１５０＊５０ｍｍ＊３μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４６％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３６％～６６％、８分）によって再精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）ピペラジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（２５．３ｍｇ、２９．７５μｍｏｌ、１１．７４％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８４２．１

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、CD_3CN）δ＝８．９４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、７．８６（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．６４－７．５７（ｍ、１Ｈ）、７．４２－７．３３（ｍ、２Ｈ）、６．７８（ｄ、Ｊ＝１．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６２（ｄｄ、Ｊ＝２．０、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３（ｄｄ、Ｊ＝５．１、１２．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９－４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．１５－４．０７（ｍ、２Ｈ）、４．０１－３．９１（ｍ、５Ｈ）、３．８６（ｄｄ、Ｊ＝５．０、８．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３９（ｑ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．０２－２．９６（ｍ、４Ｈ）、２．８２－２．４４（ｍ、７Ｈ）、２．１２－２．０６（ｍ、１Ｈ）、２．０６－１．９８（ｍ、２Ｈ）、１．８１－１．７１（ｍ、２Ｈ）、１．７１－１．５６（ｍ、４Ｈ）。

【０７９６】

実施例２０２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）エチル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２０２）の合成

【化２０９】



化合物２０２は、実施例２００にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

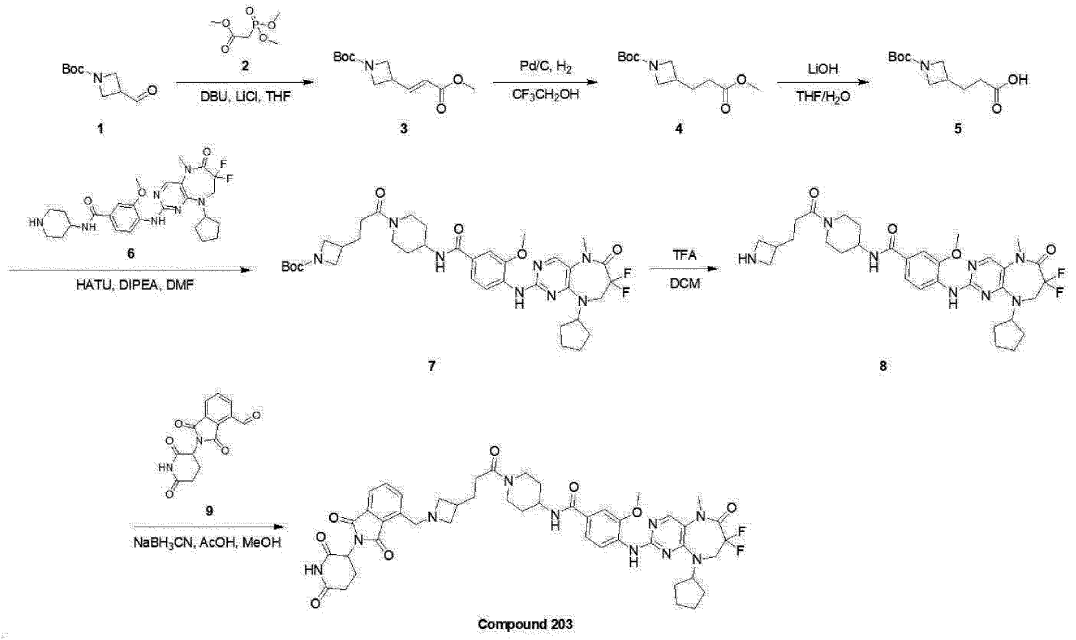
【０７９７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８８３．１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１４（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２８（ｍ、２Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、８．００（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８９－７．７９（ｍ、２Ｈ）、７．４９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、５．１４（ｔｄ、Ｊ＝２．６、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３－４．７２（ｍ、１Ｈ）、４．２２－３．９９（ｍ、５Ｈ）、３．９４（ｓ、３Ｈ）、３．９０－３．８３（ｍ、１Ｈ）、３．７８－３．６６（ｍ、２Ｈ）、３．５６（ｂｒ　ｓ、８Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、２．９７－２．８１（ｍ、１Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．２９－２．１７（ｍ、１Ｈ）、２．１０－２．００（ｍ、３Ｈ）、２．００－１．８７（ｍ、４Ｈ）、１．８７－１．７８（ｍ、１Ｈ）、１．７６－１．６６（ｍ、２Ｈ）、１．６６－１．５３（ｍ、４Ｈ）。

【０７９８】

実施例２０３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２０３）の合成

【化２１０】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のメチル２－（ジメトキシホスホリル）アセテート（１．１８ｇ、６．４８ｍｍｏｌ、９３６．９０μＬ）溶液にＤＢＵ（９０４．１２ｍｇ、５．９４ｍｍｏｌ、８９５．１７μＬ）およびＬｉＣｌ（２５１．２２ｍｇ、５．９３ｍｍｏｌ、１２１．３６μＬ）を０℃で添加し、混合物を０℃で１０分間撹拌した。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ホルミルアゼチジン－１－カルボキシレート（１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）溶液を０℃で添加し、生成された混合物を２５℃で３０分間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をNH_4Cl（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ；２０ｇ　ＳｅｐＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@４０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、９２．１２％収率、１００％純度）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝１８６．０

【０７９９】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｅ）－３－（３－メトキシ－３－オキソプロプ－１－エン－１－イル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）およびＰｄ／Ｃ（２００ｍｇ、１０％純度）の混合物を脱気し、H_2で３回パージし、生成された混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）気体下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物をセライトパッドでろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、粗製）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝１８８．０

【０８００】

段階３．３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロパン酸（５）の合成

ＴＨＦ（１０ｍＬ）およびＨ$_2$Ｏ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（３－メトキシ－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、２．０６ｍｍｏｌ）溶液にＬｉＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（１７２．４８ｍｇ、４．１１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロパン酸（４８０ｍｇ、粗製、Ｌｉ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝１７４．５

【０８０１】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（７）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アゼチジン－３－イル）プロパン酸（１４３．３９ｍｇ、６２５．４３μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（２４２．５０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、３２６．８１μＬ）およびＨＡＴＵ（３５６．７１ｍｇ、９３８．１４μｍｏｌ）を添加し、混合物を２５℃で０．５時間撹拌した後、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（３６０ｍｇ、６２５．４３μｍｏｌ、１　ｅｑ、ＦＡ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をＨ$_2$Ｏ（２０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（ＩＳＣＯ；４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～２０％酢酸エチル／メタノール@４０ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（４３０ｍｇ、５６８．８２μｍｏｌ、９０．９５％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝７４１．５

【０８０２】

段階５．Ｎ－（１－（３－（アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（８）の合成

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（３－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アゼチジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、４０４．９５μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１．０ｍＬ）を添加し、混合物を０℃で０．５時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（３２％）を確認した。混合物を真空濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１４％～３４％、１０分）によって精製した。溶出物を凍結乾燥し、Ｎ－（１－（３－（アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（１００ｍｇ、１３１

．０５μｍｏｌ、３２．３６％収率、９０％純度、ＦＡ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６４１．４

【０８０３】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２０３）の合成

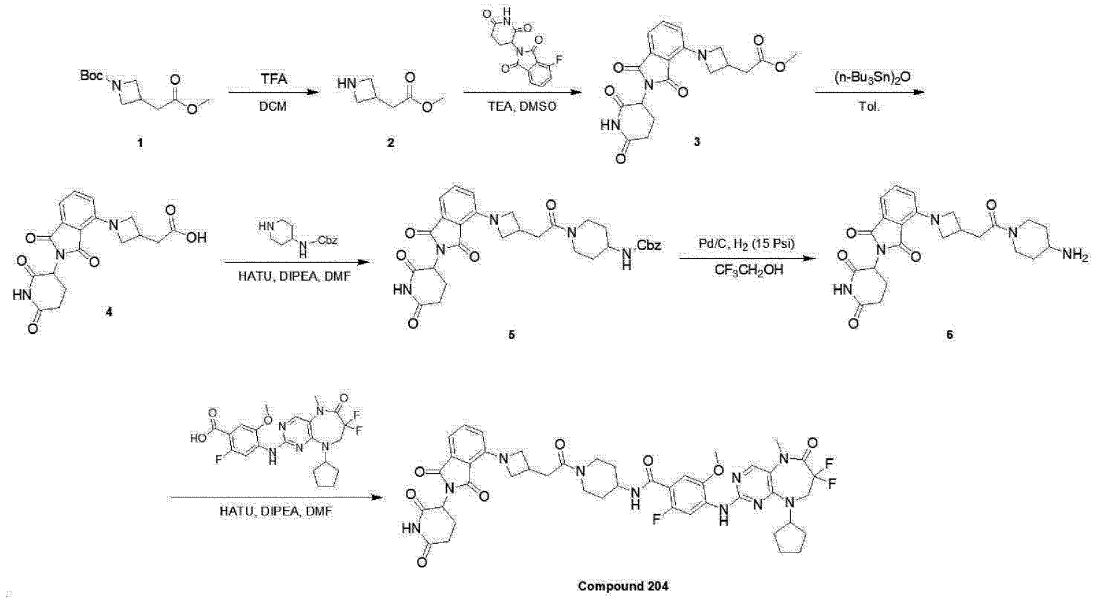
メタノール（０．５ｍＬ）中のＮ－（１－（３－（アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（８０ｍｇ、１１６．４９μｍｏｌ、ＦＡ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－カルバルデヒド（１６６．７２ｍｇ、５８２．４６μｍｏｌ）溶液に酢酸（１３．９９ｍｇ、２３２．９８μｍｏｌ、１３．３２μＬ）を添加し、混合物を２０℃で２時間攪拌した。ＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（２１．９６ｍｇ、３４９．４７μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（２２％）を確認した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣を得た。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１９％～３９％、１０分）によって精製し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（３－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）プロパノイル）ピペリジン－４－イル）－３－メトキシベンズアミド（１０．９ｍｇ、１０．１７μｍｏｌ、８．７３％収率、８５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１１．５

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＣＤ$_{3}$ＣＮ）δ＝９．０４（ｓ、１Ｈ）、８．４７（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、８．００－７．９５（ｍ、１Ｈ）、７．９０（ｔ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６－７．８０（ｍ、１Ｈ）、７．７０（ｓ、１Ｈ）、７．４６－７．３９（ｍ、２Ｈ）、６．９１－６．８４（ｍ、１Ｈ）、５．１０－４．９９（ｍ、１Ｈ）、４．９３－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．８１－４．６４（ｍ、２Ｈ）、４．４９－４．３８（ｍ、１Ｈ）、４．２６－３．８０（ｍ、１１Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、１Ｈ）、３．００－２．８６（ｍ、１Ｈ）、２．８５－２．６３（ｍ、４Ｈ）、２．３７－２．２８（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９５（ｍ、７Ｈ）、１．８０－１．７２（ｍ、２Ｈ）、１．７０－１．５８（ｍ、４Ｈ）、１．５４－１．３８（ｍ、２Ｈ）。

【０８０４】

実施例２０４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０４）の合成

【化２１１】



段階１．メチル２－（アゼチジン－３－イル）アセテート（２）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（２－メトキシ－２－オキソエチル）アゼチジン－１－カルボキシレート（８４０ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（１．５４ｇ、１３．５１ｍｍｏｌ、１ｍＬ）を２５℃で添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１：１；Ｒｆ＝０）により出発物質が完全に消費されたことと新たなスポットが形成されたことを確認した。反応混合物を減圧濃縮し、メチル２－（アゼチジン－３－イル）アセテート（８９０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を無色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１３０．２

【０８０５】

段階２．メチル２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセテート（３）の合成

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（９０９．８３ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ）、メチル２－（アゼチジン－３－イル）アセテート（８９０ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）およびＴＥＡ（１．１１ｇ、１０．９８ｍｍｏｌ、１．５３ｍＬ）の混合物を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（５０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮し、メチル２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセテート（１．５ｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３８６．１

【０８０６】

段階３．２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸（４）の合成

トルエン（８０ｍＬ）中のメチル２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセテート（１．５ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）および（ｎ－Ｂｕ$_3$Ｓｎ）$_2$Ｏ（９．２８ｇ、１５．５７ｍｍｏｌ、７．９３ｍＬ）の混合物に１１０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物をＫＦ（２．５Ｍ、１００ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（３０ｍＬ×５）で抽出した。合わせた有機相を塩水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シ

リカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸（１ｇ、２．６７ｍｍｏｌ、６８．４９％収率、９９％純度）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３７２．０

【０８０７】

段階４．ベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（５）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）酢酸（０．５ｇ、１．３５ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（６１４．３６ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（５２２．０５ｍｇ、４．０４ｍｍｏｌ、７０３．５７μＬ）を添加した。混合物を２５℃で１０分間攪拌した。それからベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（３７８．５６ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を水（６０ｍＬ）に注ぎ、酢酸エチル（２０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分）によって精製し、ベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．４ｇ、６１９．４５μｍｏｌ、４６．０１％収率、９１％純度）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５８８．３

【０８０８】

段階５．４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６）の合成

CF_3CH_2OH（１０ｍＬ）中のベンジル（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（０．１ｇ、１７０．１８μｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（０．１ｇ、１７０．１８μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。混合物を２５℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、４時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を濃縮し、４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８０ｍｇ、粗製）を黄色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５４．２

【０８０９】

段階６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０４）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（９０ｍｇ、１９３．３７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（８８．２３ｍｇ、２３２．０５μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７４．９７ｍｇ、５８０．１２μｍｏｌ、１０１．０４μＬ）を添加した

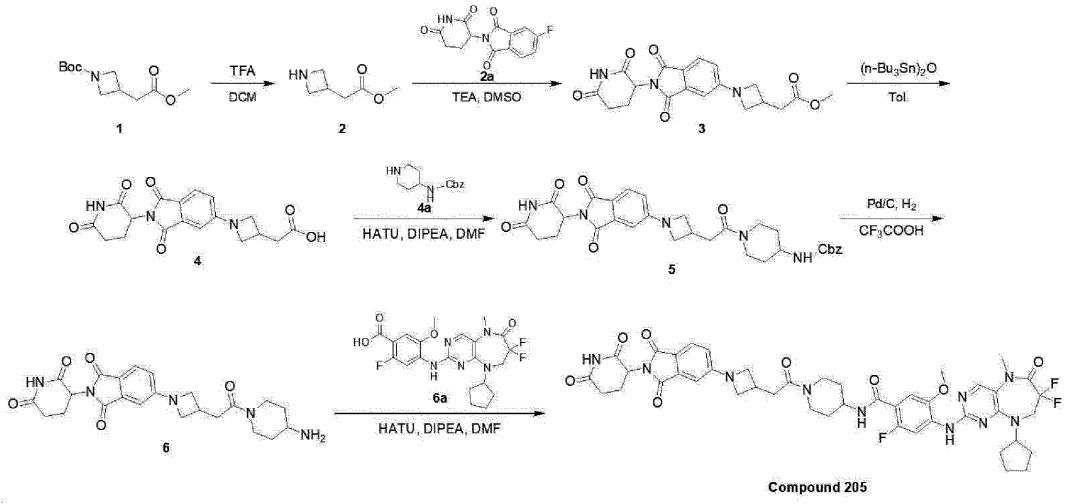
。混合物を２５℃で１０分間撹拌した。それから４－（３－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－２－オキソエチル）アゼチジン－１－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７８．９２ｍｇ、１７４．０３μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈し、塩水（６ｍＬ）で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@６０ｍＬ／分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）および分取ＴＬＣ（ジクロロメタン：メタノール＝１０：１；R_f＝０．５）によって再精製した。不純物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ　５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４１％～７１％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１８．２ｍｇ、１９．８０μｍｏｌ、４３．５０％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９０１．２

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．２４－１０．８４（ｍ、１Ｈ）、８．３３－８．２０（ｍ、２Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．９７（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝２．８、７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８－７．５１（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９－４．７５（ｍ、１Ｈ）、４．４０－４．２５（ｍ、３Ｈ）、４．１３－３．９６（ｍ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８９－３．７４（ｍ、３Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．１０（ｍ、１Ｈ）、２．９８－２．７１（ｍ、５Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．０５－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．９０－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．５７（ｍ、６Ｈ）、１．５４－１．３３（ｍ、２Ｈ）。

【０８１０】

実施例２０５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（２－（１－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）アゼチジン－３－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０５）の合成

【化２１２】



化合物２０５は、実施例２０４にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

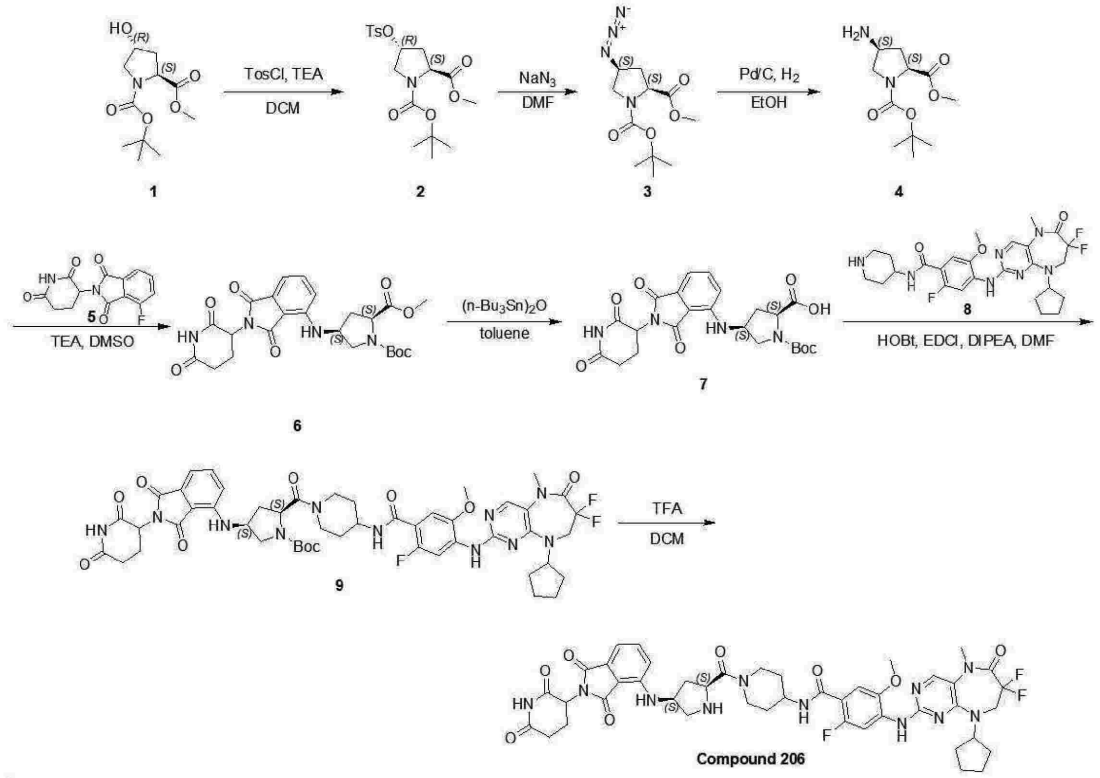
【０８１１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０１．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２５（ｄ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ、Ｊ＝２．９、７．７　Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄ、Ｊ＝１．８　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６３（ｄｄ、Ｊ＝１．９、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．３０（ｄ、Ｊ＝１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｔ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、２Ｈ）、４．１３－３．９７（ｍ、３Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．８６（ｄ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２－３．６３（ｍ、２Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．１９－３．０９（ｍ、１Ｈ）、３．０９－２．９９（ｍ、１Ｈ）、２．９５－２．７０（ｍ、４Ｈ）、２．６２－２．５３（ｍ、２Ｈ）、２．０８－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．９１－１．７８（ｍ、２Ｈ）、１．７６－１．５６（ｍ、６Ｈ）、１．５５－１．３２（ｍ、２Ｈ）。

【０８１２】

実施例２０６．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０６）の合成

【化２１３】



段階１．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（トシルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（２）の合成

ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５ｇ、２０．３９ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（６．１９ｇ、６１．１６ｍｍｏｌ、８．５１ｍＬ）およびＴｏｓＣｌ（５．０５ｇ、２６．５０ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより３３％の出発物質が残っていることと所望の質量ピーク（２０％）を確認した。生成された混合物を２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（６５％）を確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（４０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈシリカフラッシュカラム、溶離液０～１８％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（トシルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．７ｇ、１１．５３ｍｍｏｌ、５６．５６％収率、９８％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^{+}$＝３００．３

【０８１３】

段階２．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（３）の合成

ＤＭＦ（５０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｒ）－４－（トシルオキシ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．７ｇ、１１．７７ｍｍｏｌ）溶液にNaN_3（１．５３ｇ、２３．５３ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を７０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の９３％ピークが検出されたことを確認した。有機相をH_2O（１５０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１５０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１５０ｍＬ）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．３ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－N_3－５５）$^{+}$＝１７１．５

【０８１４】
段階３．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４）の合成
CF_3CH_2OH（６０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アジドピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（５．３ｇ、１９．６１ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をエタノール（２００ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を濃縮し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４．９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－５６＋Ｈ）$^+$＝１８９．５
【０８１５】
段階４．１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（６）の合成
ＤＭＳＯ（１２ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（８００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）溶液にＴＥＡ（８７９．２０ｍｇ、８．６９ｍｍｏｌ、１．２１ｍＬ）および１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（１．４２ｇ、５．７９ｍｍｏｌ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の４７％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（４０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（４０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～５５％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（９１４ｍｇ、１．６４ｍｍｏｌ、５６．７５％収率、９０％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$＝４０１．２
【０８１６】
段階５．（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボン酸（７）の合成
トルエン（１０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔ－ブチル）２－メチル（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１，２－ジカルボキシレート（４００ｍｇ、７９９．２０μｍｏｌ）溶液にトリブチル（トリブチルスタンニルオキシ）スタンナン（１．９１ｇ、３．２０ｍｍｏｌ、１．６３ｍＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の７９％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮し、（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボン酸（３８９ｍｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$＝３８７．３
【０８１７】
段階６．ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－

５－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－カルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（９）の合成

ＤＭＦ（８ｍＬ）中の（２Ｓ，４Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボン酸（２３９ｍｇ、４９１．２９μｍｏｌ）および４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ベンズアミド（２８６．９３ｍｇ、４９１．２９μｍｏｌ、ＨＣｌ）溶液にＥＤＣＩ（１４１．２７ｍｇ、７３６．９４μｍｏｌ）、ＨＯＢｔ（９９．５８ｍｇ、７３６．９４μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１９０．４９ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ、２５６．７２μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の６０％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物をH_2O（２５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２５ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（２５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－カルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３６７ｍｇ、３６１．２１μｍｏｌ、７３．５２％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ－１００＋Ｈ）$^+$＝９１６．１

【０８１８】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０６）の合成

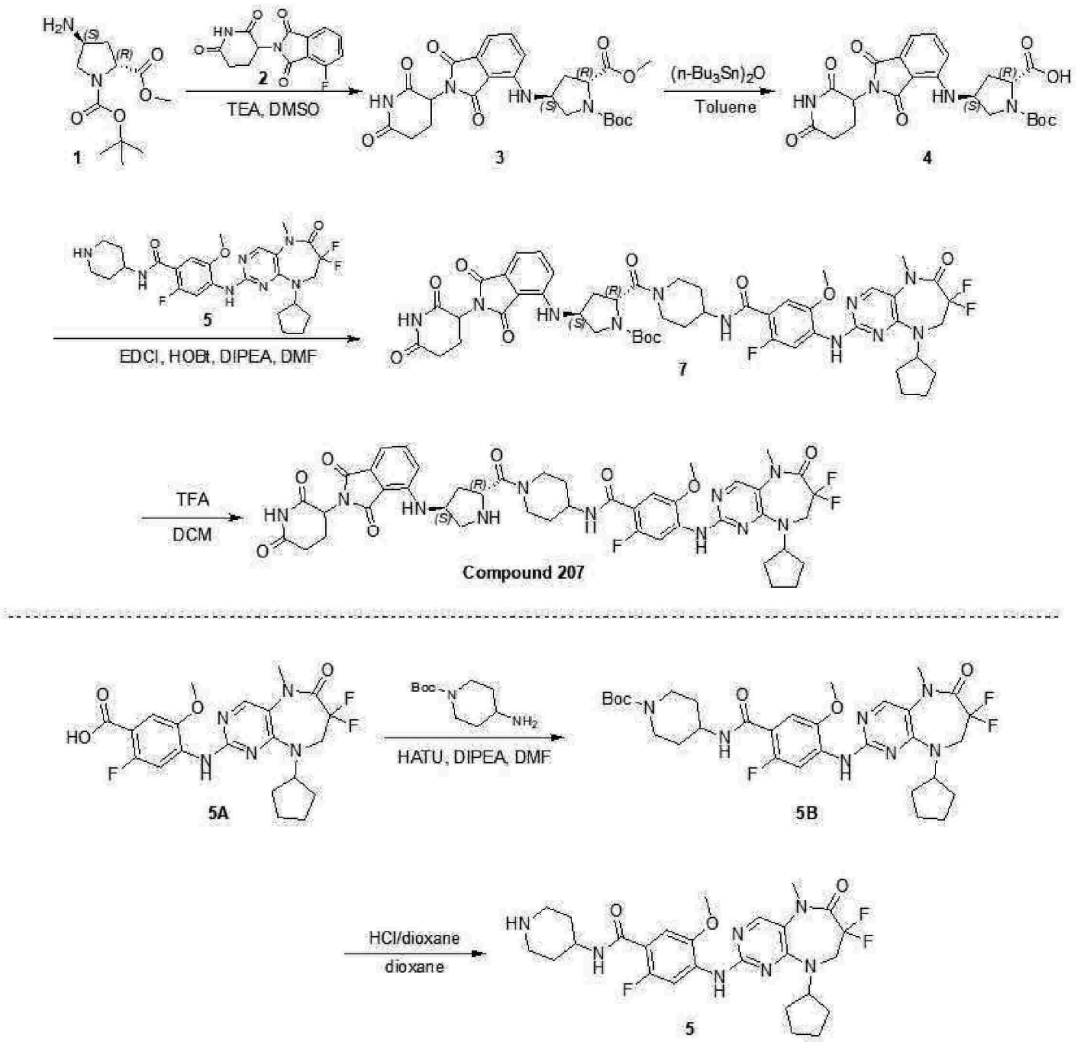
ＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，４Ｓ）－２－（４－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド）ピペリジン－１－カルボニル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、１９６．８４μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（６７．３３ｍｇ、５９０．５３μｍｏｌ、４３．７２μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の８２％ピークが検出されたことを確認した。反応混合物を真空濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊２５ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１９％～４９％、１０分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、８分）によって再精製し、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル）

－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（４４．２ｍｇ、４７．２９μｍｏｌ、２４．０３％収率、９８％純度）を黄色の固体として得た。ＳＦＣ（ｒｅｔｅｎｔｉｏｎ ｔｉｍｅ：ｐｅａｋ １＝１．９９６、ｐｅａｋ ２＝３．２９６；ｍｅｔｈｏｄ：カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＳ－３ ５０Ｘ４．６ｍｍ Ｉ．Ｄ．、３μｍ；移動相：Ｐｈａｓｅ Ａ ｆｏｒ CO_2、ａｎｄ Ｐｈａｓｅ Ｂ ｆｏｒ ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）；勾配溶離：４０％ＩＰＡ＋ＡＣＮ（０．０５％ＤＥＡ）ｉｎ CO_2；流速：３ｍＬ／分；検出器：ＰＤＡカラム温度：３５Ｃ；Ｂａｃｋ Ｐｒｅｓｓｕｒｅ：１００Ｂａｒ）。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１６．１
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．０４（ｓ、１Ｈ）、８．０２－７．９０（ｍ、１Ｈ）、７．６４－７．５５（ｍ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝６．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．０、８．６ Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ、Ｊ＝７．１ Ｈｚ、１Ｈ）、６．５３（ｄｄ、Ｊ＝７．６、１２．２ Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１２．６ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．３２（ｄ、Ｊ＝１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４－４．１４（ｍ、１Ｈ）、４．１３－３．９５（ｍ、５Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．２７－３．１０（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｔ、Ｊ＝１０．８ Ｈｚ、１Ｈ）、２．９４－２．８４（ｍ、２Ｈ）、２．８４－２．７５（ｍ、１Ｈ）、２．６３－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９２（ｍ、３Ｈ）、１．９１－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．２９（ｍ、１０Ｈ）。

【０８１９】

実施例２０７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（（２Ｒ，４Ｓ）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ピロリジン－２－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０７）の合成

【化２１４】



化合物２０７は、実施例２０６にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

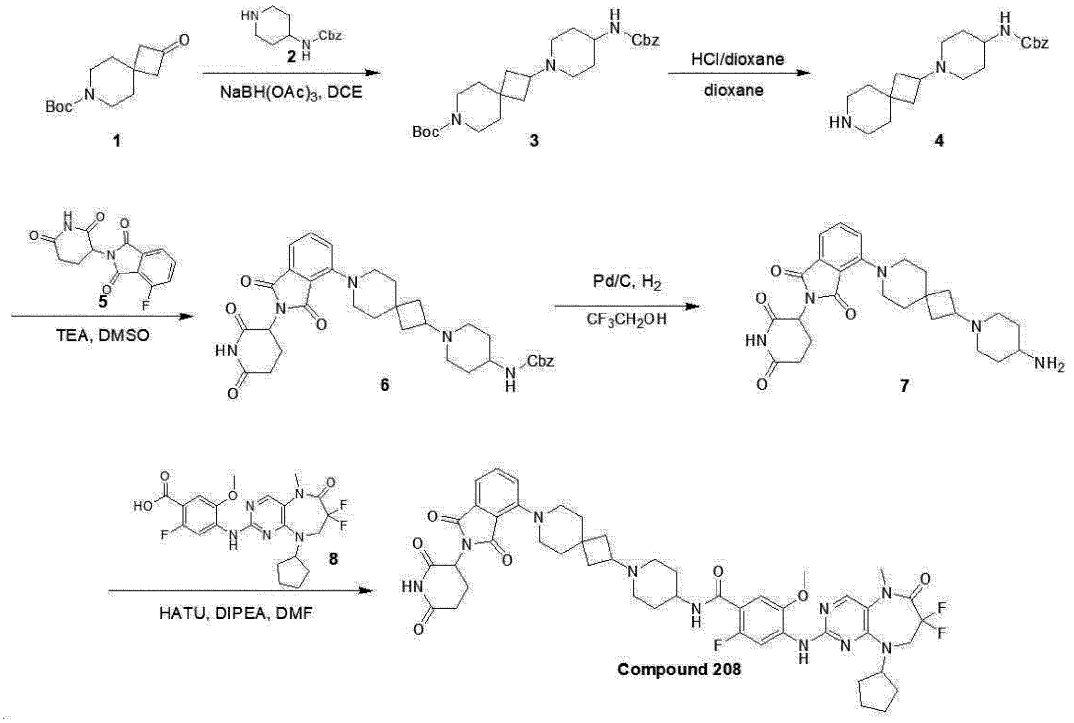
【０８２０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１６．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３３－８．１９（ｍ、２Ｈ）、８．０７－７．９０（ｍ、２Ｈ）、７．６０（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ、Ｊ＝４．８　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．４５（ｔ、Ｊ＝７．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７－４．７６（ｍ、１Ｈ）、４．３８－４．２６（ｍ、１Ｈ）、４．１９－３．９８（ｍ、５Ｈ）、３．９１（ｓ、４Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．２４－３．００（ｍ、２Ｈ）、２．９３－２．７５（ｍ、２Ｈ）、２．６６－２．５３（ｍ、４Ｈ）、２．１０（ｄｄ、Ｊ＝３．９、５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、４Ｈ）、１．９１－１．７９（ｍ、２Ｈ）、１．７８－１．５５（ｍ、６Ｈ）、１．５４－１．３５（ｍ、２Ｈ）。

【０８２１】

実施例２０８．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０８）の合成

【化２１５】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３）の合成

ＤＣＥ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－オキソ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（０．５ｇ、２．０９ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でベンジルピペリジン－４－イルカルバメート（５３８．４７ｍｇ、２．３０ｍｍｏｌ）を添加した。０．５時間撹拌した後、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（６６４．２３ｍｇ、３．１３ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～９７％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、ＤＣＭ（５０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（９６０ｍｇ、粗製）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４５８．２

【０８２２】

段階２．ベンジル（１－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（４）の合成

ジオキサン（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（９６０ｍｇ、２．１０ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、５ｍＬ）を添加した。混合物を２５℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が消費されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、ベンジル（１－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１．２ｇ、粗製、ＨＣｌ塩）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３５８．３

【０８２３】

段階３．ベンジル（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（６）の合成

ＤＭＳＯ（２ｍＬ）中のベンジル（１－（７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル

）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１００ｍｇ、２５３．８４μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）溶液に２５℃でＴＥＡ（１０２．７４ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ、１４１．３２μＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（７３．６２ｍｇ、２６６．５３μｍｏｌ）を添加した。混合物を９０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～９０％の所望の質量が検出されたことを確認した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　Ｃ１８　１５０×２５×１０μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１０％～４０％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、ベンジル（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、１７６．３７μｍｏｌ、３４．７４％収率、９０．２％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６１４．３

【０８２４】

段階４．４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（７）の合成

CF_3CH_2OH（５ｍＬ）中のベンジル（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）カルバメート（１２０ｍｇ、１９５．５３μｍｏｌ）溶液にN_2気体下、２５℃　でＰｄ／Ｃ（３０ｍｇ、３９．１１μｍｏｌ、１０％純度）を添加した。混合物をH_2気体（１５ｐｓｉ）下、２５℃で３時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～８３％の所望の質量が検出されたことを確認した。混合物をろ過した。ろ過物を減圧濃縮し、４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６０ｍｇ、９９．７１μｍｏｌ、５１．００％収率、７９．７％純度）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８０．３

【０８２５】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０８）の合成

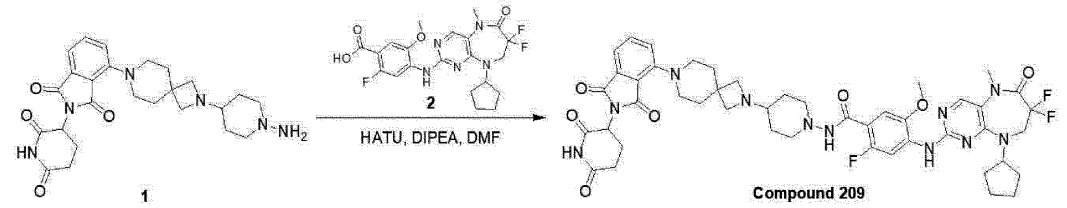
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（５８．２３ｍｇ、１２５．１１μｍｏｌ）溶液に２５℃でＨＡＴＵ（１１８．９３ｍｇ、３１２．７８μｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（４８．５１ｍｇ、３７５．３４μｍｏｌ、６５．３８μＬ）を添加し、０．５時間撹拌した後、４－（２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６０ｍｇ、１２５．１１μｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより～６０％の所望の質量が検出されたことを確認した。反応混合物を水（５０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（５０ｍＬ×４）で抽出した。合わせた有機相を塩水（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、減圧濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：ＹＭＣ　Ｔｒｉａｒｔ　３０ｘ１５０ｍｍｘ　７μｍ；移動相：［水（ＨＣｌ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～５４％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｇｅ　１５０ｘ２５ｍｍｘ５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：５７％～８７％、１０分）によって精製した後、凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミ

ド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－４－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（９ｍｇ、９．４２μｍｏｌ、７．５３％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２７．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、８．２９（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｄ、Ｊ＝１３．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３（ｓ、１Ｈ）、７．９０－７．８７（ｍ、１Ｈ）、７．６８－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．３２（ｔ、Ｊ＝７．６　Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝６．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０－５．０６（ｄｄ、Ｊ＝５．２、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８４－４．８０（ｍ、１Ｈ）、４．０７（ｔ、Ｊ＝１４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．７５－３．７２（ｍ、１Ｈ）、３．３０（ｓ、３Ｈ）、３．２５－３．１５（ｍ、５Ｈ）、２．８８－２．６９（ｍ、４Ｈ）、２．６１－２．５６（ｍ、３Ｈ）、２．０２－１．９５（ｍ、３Ｈ）、１．８２－１．７２（ｍ、８Ｈ）、１．６４－１．４８（ｍ、１０Ｈ）。

【０８２６】

実施例２０９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２０９）の合成

【化２１６】



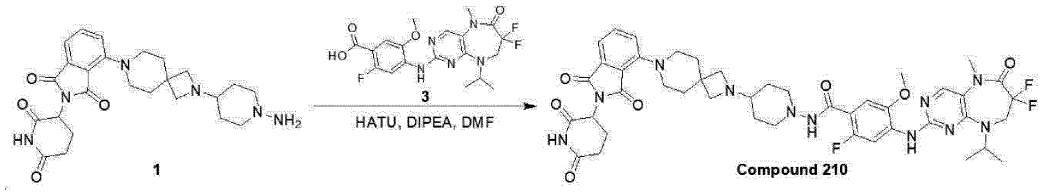
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（４４０ｍｇ、９４５．３７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（３９５．４１ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３６６．５５ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ、４９４．００μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌し、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５４５．１７ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル０～５０％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２０％～５０％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］

ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（２０７．９ｍｇ、１８９．５５μｍｏｌ、２０．０５％収率、９５％純度、２ＴＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９２８．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、１０．０６－９．９１（ｍ、１Ｈ）、９．２７（ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１３．０　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１３（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．６６（ｍ、１Ｈ）、７．４２－７．２９（ｍ、２Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝６．４　Ｈｚ、１Ｈ）、５．１４－５．０５（ｍ、１Ｈ）、４．８３（ｔｄ、Ｊ＝８．２、１６．２　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５－３．９６（ｍ、６Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．３９－３．２２（ｍ、６Ｈ）、３．１９（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、３．１１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．５　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９５－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．７６（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝９．７　Ｈｚ、２Ｈ）、２．５９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１５．９　Ｈｚ、２Ｈ）、２．１９－１．８１（ｍ、９Ｈ）、１．７９－１．６９（ｍ、２Ｈ）、１．６２－１．４１（ｍ、６Ｈ）。

【０８２７】

実施例２１０．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２１０）の合成

【化２１７】



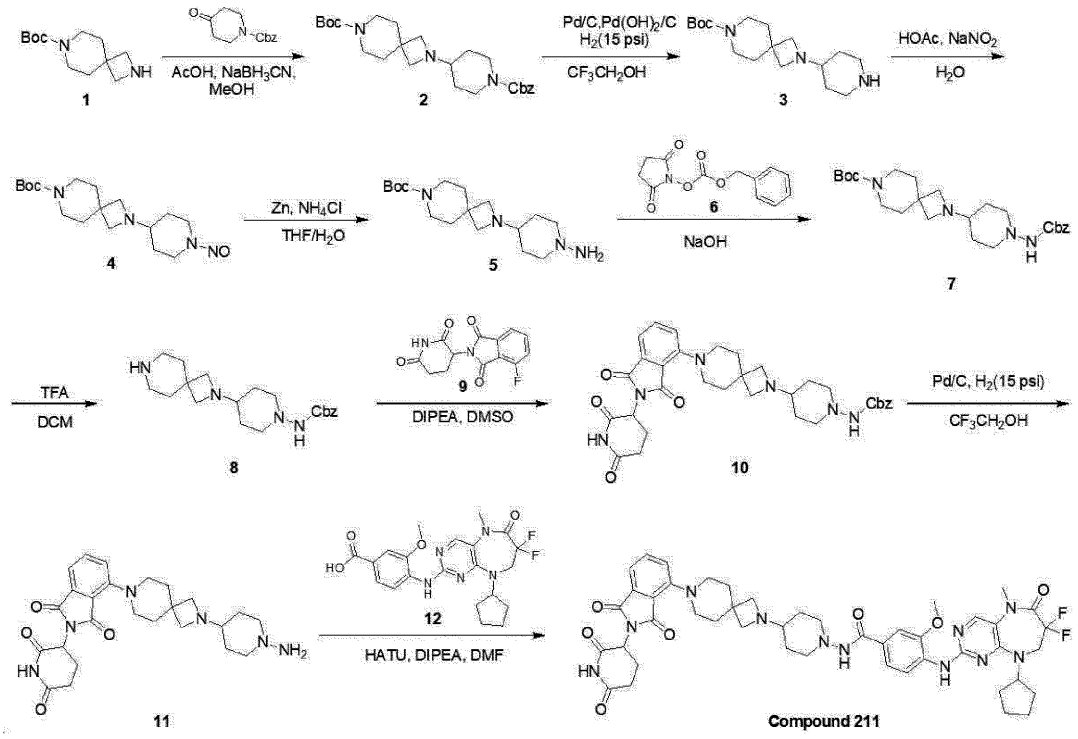
ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（４２０ｍｇ、９５５．８８μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（３９９．８０ｍｇ、１．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３７０．６２ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ、４９９．４９μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌し　ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５５１．２２ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４６％）を確認した。反応混合物をH_2O（１５ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（１５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（１５ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１０ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル０～５０％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　Ｃ１８　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１６％～４６％、１０分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド

（１４６．７ｍｇ、１３８．６２μｍｏｌ、１４．５０％収率、９６％純度、２ＴＦＡ）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０２．１
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１１（ｓ、１Ｈ）、１０．０５－９．９２（ｍ、１Ｈ）、９．２５（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２２（ｍ、２Ｈ）、８．０８（ｓ、１Ｈ）、７．７５－７．６７（ｍ、１Ｈ）、７．４１－７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．１９－７．１１（ｍ、１Ｈ）、５．１１（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．６、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０５（ｍ、６Ｈ）、３．９２（ｓ、３Ｈ）、３．３７－３．２７（ｍ、６Ｈ）、３．２６－３．０９（ｍ、２Ｈ）、３．１２（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．８０－２．７１（ｍ、２Ｈ）、２．６４－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．１３－１．８７（ｍ、７Ｈ）、１．５８－１．４０（ｍ、２Ｈ）、１．２７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８２８】

実施例２１１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１１）の合成

【化２１８】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ）およびベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（４．１２ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ、３．５２ｍＬ）溶液に０℃で酢酸（１．０６ｇ、１７．６７ｍｍｏｌ、１．０１ｍＬ）を添加した。それから０℃でＮａＢＨ$_{3}$ＣＮ（３．３３ｇ、５３．０２ｍｍｏｌ）をゆっくりと添加した。混合物を０～２０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８８％）を確認した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（３００ｍＬ）で希釈した

後、酢酸エチル（３００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を飽和炭酸水素ナトリウム（３００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した。残渣を濃縮した。化合物ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（７．６ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４４４．３

【０８２９】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３）の合成

CF_3CH_2OH（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１５ｇ、３３．８２ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（１．５ｇ、１０％純度）および$Pd(OH)_2$／Ｃ（１．５ｇ、２０％純度）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、２０～５０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が残っていることと所望の質量ピークを確認した。さらに$Pd(OH)_2$／Ｃ（１．５ｇ、２０％純度）およびＰｄ／Ｃ（１．５ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、６０℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（５００ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１８ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１０．５４

【０８３０】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４）の合成　H_2O（２００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１８ｇ、５８．１７ｍｍｏｌ）溶液に０℃で$NaNO_2$（１２．０４ｇ、１７４．５１ｍｍｏｌ）を添加した後、０℃で酢酸（１３．９７ｇ、２３２．６７ｍｍｏｌ、１３．３１ｍＬ）を一滴ずつ添加した。混合物を０～２０℃で２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（９４％）を確認した。反応混合物のｐＨを０℃で飽和炭酸水素ナトリウム（２００ｍＬ）で希釈し、約１０に調整し　混合溶媒（酢酸エチル：メタノール＝１０：１、２００ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した後、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（７．６９ｇ、２２．７２ｍｍｏｌ、３９．０６％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３９．２

【０８３１】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（７）の合成

ＴＨＦ（８０ｍＬ）およびH_2O（８０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（７．６９ｇ、２２．７２ｍｍｏｌ）溶液にＺｎ（１１．８９ｇ、１８１．７７ｍｍｏｌ）を添加した後、０℃でNH_4Cl（１９．４５ｇ、３６３．５５ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。混合物を０～２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことととｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３，５］ノナン－７－カルボキシレートの質量（９７％）のピークを確認した。反応混合物をろ過した。ろ過物にＮａＯＨ（５．４５ｇ、１３６．３３ｍｍｏｌ）およびベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１１．３３ｇ、４５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を２０℃で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、

濾過し、真空濃縮し、副生成物ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを得た。水層に２０℃でベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１１．３３ｇ、４５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、生成された混合物を０～２０℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３，５］ノナン－７－カルボキシレートが残っていることと所望の質量ピーク（７％）を確認した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％　ｏｆ　ジクロロメタン／メタノール勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、標題化合物（１．１ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。水層に２０℃でベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１１．３３ｇ、４５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０～２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３，５］ノナン－７－カルボキシレートが残っていることと所望の質量ピーク（９％）を確認した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％　ｏｆ　ジクロロメタン／メタノール勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、標題化合物（１．９ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。水層に２０℃でベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１１．３３ｇ、４５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０～２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳによりｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３，５］ノナン－７－カルボキシレートが残っていることと所望の質量ピーク（６％）を確認した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％　ｏｆ　ジクロロメタン／メタノール勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、標題化合物（１ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。水層に２０℃でベンジル（２，５－ジオキソピロリジン－１－イル）カーボネート（１１．３３ｇ、４５．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を０～２０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（１％）を確認した。反応混合物を酢酸エチル（２００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、真空濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％　ｏｆ　ジクロロメタン／メタノール勾配＠１００ｍＬ／分）によって精製し、標題化合物（３３７ｍｇ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝４５９．２６

【０８３２】

段階５．ベンジル（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（８）の合成

ＤＣＭ（８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）アミノ）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（１．９ｇ、４．１４ｍｍｏｌ）溶液に２０℃でＴＦＡ（５．６７ｇ、４９．７２ｍｍｏｌ、３．６８ｍＬ）を添加した。混合物を２０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（５６％）を確認した。反応混合物を２０℃で真空濃縮し、ベンジル（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（３．１ｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３５９．２７

【０８３３】

段階６．ベンジル（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１０）の合成

ＤＭＳＯ（１０ｍＬ）中のベンジル（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（３．０８ｇ、６．５２ｍｍｏｌ、ＴＦＡ塩）溶液に２０℃でＤＩＰＥＡ（４．２１ｇ、３２．５８ｍｍｏｌ、５．６８ｍＬ）および２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（９００ｍｇ、３．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を２０～１００℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質１が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４４％）を確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル　ｔｏ　０～１０％ジクロロメタン／メタノール勾配@１００ｍＬ／分）によって精製した。化合物ベンジル（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１．２７ｇ、２．０７ｍｍｏｌ、６３．４１％収率、１００％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝６１５．２

【０８３４】

段階８．４－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（１１）の合成

CF_3CH_2OH（２０ｍＬ）中のベンジル（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）カルバメート（１．１７ｇ、１．９０ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（０．６ｇ、１０％純度）を添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、１５℃で１６時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（７３％）を確認した。反応混合物をCF_3CH_2OH（９０ｍＬ）で希釈した後、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、４－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（８６５ｍｇ、粗製）を緑色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４８１．３９

【０８３５】

段階９．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１１）の合成

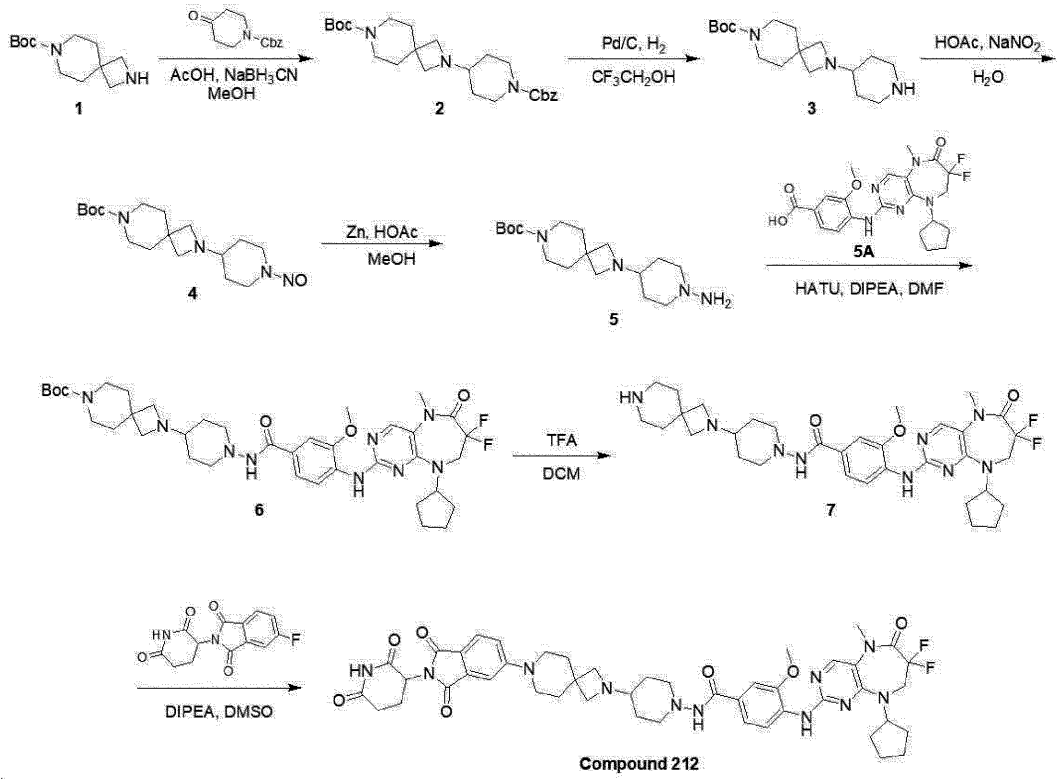
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（５００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（４６７．３９ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（４３３．２８ｍｇ、３．３５ｍｍｏｌ、５８３．９４μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（６４４．４２ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）溶液を添加した。混合物を１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費

されたことと所望の質量ピーク（４９％）を確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈した後、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ｌｕｎａ Ｃ１８ １５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：１５％～４５％、１０分）によって精製し、生成物Ａ（４６２ｍｇ）と生成物Ｂ（２４２ｍｇ）を得た。生成物Ａを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１５５．９ｍｇ、１６２．７６μｍｏｌ、１４．５６％収率、９５％純度）を黄色の固体として得た。生成物Ｂを分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８ １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３９％～６９％、１０分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３２％～５２％、７分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１１０ｍｇ、１２０．８８μｍｏｌ、１０．８２％収率）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９１０．２
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．０９（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、９．３３（ｓ、１Ｈ）、８．３２－８．２０（ｍ、２Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．６７（ｂｒ ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７－７．３９（ｍ、２Ｈ）、７．３３（ｂｒ ｄ、Ｊ＝７．６ Ｈｚ、２Ｈ）、５．１０（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．７６（ｂｒ ｔ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ ｔ、Ｊ＝１４．０ Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、３．２１（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．９８（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．８７－２．７５（ｍ、３Ｈ）、２．７１－２．５０（ｍ、１Ｈ）、２．５６（ｂｒ ｄ、Ｊ＝９．３ Ｈｚ、２Ｈ）、２．１０（ｂｒ ｓ、１Ｈ）、２．０６－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．９４（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、１．８３（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、１．７０（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１０．４ Ｈｚ、４Ｈ）、１．５９（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、１．３１（ｂｒ ｄ、Ｊ＝９．３ Ｈｚ、２Ｈ）。

【０８３６】

実施例２１２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１２）の合成

【化２１９】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（２）の合成

メタノール（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（２ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）およびベンジル４－オキソピペリジン－１－カルボキシレート（２．０６ｇ、８．８４ｍｍｏｌ、１．７６ｍＬ）溶液に酢酸（５３０．７０ｍｇ、８．８４ｍｍｏｌ、５０５．４２μＬ）を０℃で添加した後、$NaBH_3CN$（１．６７ｇ、２６．５１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加し、生成された混合物を２０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９９％）を確認した。反応混合物をH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム（１００ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３．９２ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４４４．４

【０８３７】

段階２．ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３）の合成

CF_3CH_2OH（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（（ベンジルオキシ）カルボニル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３．９２ｇ、８．８４ｍｍｏｌ）溶液にＰｄ／Ｃ（１ｇ、１０％純度）をN_2気体下で添加した。懸濁液を脱気し、H_2で３回パージした。混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下、１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより７９％の出発物質が残っていることを確認し、さらにＰｄ／Ｃ（１ｇ、１０％純度）をN_2下で添加し、生成された混合物を２０℃でH_2（１５ｐｓｉ）下で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をエタノール（１５０ｍＬ）で希釈し、ろ過した。ろ過物を真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－

イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４ｇ、粗製）を無色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３１０．３

【０８３８】

段階３．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４）の合成

H_2O（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（４ｇ、１２．９３ｍｍｏｌ）溶液に$NaNO_2$（１．７８ｇ、２５．８５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した後、酢酸（２．３３ｇ、３８．７８ｍｍｏｌ、２．２２ｍＬ）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピーク（９８％）を確認した。飽和炭酸水素ナトリウム（１５０ｍＬ）をこの反応混合物に添加し、ｐＨ＝９に調整し、酢酸エチル（２００ｍＬ×５）で抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３ｇ、８．８６ｍｍｏｌ、６８．５７％収率）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３３９．４

【０８３９】

段階４．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（５）の合成

メタノール（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－ニトロソピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３ｇ、８．８６ｍｍｏｌ）溶液にＺｎ（３．０１ｇ、４６．０９ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくりと添加した後、酢酸（７．９８ｇ、１３２．９６ｍｍｏｌ、７．６０ｍＬ）を０℃で一滴ずつ添加し、生成された混合物を２０℃で１４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピークを確認した。反応混合物をろ過し、真空濃縮し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（９ｇ、粗製）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝３２５．５

【０８４０】

段階５．ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（６）の合成

ＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ安息香酸（４００ｍｇ、８９３．９９μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（３７３．９１ｍｇ、９８３．３８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（２３１．０８ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ、３１１．４３μＬ）を添加し、混合物を２０℃で１０分間撹拌した後、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（８７０．１９ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（３４６．６２ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ、４６７．１５μＬ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間撹拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（８２％）を確認した。反応混合物をH_2O（３０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（３０ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈ　シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@１００ｍＬ／分）によって精製し、ｔｅｒｔ－ブチル２－（１－（４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－

５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３０２ｍｇ、４００．５９μｍｏｌ、４４．８１％収率）を黄白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝７５４．２

【０８４１】

段階６．Ｎ－（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（７）の合成

ＤＣＭ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル２－［１－［［４－［（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－８Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ］－３－メトキシ－ベンゾイル］アミノ］－４－ピペリジル］－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレート（３００ｍｇ、３９７．９４μｍｏｌ）溶液にＴＦＡ（２７２．２５ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、１７６．７８μＬ）を２０℃で添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４３％）を確認した。反応混合物を真空濃縮し、Ｎ－（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（７６３ｍｇ、粗製、ＴＦＡ）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝６５４．３

【０８４２】

段階７．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１２）の合成

ＤＭＳＯ（３ｍＬ）中の２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－５－フルオロ－イソインドリン－１，３－ジオン（３０ｍｇ、１０８．６１μｍｏｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（１４０．３７ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、１８９．１８μＬ）およびＮ－（４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンズアミド（２１３．３２ｍｇ、１１９．４７μｍｏｌ、４３％純度、ＴＦＡ）を２０℃で添加し、生成された混合物を８０℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（３３％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、ジクロロメタン：メタノール＝１０：１）後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３７％～６７％、８分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（９．３ｍｇ、９．９１μｍｏｌ、９．１３％収率、９７％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９１０．１

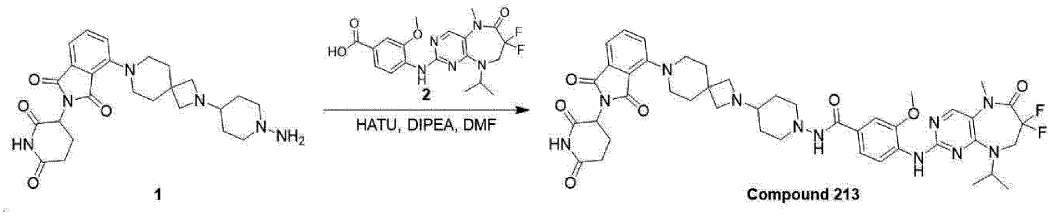
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、CD_3CN）δ＝９．３８－８．６０（ｍ、１Ｈ）、８

．４６（ｄ、Ｊ＝８．２　Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｓ、１Ｈ）、７．８２（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｓ、１Ｈ）、７．６５－７．５８（ｍ、１Ｈ）、７．４２－７．３２（ｍ、２Ｈ）、７．２８（ｄ、Ｊ＝２．２　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄｄ、Ｊ＝２．３、８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６－４．９０（ｍ、１Ｈ）、４．８９－４．８１（ｍ、１Ｈ）、３．９９－３．９１（ｍ、５Ｈ）、３．４４－３．３５（ｍ、４Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１０－３．０３（ｍ、２Ｈ）、３．０２（ｓ、３Ｈ）、２．７９－２．６０（ｍ、６Ｈ）、２．０９－１．９８（ｍ、４Ｈ）、１．８２－１．７７（ｍ、４Ｈ）、１．７７－１．７０（ｍ、４Ｈ）、１．６９－１．５９（ｍ、４Ｈ）、１．４６－１．２５（ｍ、２Ｈ）。

【０８４３】

実施例２１３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１３）の合成

【化２２０】



化合物２１３は、実施例２１１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

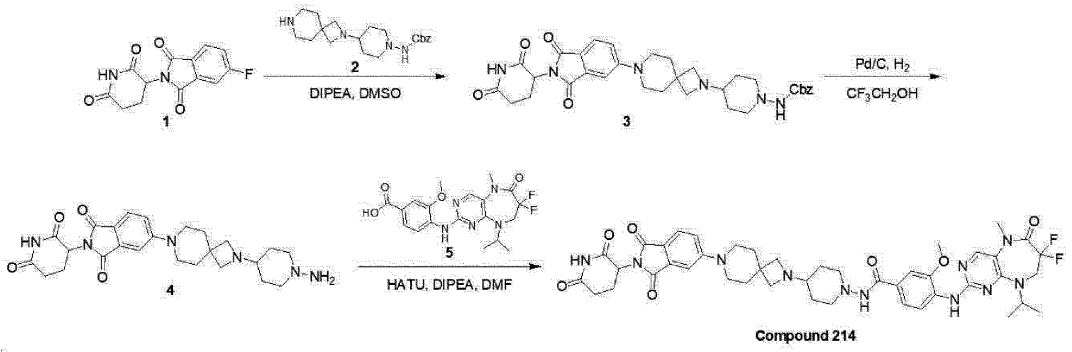
【０８４４】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８４．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．２８（ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２７（ｍ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．６８（ｄｄ、Ｊ＝７．３、８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７－７．４１（ｍ、２Ｈ）、７．３６－７．３０（ｍ、２Ｈ）、５．１０（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｔｄ、Ｊ＝６．５、１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２７－３．１３（ｍ、４Ｈ）、２．９７（ｂｒ　ｓ、５Ｈ）、２．８６（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、２．８２－２．７３（ｍ、２Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、３Ｈ）、２．１４－２．０７（ｍ、１Ｈ）、２．０５－２．００（ｍ、１Ｈ）、１．８４（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．７３－１．６３（ｍ、２Ｈ）、１．３７－１．２８（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄｄ、Ｊ＝０．６　Ｈｚ　６Ｈ）。

【０８４５】

実施例２１４．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１４）の合成

【化２２１】



化合物２１４は、実施例２１１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

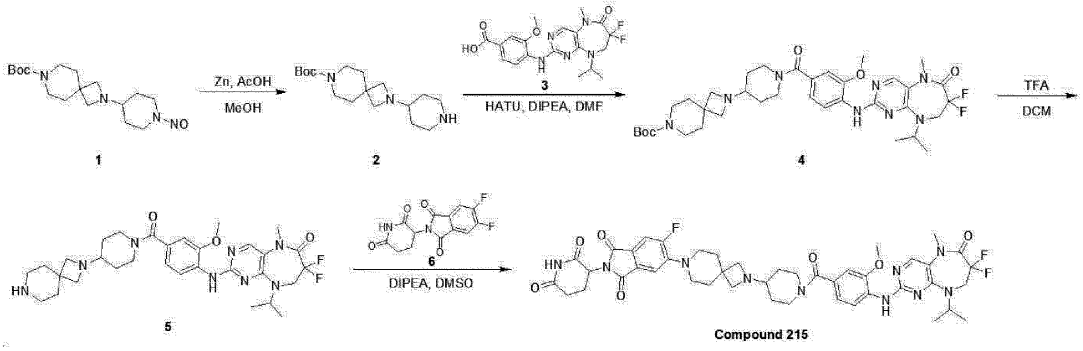
【０８４６】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８４．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、１０．１１－９．９１（ｍ、１Ｈ）、９．５５－９．４６（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．７３－７．６５（ｍ、１Ｈ）、７．４９－７．３５（ｍ、３Ｈ）、７．２９（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．７　Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６－６．７８（ｍ、１Ｈ）、５．０７（ｔｄ、Ｊ＝４．４、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｔｄ、Ｊ＝６．４、１３．３　Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３－３．９７（ｍ、６Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．７６－３．６０（ｍ、１Ｈ）、３．５８－３．５１（ｍ、２Ｈ）、３．４８－３．３９（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝９．０　Ｈｚ、２Ｈ）、２．９４－２．８３（ｍ、３Ｈ）、２．６１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１．６　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２１－２．０６（ｍ、２Ｈ）、２．０６－１．９４（ｍ、３Ｈ）、２．０１－１．９１（ｍ、１Ｈ）、１．９０－１．６８（ｍ、１Ｈ）、１．５７－１．４１（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８４７】

実施例２１５．５－（２－（１－（４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシベンゾイル）ピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（化合物２１５）の合成

【化２２２】



化合物２１５は、実施例２１２にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０８４８】

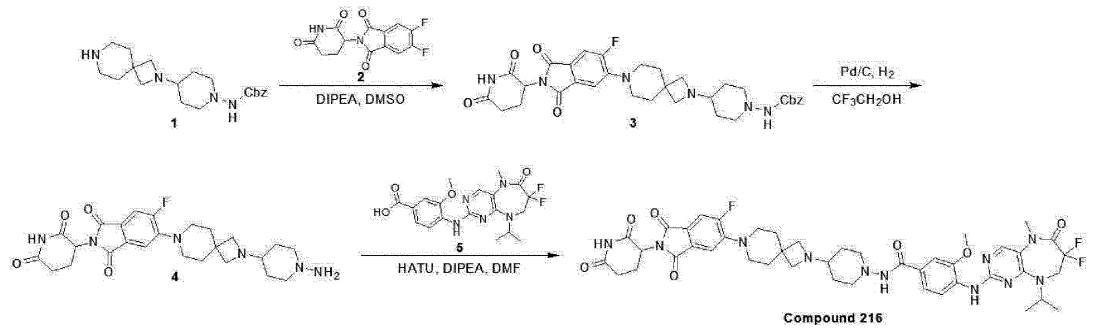
ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８７．２、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１３－１１．０６（ｍ、１Ｈ）、８．２５－８．１７（ｍ、２Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７４－７．５４（ｍ、１Ｈ）、７．４４（ｄ、Ｊ＝７．５　Ｈｚ、１Ｈ

）、７．０６－６．９４（ｍ、２Ｈ）、５．１４－５．０３（ｍ、１Ｈ）、４．８３（ｔｄ、Ｊ＝６．７、１３．４　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６５－３．５７（ｍ、１Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．２６－３．１４（ｍ、４Ｈ）、３．０４（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．９３－２．８３（ｍ、１Ｈ）、２．６５－２．５９（ｍ、１Ｈ）、２．５８－２．５２（ｍ、２Ｈ）、２．４１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０－１．８８（ｍ、２Ｈ）、１．８７－１．４９（ｍ、６Ｈ）、１．４８－１．２９（ｍ、１Ｈ）、１．２１（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、８Ｈ）。

【０８４９】

実施例２１６．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１６）の合成

【化２２３】



化合物２１６は、実施例２１２にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

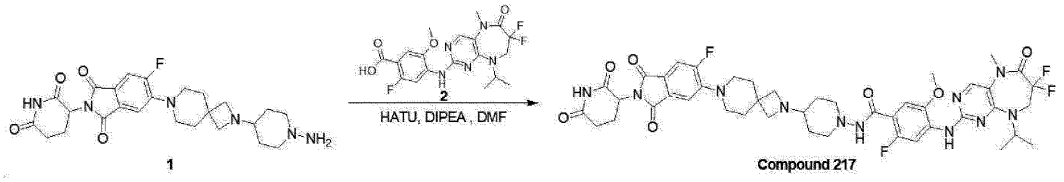
【０８５０】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９０２．３、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．１２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、９．３０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３０（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｓ、１Ｈ）、７．８７（ｓ、１Ｈ）、７．７１（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝１１．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０－７．３８（ｍ、３Ｈ）、５．１０（ｂｒ　ｄｄ、Ｊ＝５．１、１２．７　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１３．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．９６（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．９４－２．８２（ｍ、２Ｈ）、２．７７（ｂｒ　ｓ、２Ｈ）、２．６４－２．５４（ｍ、３Ｈ）、２．１４－１．９９（ｍ、２Ｈ）、１．８１（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、１．６７（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝２．３　Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８－１．２７（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８５１】

実施例２１７．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２１７）の合成

【化２２４】



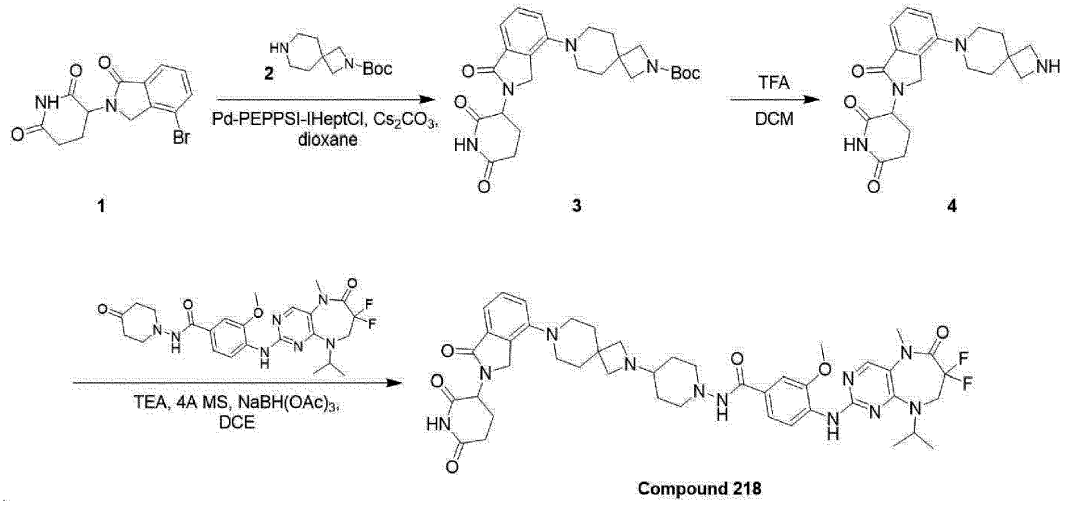
ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－２－フルオロ－５－メトキシ安息香酸（８０ｍｇ、１８２．０７μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（７６．１５ｍｇ、２００．２８μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（７０．５９ｍｇ、５４６．２１μｍｏｌ、９５．１４μＬ）を添加した。混合物を２０℃で１０分間攪拌した後、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の５－（２－（１－アミノピペリジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン（１０８．９３ｍｇ、２１８．４９μｍｏｌ）溶液を添加し、生成された混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより全ての出発物質が完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４８％）を確認した。反応混合物をH_2O（１２ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（１２ｍＬ×３）で抽出した。有機相を塩水（１２ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３４％～５４％、７分）によって精製し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ １５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４０％～７０％、９分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－６－フルオロ－１，３－ジオキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（１０．６ｍｇ、１１．０６μｍｏｌ、６．０８％収率、９６％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝９２０．２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．１０（ｓ、１Ｈ）、９．０３（ｓ、１Ｈ）、８．３１－８．２２（ｍ、２Ｈ）、７．９５（ｓ、１Ｈ）、７．７０（ｄ、Ｊ＝１１．４ Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｂｒ ｄ、Ｊ＝７．３ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ、Ｊ＝６．５ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｂｒ ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．７ Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９（ｔｄ、Ｊ＝６．８、１３．４ Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１－４．００（ｍ、２Ｈ）、３．９１（ｓ、３Ｈ）、３．３３（ｂｒ ｓ、３Ｈ）、３．１８（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．９８（ｂｒ ｓ、６Ｈ）、２．９３－２．８２（ｍ、３Ｈ）、２．６１（ｂｒ ｓ、２Ｈ）、２．０９（ｂｒ ｄ、Ｊ＝１２．２ Ｈｚ、１Ｈ）、２．０６－１．９９（ｍ、１Ｈ）、１．８２（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、１．７２－１．６４（ｍ、２Ｈ）、１．３８－１．２９（ｍ、２Ｈ）、１．２６（ｂｒ ｄ、Ｊ＝６．６ Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８５２】

実施例２１８．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１８）の合成

【化２２５】



段階１．ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３）の合成

ジオキサン（８ｍＬ）中の３－（４－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（０．３ｇ、９２８．３９μｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３１８．００ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）溶液にCs_2CO_3（９０７．４６ｍｇ、２．７９ｍｍｏｌ）およびＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＨｅｐｔＣｌ（２７．０９ｍｇ、２７．８５μｍｏｌ）を添加した。反応混合物を１００℃で２８時間攪拌した。ＴＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）により新たなスポットが形成されたことを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＭｅＣＮ（１０ｍＬ）およびＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー（二酸化ケイ素、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１　ｔｏ　０／１）、それから分取ＴＬＣ（二酸化ケイ素、石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって再精製し、ｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（３０ｍｇ、５４．４２μｍｏｌ、１．４７％収率、８５％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝４６９．２

【０８５３】

段階２．３－（１－オキソ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（４）の合成

ＤＣＭ（０．３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート（５０ｍｇ、１０６．７１μｍｏｌ）溶液に０℃でＴＦＡ（１５４．００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、０．１ｍＬ）を添加し、混合物を２０℃で１時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量が検出されたことを確認した。混合物を減圧濃縮し、３－（１－オキソ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５０ｍｇ、粗製、ＴＦＡ塩）を黄色の油状物として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３６９．４

【０８５４】

段階３．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１８）の合成

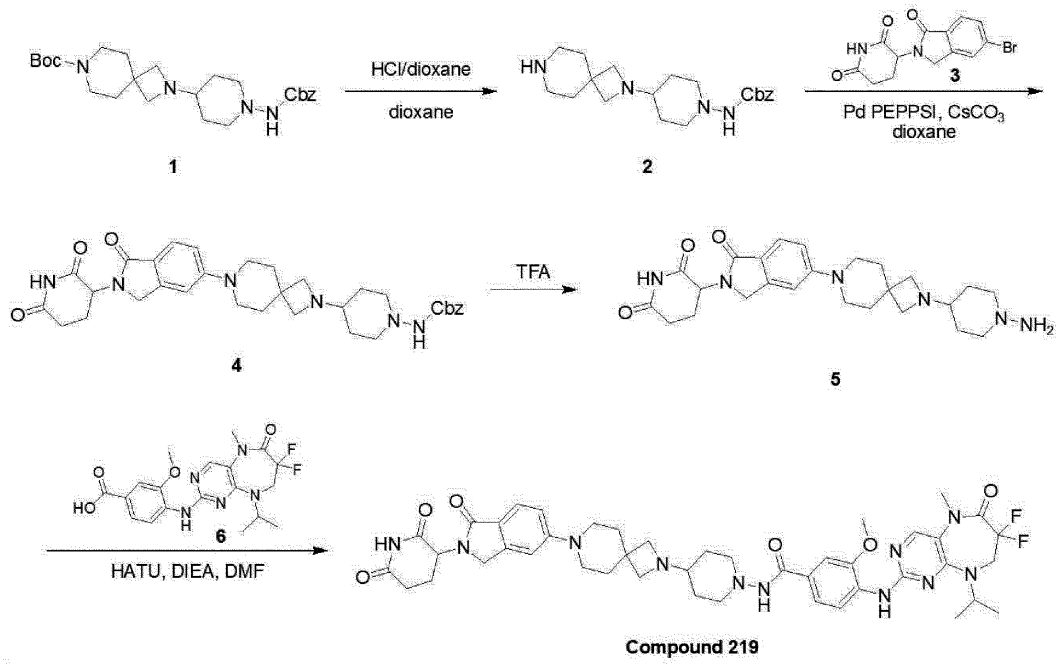
ＤＣＥ（１ｍＬ）中の３－（１－オキソ－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５０ｍｇ、１０３．６４μｍｏｌ、ＴＦＡ塩）溶液に０℃でＴＥＡ（１０９．０５ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１５０μＬ）、４Ａ ＭＳ（０．１ｇ）および４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ）－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－３－メトキシ－Ｎ－（４－オキソピペリジン－１－イル）ベンズアミド（６０ｍｇ、１１５．９４μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で０．５時間攪拌した。$NaBH(OAc)_3$（６５．９０ｍｇ、３１０．９１μｍｏｌ）を添加し、混合物を２０℃で３時間攪拌した。ＬＣＭＳにより３５％の所望の質量を確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをＤＣＭ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮した。粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液３０～４０％メタノール／酢酸エチル勾配@５０ｍＬ／分）によって精製した後、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｓｙｎｅｒｇｉ Ｐｏｌａｒ－ＲＰ １００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：２７％～４７％、１０分）によって再精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（１７．９ｍｇ、１４．６７μｍｏｌ、１４．１６％収率、９０％純度、２ＴＦＡ）を白色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝８７０．２

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝１１．００（ｓ、１Ｈ）、１０．０６－９．９４（ｍ、１Ｈ）、９．５０（ｓ、１Ｈ）、８．２６（ｂｒ ｄ、Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．２３（ｓ、１Ｈ）、７．４７－７．４２（ｍ、３Ｈ）、７．３３（ｄ、Ｊ＝７．５ Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ、Ｊ＝７．８ Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄｄ、Ｊ＝５．３、１３．３ Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０－４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．４８－４．４２（ｍ、１Ｈ）、４．３２－４．２７（ｍ、１Ｈ）、４．１１－４．０６（ｍ、１Ｈ）、４．０５－４．０２（ｍ、３Ｈ）、４．０１－３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．１４－３．０５（ｍ、４Ｈ）、２．９９－２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．６５－２．５７（ｍ、２Ｈ）、２．４６－２．４１（ｍ、１Ｈ）、２．０５－１．９５（ｍ、５Ｈ）、１．９３－１．８５（ｍ、２Ｈ）、１．５６－１．４３（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７ Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８５５】

実施例２１９．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－３－メトキシベンズアミド（化合物２１９）の合成

【化２２６】



化合物２１９は、実施例２１１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０８５６】

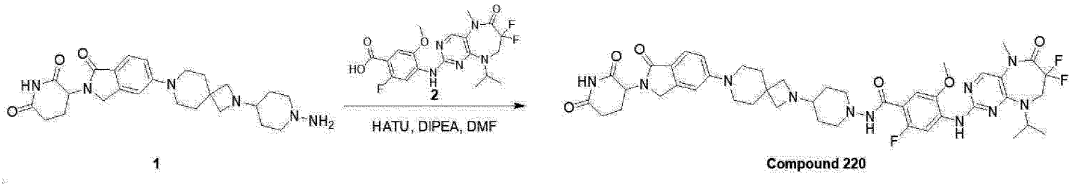
ＥｔＯＡｃＥｔＯＡｃ

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８７１．０、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９５（ｓ、１Ｈ）、９．９８－９．８２（ｍ、１Ｈ）、９．５０（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．２９－８．１４（ｍ、２Ｈ）、７．５２（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６－７．４０（ｍ、２Ｈ）、７．１４－７．０５（ｍ、２Ｈ）、５．０８－５．０２（ｍ、１Ｈ）、４．９２－４．８５（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．２９（ｍ、１Ｈ）、４．２２－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０７（ｍ、１Ｈ）、４．０６－４．０１（ｍ、３Ｈ）、４．００－３．９６（ｍ、２Ｈ）、３．９３（ｓ、３Ｈ）、３．４２－３．３７（ｍ、２Ｈ）、３．３２（ｓ、３Ｈ）、３．３０－３．２５（ｍ、２Ｈ）、３．１３－３．０６（ｍ、２Ｈ）、２．９６－２．８０（ｍ、３Ｈ）、２．６２－２．５５（ｍ、２Ｈ）、２．４１－２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．８７－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．４０（ｍ、２Ｈ）、１．２４（ｄ、Ｊ＝６．７　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８５７】

実施例２２０．４－（（７，７－ジフルオロ－９－イソプロピル－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（４－（７－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－５－メトキシベンズアミド（化合物２２０）の合成

【化２２７】



化合物２２０は、実施例２１１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法

に従って合成された。

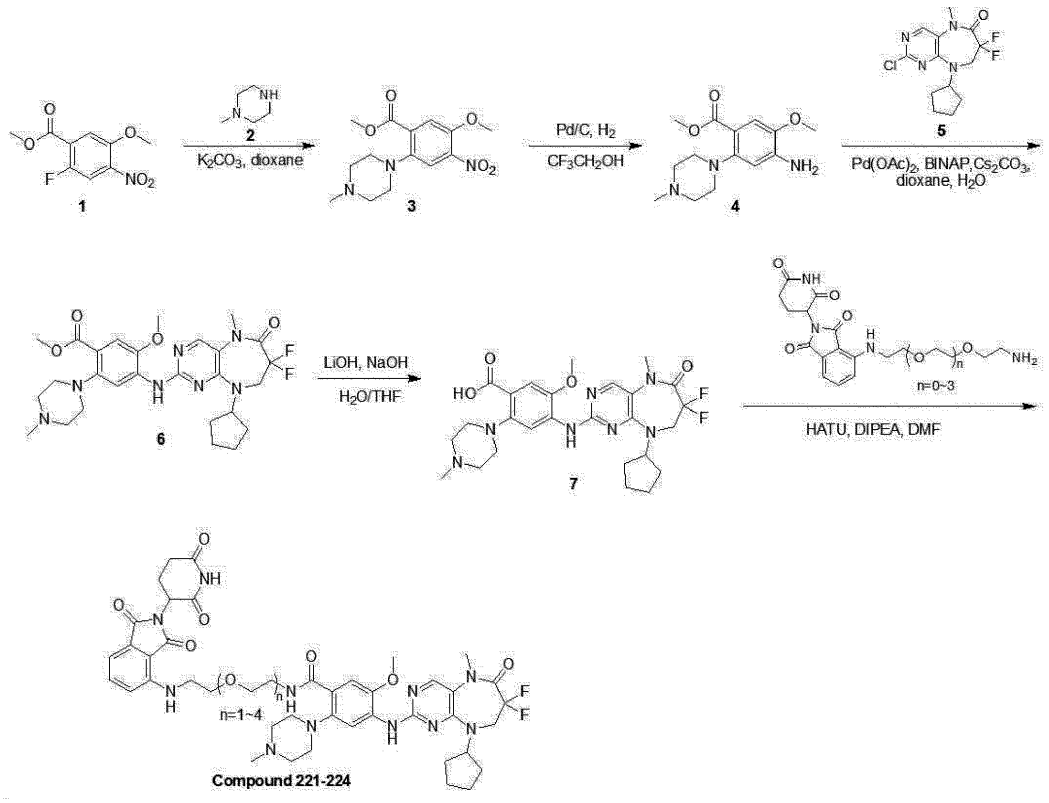
【０８５８】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８８．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１０．９４（ｓ、１Ｈ）、１０．０１－９．８１（ｍ、１Ｈ）、８．２９－８．２１（ｍ、２Ｈ）、８．１７－８．０１（ｍ、１Ｈ）、７．５２（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝６．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２－７．０６（ｍ、２Ｈ）、５．０８－５．０１（ｍ、１Ｈ）、４．９３－４．８６（ｍ、１Ｈ）、４．３５－４．３０（ｍ、１Ｈ）、４．２２－４．１８（ｍ、１Ｈ）、４．１２－４．０８（ｍ、１Ｈ）、４．０５－３．９３（ｍ、５Ｈ）、３．９２－３．８７（ｍ、３Ｈ）、３．４２－３．３６（ｍ、２Ｈ）、３．３３（ｓ、３Ｈ）、３．２９－３．２４（ｍ、２Ｈ）、３．１４－３．０７（ｍ、２Ｈ）、２．９６－２．８４（ｍ、１Ｈ）、２．８０－２．６９（ｍ、２Ｈ）、２．６２－２．５４（ｍ、２Ｈ）、２．３９－２．３４（ｍ、１Ｈ）、２．０２－１．８８（ｍ、５Ｈ）、１．８７－１．８０（ｍ、２Ｈ）、１．５５－１．３９（ｍ、２Ｈ）、１．２６（ｄ、Ｊ＝６．６　Ｈｚ、６Ｈ）。

【０８５９】

実施例２２１．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２１）の合成

【化２２８】



段階１．メチル５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－ニトロベンゾエート（３）の合成

ジオキサン（６０ｍＬ）中のメチル２－フルオロ－５－メトキシ－４－ニトロベンゾエート（４ｇ、１７．４５ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（３．５０ｇ、３４．９１ｍｍｏｌ、３．８７ｍＬ）およびK_2CO_3（７．２４ｇ、５２．３６ｍｍｏｌ）溶液を１００℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより所望の質量ピーク（６６％）を確認した。Ｔ

ＬＣ（石油エーテル：酢酸エチル＝３：１；R_f＝０．７）により出発物質が残っていることを確認した。混合物をろ過した後、ろ過ケーキをジクロロメタン（５０ｍＬ）で洗浄した。ろ過物を減圧濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～５０％酢酸エチル／石油エーテル勾配@６５ｍＬ／分）によって精製し、メチル５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－ニトロベンゾエート（２．７ｇ、８．６４ｍｍｏｌ、４９．５１％収率、９９％純度）を褐色の油状物として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝３１０．１

【０８６０】

段階２．メチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（４）の合成

CF_3CH_2OH（８０ｍＬ）中の５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－ニトロベンゾエート（２．７ｇ、８．７３ｍｍｏｌ）溶液にN_2気体下、Ｐｄ／Ｃ（５００ｍｇ、１０％純度）を添加した。混合物をH_2（１５ｐｓｉ）下、３０℃で１２時間攪拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を濃縮した。粗生成物を脱イオン水（２０ｍＬ）およびＭｅＣＮ（１０ｍＬ）で希釈した後、凍結乾燥し、メチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（２．４ｇ、８．２５ｍｍｏｌ、９４．４９％収率、９６％純度）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝２８０．１

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－d_6）δ＝７．１９（ｓ、１Ｈ）、６．３６（ｓ、１Ｈ）、５．４９（ｓ、２Ｈ）、３．７０（ｄ、Ｊ＝１０．９ Ｈｚ、６Ｈ）、２．８３（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．４３（ｂｒ ｓ、４Ｈ）、２．２０（ｓ、３Ｈ）。

【０８６１】

段階３．メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（６）の合成

ジオキサン（８ｍＬ）中のメチル４－アミノ－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（０．５ｇ、１．５８ｍｍｏｌ）、２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オン（４８５．０６ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ）溶液に２５℃でCs_2CO_3（１．５４ｇ、４．７４ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１９６．５９ｍｇ、３１５．７２μｍｏｌ）および$Pd(OAc)_2$（３５．４４ｍｇ、１５７．８６μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2気体下、１００℃で１６時間攪拌した。ＬＣＭＳにより２－クロロ－９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－８，９－ジヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－６（７Ｈ）－オンが完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、ろ過物を濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー（２５ｇ ＳｅｐａＦｌａｓｈ シリカフラッシュカラム、溶離液０～１００％酢酸エチル／石油エーテル勾配@８０ｍＬ／分；溶離液０～５０％メタノール／酢酸エチル@８０ｍＬ／分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ C_{18} １５０＊５０ｍｍ＊１０μｍ；移動相：［水（１０ｍｍ NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４４％～７４％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、メチル４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（０．５ｇ、８６６．６８μｍｏｌ、５４．９０％収率、９７％純度）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^+$＝５６０．３

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ＝８．３５（ｓ、１Ｈ）、８．０９（ｓ

、１Ｈ）、７．７３（ｓ、１Ｈ）、７．４２（ｓ、１Ｈ）、４．７９（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．３　Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７－３．８９（ｍ、４Ｈ）、３．８９－３．８３（ｍ、４Ｈ）、３．４１（ｓ、３Ｈ）、３．１１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝４．４　Ｈｚ、４Ｈ）、２．６６（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．３９（ｓ、３Ｈ）、２．１６－２．０６（ｍ、２Ｈ）、１．８０－１．６０（ｍ、４Ｈ）、１．６０－１．４６（ｍ、２Ｈ）。

【０８６２】

段階４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）安息香酸（７）の合成

ＴＨＦ（５ｍＬ）および（５ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾエート（０．４５ｇ、８０４．１４μｍｏｌ）およびＬｉＯＨ（２３．１１ｍｇ、９６４．９６μｍｏｌ）の混合物を２５℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質（３０％）が残っていることと所望の質量の主要なピーク（６５％）を確認した。さらにＮａＯＨ（３２１．６３ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、生成された溶液を４０℃で２４時間撹拌した。ＬＣＭＳにより出発物質が完全に消費されたことと所望の質量の主要なピークを確認した。混合物を減圧濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　ｌｕｎａ　C_{18}　１５０＊４０ｍｍ＊１５μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：９％～３９％、１１分）によって精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）安息香酸（１４０ｍｇ、２１２．９８μｍｏｌ、２３．２４％収率、８３％純度）を白色の固体として得て、これを次の段階に直接用いた。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝５４６．３

【０８６３】

段階５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２１）の合成

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）安息香酸（１５０ｍｇ、２７４．９４μｍｏｌ）溶液にＨＡＴＵ（１５６．８１ｍｇ、４１２．４０μｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（１０６．６０ｍｇ、８２４．８１μｍｏｌ、１４３．６６μＬ）を添加し、混合物を３０℃で１０分間撹拌した。それから４－（（２－（２－アミノエトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（５４．５５ｍｇ、１３７．４７μｍｏｌ、ＨＣｌ塩）を添加し、生成された混合物を３０℃で１２時間撹拌した。ＬＣＭＳにより４－（（２－（２－アミノエトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンが完全に消費されたことと所望の質量ピーク（４９％）を確認した。混合物を減圧濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰ　１００＊２５ｍｍ＊４μｍ；移動相：［水（０．１％ＴＦＡ）－ＡＣＮ］；Ｂ％：３５％～５５％、７分）および分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　１５０＊２５ｍｍ＊５μｍ；移動相：［水（１０ｍｍ　NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］；Ｂ％：４２％～７２％、分）によっ

て精製し、溶出物を凍結乾燥し、４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（１３．４ｍｇ、１４．９４μｍｏｌ、５．４３％収率、９９％純度）を黄色の固体として得た。ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝８８８．４
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０６（ｓ、１Ｈ）、１０．４０－１０．３０（ｍ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、７．９４（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｔ、Ｊ＝７．９　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ、Ｊ＝８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．１　Ｈｚ、１Ｈ）、６．６３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．５　Ｈｚ、１Ｈ）、５．００（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．８　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３－４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．０３（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．７４－３．６７（ｍ、２Ｈ）、３．６６－３．５９（ｍ、２Ｈ）、３．５７－３．４８（ｍ、４Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．８２（ｂｒ　ｓ、４Ｈ）、２．４９－２．３２（ｍ、７Ｈ）、２．１４（ｓ、３Ｈ）、２．０５－１．８８（ｍ、３Ｈ）、１．７３－１．４５（ｍ、６Ｈ）。

【０８６４】

実施例２２２．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２２）の合成

化合物２２２は、実施例２２１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０８６５】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９３２．５、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０８（ｓ、１Ｈ）、１０．３１（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０（ｓ、１Ｈ）、８．２７（ｓ、１Ｈ）、７．９３（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝６．９　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５９（ｔ、Ｊ＝５．７　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｑｕｉｎ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６６－３．５６（ｍ、８Ｈ）、３．５０（ｑ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、２Ｈ）、３．４３（ｑ、Ｊ＝５．４　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３３（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．９２－２．７９（ｍ、５Ｈ）、２．６１－２．５１（ｍ、３Ｈ）、２．４９－２．４２（ｍ、３Ｈ）、２．２２（ｓ、３Ｈ）、２．０６－１．９０（ｍ、３Ｈ）、１．７３－１．４８（ｍ、６Ｈ）。

【０８６６】

実施例２２３．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２３）の合成

化合物２２３は、実施例２２１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０８６７】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝９７６．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ

＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、１０．３２（ｔ、Ｊ＝５．３　Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２－８．２５（ｍ、２Ｈ）、７．９３（ｓ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．５５（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４－４．８１（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６３－３．４６（ｍ、１４Ｈ）、３．４２（ｑ、Ｊ＝５．６　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．９４－２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．６２－２．５１（ｍ、４Ｈ）、２．４６（ｂｒ　ｄ、Ｊ＝４．３　Ｈｚ、２Ｈ）、２．２３（ｓ、３Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．７６－１．４７（ｍ、６Ｈ）。

【０８６８】

実施例２２４．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２４）の合成

化合物２２４は、実施例２２１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

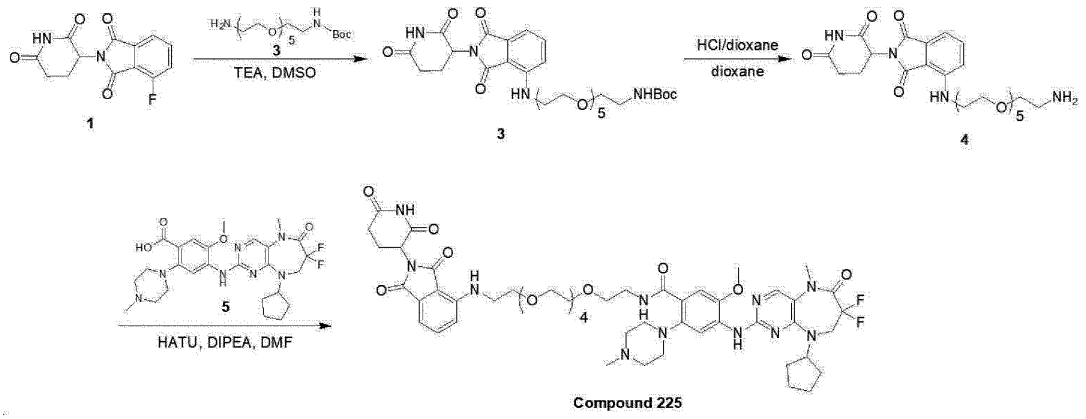
【０８６９】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１０２０．６、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、１０．３８－１０．２１（ｍ、１Ｈ）、８．３３－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９４（ｓ、１Ｈ）、７．６０（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ、Ｊ＝８．５　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．８７（ｂｒ　ｔ、Ｊ＝８．１　Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．１　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６２－３．４７（ｍ、１８Ｈ）、３．４３（ｑ、Ｊ＝５．５　Ｈｚ、２Ｈ）、３．３２－３．２９（ｍ、３Ｈ）、２．９５－２．８１（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５１（ｍ、４Ｈ）、２．４９－２．４２（ｍ、２Ｈ）、２．３６－２．１６（ｍ、３Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．７５－１．４７（ｍ、６Ｈ）。

【０８７０】

実施例２２５．４－（（９－シクロペンチル－７，７－ジフルオロ－５－メチル－６－オキソ－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ピリミド［４，５－ｂ］［１，４］ジアゼピン－２－イル）アミノ）－Ｎ－（１７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－５－メトキシ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンズアミド（化合物２２５）の合成

【化２２９】



化合物２２５は、実施例２２１にて記載された方法と同様にスキームに記載された方法に従って合成された。

【０８７１】

ＭＳ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$＝１０６４．７、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１１．０９（ｓ、１Ｈ）、１０．３２（ｂｒ　ｓ、１Ｈ）、８．３４－８．２４（ｍ、２Ｈ）、７．９４（ｓ、１Ｈ）、７．６１（ｓ、１Ｈ）、７．５６（ｄｄ、Ｊ＝７．２、８．４　Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ、Ｊ＝８．６　Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ、Ｊ＝７．０　Ｈｚ、１Ｈ）、６．５９（ｔ、Ｊ＝５．８　Ｈｚ、１Ｈ）、５．０５（ｄｄ、Ｊ＝５．４、１２．９　Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４－４．８２（ｍ、１Ｈ）、４．０４（ｔ、Ｊ＝１４．０　Ｈｚ、２Ｈ）、３．８９（ｓ、３Ｈ）、３．６１－３．４２（ｍ、２４Ｈ）、３．３０（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．９５－２．７９（ｍ、５Ｈ）、２．６３－２．５２（ｍ、４Ｈ）、２．４９－２．４０（ｍ、２Ｈ）、２．２５（ｂｒ　ｓ、３Ｈ）、２．０７－１．９１（ｍ、３Ｈ）、１．７５－１．４７（ｍ、６Ｈ）。

【０８７２】

＜実験例＞

１．ＰＬＫ１ウェスタンブロット分析

（１）ＨｅＬａ細胞株の培養

ＨｅＬａ細胞株を韓国細胞株銀行から購入した。培養細胞の継代（Ｐａｓｓａｇｅ）をＰ１１５～Ｐ１２５に維持した。

【０８７３】

セルカウントのために、Ｔｈｅｒｍｏ社のセルカウンター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　Ｉｎｃ．、Ｃａｔａｌｏｇ　＃　ＡＭＱＡＸ１０００）および０．４％トリパンブルー（Ｔｒｙｐａｎ　ｂｌｕｅ）溶液を用いた。

【０８７４】

細胞培養のために、ＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１１９５－６５；ロット番号２０８５３１８）、ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１６０００－０４４；ロット番号２０９７５９３）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＰＳ）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１５１４０－１２２；ロット番号２０５８８５５）、１００ｍｍ^{2}細胞培養皿（ＳＰＬ、カタログ番号２０１００）、１５０ｍｍ^{2}細胞培養皿（ＳＰＬ、カタログ番号２０１５０）、１２－ウェル培養プレート（ＳＰＬ、カタログ番号３００１２）、ＰＢＳ　ｐＨ７．４（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１００１０－０２３；ロット番号２０８５０８０）、ＴｒｙｐＬＥ（商標）　Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１２６０５－０１０；ロット番号２０７０６３８）、カウンティング・チャンバー（血球計算盤）（Ｈｉｒｓｃｈｍａｎｎ、カタログ番号８１００２０４）、および０．４％トリパンブルー溶液（ＤＹＮＥＢＩＯ、カタログ番号ＣＢＴ３７１０；ロット番号２０１９０７２３）を用いた。

【０８７５】

（２）本発明における化合物の処理

１２－ウェルプレート（ＳＰＬ社）の各ウェル毎に２×１０^{5}個の細胞を播種し、培養培地の総体積を２ｍＬにして細胞を培養した。

【０８７６】

実施例の化合物は、ＤＭＳＯに完全に溶解させて実験に用い、チミジン（ｔｈｙｍｉｄｉｎｅ）は、ＤＷに完全溶解させて実験に用いた。チミジンブロックのために、チミジン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　カタログ番号Ｔ９２５０－５Ｇ）２ｍＭ処理後、２４時間インキュベーションした。

【０８７７】

放出（ｒｅｌｅａｓｅ）および化学処理のために、培地を吸引した後、１×ＰＢＳで３回洗浄した。完全培地（ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ｍｅｄｉａ）を入れ、CO_2インキュベーターで４時間インキュベーションした。それぞれの化合物を最高濃度３μＭで３倍希釈して最低濃度で処理した後、再び６時間インキュベーションした。

【０８７８】

（３）ウエスタンブロッティング

ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびウエスタンブロッティングのため、１Ｘ　ＲＩＰＡ溶解バッファー（Ｒｏｃｋｌａｎｄ、カタログ番号ＭＢ－０３０－００５０；ロット番号３９７５１）、１００Ｘプロテアーゼ阻害剤カクテル（Ｑｕａｒｔｅｔｔ、カタログ番号ＰＰＩ１０１５；ロット番号ＰＣＯ５００３８４２４）、Ｐｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡプロテインアッセイキット（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号２３２２５；ロット番号ＵＣ２７６８７６）、アルブミンスタンダード（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号２３２０９；ロット番号ＵＢ２６９５６１）、４～１５％　Ｍｉｎｉ－ＰＲＯＴＥＡＮ　ＴＧＸ　ｓｔａｉｎ－ｆｒｅｅ　ｇｅｌ（Ｂｉｏ－ｒａｄ、カタログ番号４５６８０８５；ロット番号Ｌ００７０４１Ｂ）、１０Ｘ　Ｔｒｉｓ／Ｇｌｙｃｉｎｅ／ＳＤＳバッファー（Ｂｉｏ－ｒａｄ、カタログ番号１６１０７３２；ロット番号１０００００４４３７５Ｂ）；１０Ｘ　ＴＢＳ（Ｂｉｏ－ｒａｄ、カタログ番号１７０６４３５；ロット番号１０００００４５１４０Ｂ）、１０％　Ｔｗｅｅｎ　２０溶液（カタログ番号１６１０７８１；ロット番号Ｌ００４１５２Ｂ）、Ｃｏｌｏｒ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｓｔａｎｄａｒｄ　ｂｒｏａｄ　ｒａｎｇｅ（ＮＥＢ、カタログ番号Ｐ７７１９Ｓ；ロット番号１００４０３４９）、４Ｘ Ｌａｅｍｍｌｉ ｓａｍｐｌｅバッファー（Ｂｉｏ－ｒａｄ、カタログ番号１６１０７４７；ロット番号Ｌ００４１３３Ｂ）、β－メルカプトエタノール（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号Ｍ３１４８；ロット番号６０－２４－２）、ＳｕｐｅｒＢｌｏｃｋ（商標）Ｔ２０（ＴＢＳ）ブロッキングバッファー（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、カタログ番号３７５３６；ロット番号ＵＣ２８２５７８）、１Ｍアジ化ナトリウム溶液（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号０８５９１－１ｍＬ－Ｆ；ロット番号ＢＣＢＶ４９８９）、α－Ｒａｂｂｉｔ　ｐＡｂ　ｔｏ　Ｍｓ　ＩｇＧ（ａｂｃａｍ、カタログ番号ａｂ９７０４６；ロット番号ＧＲ３２５２１１５－１）、α－Ｇｏａｔ　ｐＡｂ　ｔｏ　Ｒｂ　ＩｇＧ（ＣＳＴ、カタログ番号７０７４Ｓ；ロット番号２８）、α－ＧＡＰＤＨ（ａｂｃａｍ、カタログ番号ａｂ８２４５；ロット番号ＧＲ３２７５５４２－２）、α－ＰｌＫ１（ＣＳＴ、カタログ番号２０８Ｇ４）、α－ＢＲＤ４（ＣＳＴ、カタログ番号１３４４０Ｓ）、ＥＣＬ（商標）Ｐｒｉｍｅウェスタンブロッティング試薬（ＧＥ　Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ、カタログ番号ＲＰＮ２２３２；ロット番号１７００１６５５）、Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ 溶液（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号Ｐ７１７０；ロット番号ＳＬＢＶ４１１２）、Ｄｉｆｃｏ（商標）Ｓｋｉｍ ｍｉｌｋ（ＢＤ、カタログ番号２３２１００；ロット番号８３４６７９５）、ｉＢｌｏｔ（登録商標）２　ＮＣ　Ｒｅｇｕｌａｒ　ｓｔａｃｋｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ、カタログ番号ＩＢ２３００１；ロット番号２ＮＲ１１０６１９－０２）を用いた。

【０８７９】

細胞を回収するために、トリプシンを用いて細胞をプレートから分離した後、培地およびＰＢＳで洗浄した。具体的には、培地を吸引した後、１ｍＬのＰＢＳで洗浄し、ＰＢＳを吸引した。０．５ｍＬのＴｒｙｐＬＥ（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓを３７℃、７分間で処理

し、細胞を分離させた後、０．５ｍＬの完全培地を添加し、１ｍＬの細胞培養液を回収した。その後、１ｍＬの細胞収集液を８，０００　ｒｐｍで１２０秒間遠心分離し、上澄み液を除去した。０．２ｍＬのＰＢＳで洗浄した後、ＰＢＳを除去した。

【０８８０】

細胞溶解（ｌｙｓｉｓ）のために、溶解緩衝液（ｌｙｓｉｓ　ｂｕｆｆｅｒ）を添加し、細胞破砕片（ｄｅｂｒｉｓ）を除去し、細胞ライセート（ｌｙｓａｔｅ）を得た。具体的に、細胞にプロテアーゼ阻害剤が含有された７０μＬの１Ｘ　ＲＩＰＡバッファー処理し、氷上で３０分間インキュベーションした。その後、細胞を４℃１５，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離し、細胞ライセートを得た。

【０８８１】

次に、ＢＣＡアッセイを用いて標準曲線を求めて、これを代入することによりライセート中のタンパク質の質量を定量化した。混合物には２０μＬの標準溶液または試料溶液、２００μＬのＢＣＡまたはブラッドフォード溶液を用いて３７℃で３０分間インキュベートし、５６２ｎｍの吸光度で測定した。サンプルは、各ウェルあたり１５μｇになるように４Ｘ　サンプルバッファーを加えて用意した。

【０８８２】

４～１５％　Ｍｉｎｉ－ＰＲＯＴＥＡＮ　ＴＧＸ　ｓｔａｉｎ－ｆｒｅｅ　ｇｅｌ（１５ｗＵＬＭ）によって１２０Ｖで１００分のランニングタイムを設定し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥを行ったｉＢｌｏｔ（登録商標）２　ＮＣ　Ｍｉｎｉ　ｓｔａｃｋｓにＤｒｙ　ｂｌｏｔｔｉｎｇ　ｓｙｓｔｅｍのＰ０　ｍｏｄｅを用いて転写した。Ｐｏｎｃｅａｕ　Ｓ溶液を用いて染色した後、ブロッキングバッファー（Ｔｈｅｒｍｏ）で１時間ブロッキングした。０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０を含む１Ｘ　ＴＢＳで洗浄した後、一次抗体として１ＸＴＢＳ－Ｔ内抗－ＰｌＫ１（ＣＳＴ）抗体（１：５００）、抗－ＢＲＤ４（Ｃｅｌｌ　ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）抗体（１：１０００）または項－ＧＡＰＤＨ（ａｂｃａｍ）抗体（１：１０，０００）とともに４℃で１６時間反応させた。０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０を含む１Ｘ　ＴＢＳで１０分間３回洗浄した後、二次抗体として１Ｘ　ＴＢＳ－Ｔ内抗－マウス抗体（ａｂｃａｍ）（１：１０，０００）または抗－ウサギ抗体（ＣＳＴ）（１：５，０００）と一緒に常温で１時間反応させた。次に、０．０５％Ｔｗｅｅｎ　２０を含む１Ｘ　ＴＢＳで１０分間３回洗浄した後、ＥＣＬワーキング溶液（１：１）で検出した。

【０８８３】

結果を分析するために、イメージアナライザー（ＧＥ）を用いて最終プロットデータを得た。その結果、本発明の全ての化合物が優れたＰＬＫ１タンパク質分解能を有することが確認された。

【０８８４】

２．ＰＬＫ１ルシフェラーゼ解析

（１）ＨｅＬａ　ＬｇＢｉｔ（Ｐｌｋ１－ＨｉＢｉｔ　ＫＩ）細胞株の作製および培養

ＨｅＬａ細胞株にＬｇＢｉｔベタクーを形質導入し、安定に発現させた細胞株を作製した。次に、細胞内に内在するＰｌｋ１遺伝子Ｃ－末端の後ろにＨｉＢｉｔアミノ酸配列が発現されるようにｇＲｎａとドナーを作製した後、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９が発現し得るベクターと一緒に細胞内に挿入した。挿入が完了し、ノックインした細胞のみを選別した後、継代として用いた。

【０８８５】

細胞培養のために、ＤＭＥＭ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１１９９５－０６５；ロット番号２４６７１８９）、ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１６０００－０４４；ロット番号２４２０１７３Ｐ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＰＳ）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１５１４０－１２２；ロット番号２３２１１１４）、１００ｍｍ^{2}細胞培養皿（ＳＰＬ、カタログ番号２０１００）、１５０ｍｍ^{2}細胞培養皿（ＳＰＬ、カタログ番号２０１５０）、９６－ウェルホワイトプレート（ＳＰＬ、カタログ番号３０１９６）、ＰＢＳ　ｐＨ　７．４（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１００１０－０２３；ロット番号２０８５０８０）、ＴｒｙｐＬＥ^{TM} Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１２６０５－

０１０；ロット番号２３２３４１７）、カウンティング・チャンバー（血球計算盤）（Ｍａｒｉｅｎｆｅｌｄ　Ｓｕｐｅｒｉｏｒ、カタログ番号０６５００１０）および０．４％トリパンブルー溶液（ＤＹＮＥＢＩＯ、カタログ番号ＣＢＴ３７１０；ロット番号２０２１１２０１）を用いた。

【０８８６】

（２）本発明における化合物の処理およびルシフェラーゼ解析の実験手法

実施例の化合物は、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　カタログ番号Ｄ２４３８、ロット番号ＲＮＢＪ９５６６）に完全に溶解させて実験に用いた。

【０８８７】

ＨｅＬａ　ＬｇＢｉｔ（Ｐｌｋ１－ＨｉＢｉｔ　ＫＩ）の場合、チミジンブロック後に放出した後、化合物を処理し、その過程は以下のとおりである。チミジン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ　カタログ番号Ｔ９２５０－５Ｇ）は、ＤＷに完全に溶解させて実験に用いた。チミジンブロックのために、チミジン２ｍＭ処理後、２４時間インキュベーションした。放出および化学処理のために、培地を吸引した後、１×ＰＢＳで洗浄した。ＴｒｙｐＬＥ（商標）を入れ、３７℃のCO_2インキュベーターで５分間インキュベーションした。完全培地を入れて、中和した細胞をカウンターでカウントした。９６－ウェルホワイトプレート（ＳＰＬ社）の各ウェル毎に3.3×10^4個だけ培地総体積は、１５０μＬとし、播種後、CO_2インキュベーターでインキュベーションした。

【０８８８】

各細胞株をCO_2インキュベーターで１８時間インキュベーションした後、Ｅｎｄｕｒａｚｉｎｅを総体積４％になるように各ウェルに添加した。本発明における化合物の濃度が３００ｎＭになるように、９６－ウェルホワイトプレート（ＳＰＬ社）にいれた後、プレートリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ、ＣＬＡＲＩＯｓｔａｒ　Ｐｌｕｓ）の波長を４７０～４８０ｎＭで設定した後、吸光度をリアルタイムで測定した。９時間経過した時点で発光値を求めた後、エクセルプログラムを使って棒ブラフを表示した。

【０８８９】

結果は、次の表２および図１～５のとおりである。

【０８９０】

【表２】

［表２］

実施例化合物	活性度
化合物1	++
化合物2	++
化合物3	++
化合物5	++
化合物6	+++
化合物9	++
化合物11	++
化合物14	++
化合物15	++
化合物16	+
化合物17	++
化合物18	++
化合物20	++
化合物22	+
化合物24	+
化合物25	++
化合物26	++
化合物27	++
化合物28	++

化合物29	++
化合物30	++
化合物31	+++
化合物32	++
化合物33	++
化合物35	+
化合物37	++
化合物38	++
化合物39	++
化合物40	++
化合物41	++
化合物42	++
化合物44	++
化合物45	++
化合物46	++
化合物47	++
化合物48	+
化合物49	++
化合物50	++
化合物51	++
化合物52	++
化合物53	+++

化合物55	++
化合物56	++
化合物57	+
化合物58	++
化合物59	++
化合物60	++
化合物61	++
化合物62	+++
化合物63	+++
化合物64	++
化合物65	++
化合物66	+++
化合物67	++
化合物68	+++
化合物70	++
化合物71	++
化合物72	++
化合物73	++
化合物74	++
化合物75	++
化合物76	+++
化合物77	++

化合物78	+++
化合物79	+++
化合物80	++
化合物81	++
化合物82	++
化合物84	++
化合物86	++
化合物87	++
化合物88	++
化合物89	++
化合物90	++
化合物91	++
化合物92	++
化合物93	++
化合物94	++
化合物95	++
化合物96	++
化合物97	++
化合物98	++
化合物99	++
化合物100	++
化合物101	++

化合物102	++
化合物103	++
化合物104	++
化合物105	++
化合物106	+++
化合物107	++
化合物108	++
化合物109	+
化合物111	+
化合物112	+
化合物114	++
化合物115	++
化合物116	++
化合物118	++
化合物119	++
化合物120	+++
化合物121	++
化合物122	+++
化合物123	++
化合物124	++
化合物126	+
化合物127	++

化合物128	++
化合物129	+++
化合物130	++
化合物131	++
化合物133	++
化合物134	+++
化合物135	+++
化合物136	+++
化合物137	++
化合物138	++
化合物139	++
化合物141	++
化合物142	++
化合物143	++
化合物144	++
化合物145	+++
化合物146	+++
化合物147	+++
化合物148	++
化合物149	++
化合物150	++
化合物151	++

化合物152	++
化合物153	++
化合物154	++
化合物155	+
化合物156	++
化合物157	++
化合物158	+++
化合物159	++
化合物161	++
化合物162	++
化合物164	++
化合物165	++
化合物166	+
化合物167	+++
化合物168	++
化合物173	+
化合物174	++
化合物179	++
化合物180	++
化合物182	++
化合物183	+
化合物184	+

化合物186	++
化合物187	+
化合物189	++
化合物190	++
化合物191	++
化合物192	++
化合物193	++
化合物194	++
化合物195	++
化合物196	++
化合物197	++
化合物198	++
化合物199	+
化合物200	+
化合物201	+++
化合物204	+
化合物205	++
化合物206	+
化合物208	++
化合物209	++
化合物210	++
化合物211	+++

化合物212	++
化合物213	++
化合物214	+
化合物215	++
化合物216	++
化合物217	++
化合物218	++
化合物219	++
化合物221	+
化合物222	++
化合物223	++
化合物224	++
化合物225	++

表２において、活性度は、各実施例の化合物処理群とＤＭＳＯ処理群の蛍光値の 割合に従って表記した（＋＋＋：＜０．３、＋＋＜０．６、＋＜０．７）。

【０８９１】

３．細胞生存能の分析

（１）ＮＣＩ－Ｈ５２６細胞株の培養

ＮＣＩ－Ｈ５２６（以下、Ｈ５２６）細胞株は、韓国細胞株銀行から分譲を受けた。細胞を培養するために ＲＰＭＩ １６４０（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号２２４００－０８９；ロット番号２２７７０２１）、ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１６０００－０４４；ロット番号２３５１１７６Ｐ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＰＳ）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１５１４０－１２２；ロット番号２３２１１１４）、７５Ｔ細胞培養フラスコ（ＳＰＬ、カタログ番号７１０７５）、１７５Ｔ細胞培養フラスコ（ＳＰＬ、カタログ番号７１１７５）、９６－ウェル細胞培養プレート（ＳＰＬ、カタログ番号３００９６）、ＰＢＳ ｐＨ７．４（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１００１０－０２３；ロット番号２０８５０８０）、ＴｒｙｐＬＥ（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１２６０５－０１０；ロット番号２３２３４１７）、カウンティング・チャンバー（血球計算盤）（Ｍａｒｉｅｎｆｅｌｄ Ｓｕｐｅｒｉｏｒ、カタログ番号０６５００１０）、および０．４％トリパンブルー溶液（ＤＹＮＥＢＩＯ、カタログ番号ＣＢＴ３７１０；ロット番号２０２１１２０１）を用いた。

【０８９２】

（２）本発明における化合物の処理および細胞生存能の分析の実験手法

実施例の化合物は、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ カタログ番号Ｄ２４３８、ロット番号ＲＮＢＪ９５６６）に完全溶解させて実験に用いた。

【０８９３】
Ｈ５２６細胞株を９６－ウェル細胞培養プレートに各ウェルあたり３×１０^{4} 個になるように播種し、各ウェルの培地体積は、１５０μＬになるように合わせた。
本発明における化合物の細胞内処理容量は、最大濃度３０００ｎＭになるようにし、これを１／３ずつ希釈し、濃度別に処理し、最低濃度は０．４６ｎＭとなるようにした。各ウェル毎に全溶液の体積が２００μＬとなるように化合物を処理した後、５日間CO_2インキュベーター（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号４１１１）で培養した。
【０８９４】
その後、各ウェルにＥＺ－Ｃｙｔｏｘ（ＤＯＧＥＮ、Ｃａｔ．ＮＯ．ＥＺ－３０００、ロット番号ＤＬＳ２１０９）を２０μＬずつ処理した後、CO_2インキュベーターで４時間培養した。プレートリーダー（ＢＭＧ Ｌａｂｔｅｃｈ、ＣＬＡＲＩＯｓｔａｒ Ｐｌｕｓ）の波長を４５０ｎＭで設定し、培養が終了したサンプルの吸光度を測定し、測定前にプレートリーダー内で３分間攪拌した後 、測定した。最終測定値は、Ｅｘｃｅｌファイルで整理した後、Ｐｒｉｓｍ－ＧｒａｐｈＰａｄプログラムを通じてグラフで表し、IC_{50}値を測定した。
【０８９５】
結果は、以下の表３のとおりである。
【０８９６】

【表３】

［表３］

Ｈ５２６細胞株における細胞生存能の分析

実施例化合物	活性度
化合物2	D
化合物5	E
化合物6	E
化合物15	B
化合物18	A
化合物20	D
化合物25	B
化合物26	B
化合物29	A
化合物30	C
化合物31	C
化合物32	B
化合物33	D
化合物37	E
化合物38	D
化合物39	C
化合物40	D
化合物41	D

化合物42	C
化合物44	C
化合物45	C
化合物49	B
化合物50	A
化合物51	A
化合物52	A
化合物53	B
化合物55	C
化合物56	A
化合物58	B
化合物59	A
化合物60	A
化合物62	C
化合物63	B
化合物66	B
化合物68	C
化合物71	B
化合物72	C
化合物74	D
化合物76	C
化合物77	C

化合物78	C
化合物79	C
化合物81	B
化合物82	A
化合物86	E
化合物89	E
化合物90	E
化合物91	E
化合物92	D
化合物94	E
化合物97	E
化合物98	E
化合物99	E
化合物102	E
化合物103	D
化合物106	C
化合物107	C
化合物108	C
化合物114	D
化合物115	E
化合物118	B
化合物119	D

化合物120	B
化合物121	D
化合物122	A
化合物123	C
化合物124	A
化合物127	C
化合物128	B
化合物129	A
化合物130	A
化合物131	B
化合物133	B
化合物134	A
化合物135	B
化合物136	A
化合物137	A
化合物138	B
化合物139	B
化合物142	C
化合物143	C
化合物144	B
化合物145	B
化合物146	B

化合物147	B
化合物148	B
化合物149	B
化合物150	B
化合物151	B
化合物152	B
化合物153	B
化合物154	C
化合物155	C
化合物156	B
化合物157	C
化合物158	B
化合物159	A
化合物161	A
化合物162	C
化合物164	A
化合物165	A
化合物167	A
化合物190	A
化合物194	B
化合物197	B
化合物201	B

化合物205	B
化合物208	C
化合物209	B
化合物210	B
化合物211	A
化合物212	A
化合物213	A
化合物215	E
化合物216	D
化合物217	E
化合物218	B
化合物219	A

表３において、活性度はＨ５２６細胞株に各実施例の化合物を処理した群のＩＣ$_{50}$値に従って表記した（Ａ：＜３０ｎｍ、Ｂ：＜５０ｎｍ、Ｃ：＜１００ｎｍ、Ｄ：＜２００ｎｍ、Ｅ：＜４００ｎｍ）。

【０８９７】

４．ＭＲＣ－５細胞株における細胞生存能の分析

（１）ＭＲＣ－５細胞株の培養

ＭＲＣ－５細胞株を韓国細胞株銀行（ＫＣＬＢ、ソウル、韓国）から購入した。培養細胞の継代（Ｐａｓｓａｇｅ）をＰ１５内に維持した。

細胞培養のために、ＭＥＭ／ＥＢＳＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ、カタログ番号ＳＨ３００２４．０１；ロット番号ＡＧ２９６９７６９８）、ＦＢＳ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１６０００－０４４；ロット番号２２３４０１８Ｐ）、ペニシリン／ストレプトマイシン（ＰＳ）（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１５１４０－１２２；ロット番号２２１１０９９）、１７５Ｔ 細胞培養フラスコ（ＳＰＬ、カタログ番号７１１７５）、９６－ウェル培養プレート（ＳＰＬ、カタログ番号３００９６）、ＰＢＳ ｐＨ７．４（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１００１０－０２３；ロット番号２０８５０８０）、ＴｒｙｐＬＥ（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓ（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１２６０５－０１０；ロット番号２０７０６３８）、カウンティング・チャンバー（血球計算盤）（Ｈｉｒｓｃｈｍａｎｎ、カタログ番号８１００２０４）、および０．４％トリパンブルー溶液（ＤＹＮＥＢＩＯ、カタログ番号ＣＢＴ３７１０；ロット番号２０１９０７２３）を用いた。

【０８９８】

（２）本発明における化合物の処理

１７５Ｔ細胞培養フラスコで培養中のＭＲＣ－５細胞株をＴｒｙｐＬＥ（商標）Ｅｘｐｒｅｓｓを用いてフラスコから細胞を分離した。９６－ウェルプレート（ＳＰＬ社）の各ウェル毎に６×１０^{3}個の細胞を播種し、培養培地の総体積を１５０μＬにして細胞を培

養した。

【０８９９】

実施例の化合物は、ＤＭＳＯ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、カタログ番号Ｄ２４３８－５０ＭＬ、ロット番号ＲＮＢＫ６３８７）に完全溶解させて実験に用い。１００００ｎＭを最高濃度として１／３ずつ連続して希釈し、最低濃度が１．５２ｎＭになるように計算して処理した。各ウェルには、培地とともに混合して処理し、体積は５０μＬになるように各ウェルの総体積は２００μＬとなるようにした。その後、３７℃のCO_2インキュベーター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、カタログ番号４１１１、ロット番号３００５１２７０９）で5日間培養した。

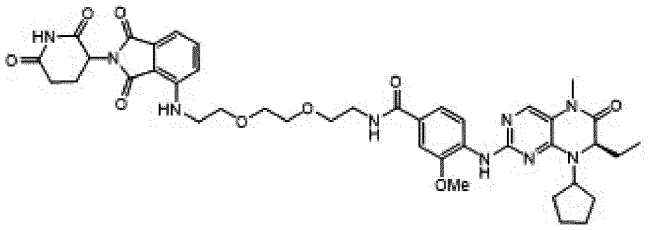
【０９００】

下記の化合物は、比較例として用いられており、実施例の化合物と同様の方法で細胞生存能の分析を行った。

【０９０１】

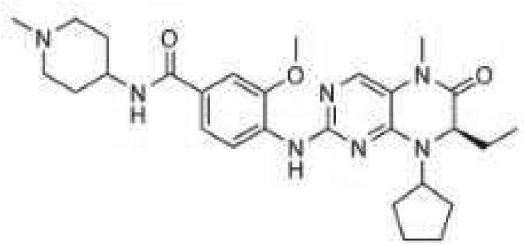
比較例１．Ｍｕ　ｅｔ　ａｌ．ＢＢＲＣ、２０２０、５２１（４）：８３３文献に記載された例示の化合物（比較化合物１）

【化２３０】



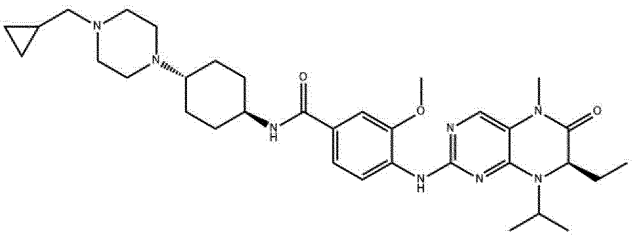
比較例２．ＢＩ２５３６（比較化合物２）

【化２３１】



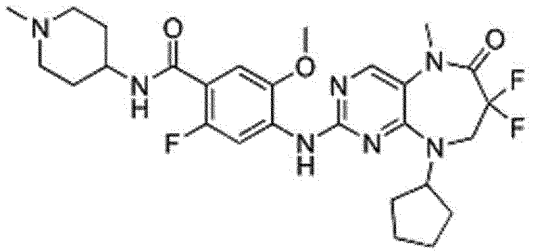
比較例３．ボラセルチブ（比較化合物３）

【化２３２】



比較例４．ＴＡＫ９６０（比較化合物４）

【化２３３】



【０９０２】

（３）細胞毒性の実験

培養が終了したプレートの各ウェルにＥＺ－ｃｙｔｏｘ（ＤＯＧＥＮ、カタログ番号ＥＺ－３０００、ロット番号ＤＬＳ２０１２）溶液を２０μＬずつ処理後、３７℃のCO_2インキュベーターで４時間培養した。９６－ウェルプレートをプレートリーダー（ＢＭＧ Ｌａｂｔｅｃｈ、Ｃｌａｒｉｏｓｔａｒ　Ｐｌｕｓ）に入れ、２分間混合した後、４５０ｎＭ波長で吸光度を測定した。データは、Ｐｒｉｓｍ（ｖｅｒ．９）プログラムを用いてグラフに変換した。

【０９０３】

結果は、以下の表４および表５のとおりである。

【０９０４】

【表４】

［表４］

ＭＲＣ－５細胞株における細胞生存能の分析

実施例の化合物	活性度
化合物5	20032
化合物9	N.D.
化合物15	16696
化合物18	N.D.
化合物25	N.D.
化合物26	N.D.
化合物28	N.D.
化合物30	N.D.
化合物31	N.D.
化合物32	N.D.
化合物38	N.D.
化合物39	N.D.
化合物40	N.D.
化合物41	N.D.
化合物44	N.D.
化合物45	N.D.
化合物49	N.D.
化合物50	11265

化合物51	N.D.
化合物55	3812
化合物56	N.D.
化合物58	N.D.
化合物59	N.D.
化合物60	4188
化合物62	N.D.
化合物63	N.D.
化合物66	N.D.
化合物68	N.D.
化合物71	N.D.
化合物72	N.D.
化合物74	N.D.
化合物76	N.D.
化合物77	N.D.
化合物78	N.D.
化合物79	N.D.
化合物81	N.D.
化合物82	N.D.
化合物89	N.D.
化合物90	N.D.
化合物91	N.D.

化合物92	N.D.
化合物98	N.D.
化合物102	14419
化合物106	N.D.
化合物107	N.D.
化合物108	N.D.
化合物114	N.D.
化合物115	N.D.
化合物118	N.D.
化合物119	N.D.
化合物120	N.D.
化合物121	N.D.
化合物123	N.D.
化合物124	N.D.
化合物128	18754
化合物129	17331
化合物130	N.D.
化合物131	N.D.
化合物133	N.D.
化合物136	6519
化合物137	16911
化合物138	N.D.

化合物139	N.D.
化合物142	N.D.
化合物143	N.D.
化合物144	4077
化合物148	13226
化合物149	N.D.
化合物150	19285
化合物151	N.D.
化合物152	6171
化合物153	15824
化合物154	N.D.
化合物155	N.D.
化合物156	N.D.
化合物157	N.D.
化合物158	39332
化合物159	4905
化合物161	N.D.
化合物162	N.D.
化合物164	N.D.
化合物165	N.D.
化合物167	N.D.
化合物182	9751

化合物194	N.D.
化合物197	18032
化合物201	N.D.
化合物205	N.D.
化合物208	N.D.
化合物209	5310
化合物210	18151
化合物211	N.D.
化合物212	N.D.
化合物213	N.D.
化合物215	16157
化合物216	27002
化合物217	16410
化合物219	12980

表４において、活性度はＭＲＣ－５細胞株に各実施例の化合物を処理した群のＩＣ$_{50}$値（ｎＭ）に従って表記した。Ｎ．Ｄ．（ｎｏｔ　ｄｅｔｅｒｍｉｎｅｄ）は、１０μｍまで細胞毒性が示されていないことを意味する。その結果、本発明の全ての化合物が正常細胞株よりも癌細胞株において、高い水準の細胞毒性を特異的に示すことを確認した。

【０９０５】

【表５】

［表５］

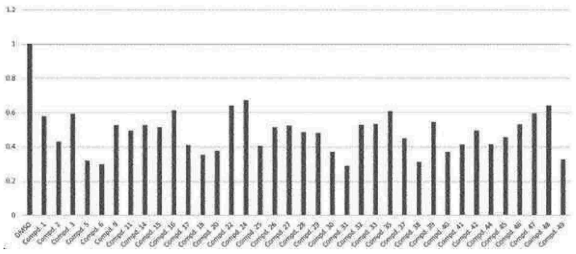
ＭＲＣ－５細胞株における細胞生存能の分析

比較化合物	活性度
比較化合物1	106.6
比較化合物2	3085.4
比較化合物3	2939.3
比較化合物4	9152.5

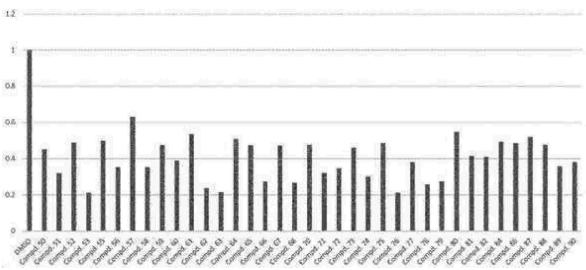
表５において、活性度はＭＲＣ－５細胞株に各実施例の化合物を処理した群のＩＣ５０値（ｎＭ）に従って表記した。特に公知のＰＲＯＴＡＣ化合物である比較化合物１は、本発明の実施例の化合物とは異なり、正常細胞株において高いレベルの細胞毒性を示した。

【図面】

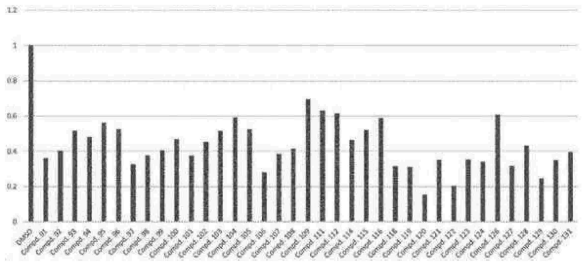
【図１】



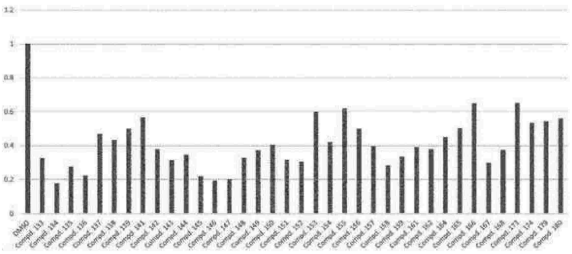
【図２】



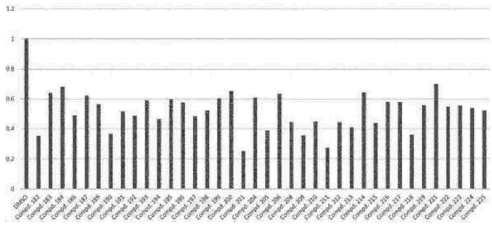
【図３】



【図４】



【図５】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/057471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 487/04(2006.01)i; **A61K 31/55**(2006.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i; **A61K 31/551**(2006.01)i; **A61K 47/55**(2017.01)i; **A61P 25/00**(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D 487/04(2006.01); A61K 31/519(2006.01); A61K 31/5513(2006.01); A61K 31/7084(2006.01); A61K 39/39(2006.01); C07D 401/14(2006.01); C07D 475/00(2006.01); C07J 43/00(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models
Japanese utility models and applications for utility models

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, Caplus), Google & Keywords: PLK1(polo-like kinase 1), 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrimido[4,5-b][1,4]diazepine, linker

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 109879877 A (JILIN UNIVERSITY) 14 June 2019 (2019-06-14) abstract; claims 1-6	1-6,8-12,15,16
A		7
X	WO 2021-061894 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 01 April 2021 (2021-04-01) claims 1-13, 24, 27, 35	1-6,8,15
A	WO 2009-153197 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 23 December 2009 (2009-12-23) abstract; claims 1, 17-22	1-12,15,16
A	CN 106543185 A (JILIN UNIVERSITY) 29 March 2017 (2017-03-29) claims 1-10	1-12,15,16
A	US 2016-0176916 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 23 June 2016 (2016-06-23) the whole document	1-12,15,16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 December 2022	**05 December 2022**
Name and mailing address of the ISA/KR **Korean Intellectual Property Office** **189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon** **35208, Republic of Korea** Facsimile No. **+82-42-481-8578**	Authorized officer **HEO, Joo Hyung** Telephone No. **+82-42-481-5373**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/057471

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **13,14**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 13,14 pertain to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2022/057471

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	109879877	A	14 June 2019	None			
WO	2021-061894	A1	01 April 2021	AU	2020-356484	A1	17 March 2022
				EP	4034132	A1	03 August 2022
WO	2009-153197	A1	23 December 2009	EP	2303889	A1	06 April 2011
				JP	2011-527667	A	04 November 2011
				US	2009-0318408	A1	24 December 2009
				US	8003785	B2	23 August 2011
CN	106543185	A	29 March 2017	CN	106543185	B	15 December 2017
US	2016-0176916	A1	23 June 2016	CN	107257800	A	17 October 2017
				CN	107257800	B	30 June 2020
				EP	3256470	A1	20 December 2017
				JP	2018-502097	A	25 January 2018
				JP	2021-020957	A	18 February 2021
				JP	6815318	B2	20 January 2021
				JP	6970802	B2	24 November 2021
				US	10125114	B2	13 November 2018
				US	10464925	B2	05 November 2019
				US	10669253	B2	02 June 2020
				US	10849980	B2	01 December 2020
				US	11059801	B2	13 July 2021
				US	2016-0235730	A1	18 August 2016
				US	2016-0235731	A1	18 August 2016
				US	2016-0243247	A1	25 August 2016
				US	2018-0009779	A1	11 January 2018
				US	2018-0085465	A1	29 March 2018
				US	2018-0134684	A1	17 May 2018
				US	2019-0071415	A1	07 March 2019
				US	2019-0151457	A1	23 May 2019
				US	2020-0317635	A1	08 October 2020
				US	2021-0015929	A1	21 January 2021
				US	9694084	B2	04 July 2017
				US	9750816	B2	05 September 2017
				US	9770512	B2	26 September 2017
				US	9821068	B2	21 November 2017
				WO	2016-105518	A1	30 June 2016
				WO	2017-007612	A1	12 January 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*25/08*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/02		
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/08		
Ａ６１Ｐ	*25/16*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*25/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16		
Ａ６１Ｐ	*25/28*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14		
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28		
Ａ６１Ｐ	*35/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
			Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
			Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

(32)優先日　令和3年9月3日(2021.9.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2021-0126757
(32)優先日　令和3年9月24日(2021.9.24)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2022-0008456
(32)優先日　令和4年1月20日(2022.1.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2022-0020996
(32)優先日　令和4年2月17日(2022.2.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2022-0054880
(32)優先日　令和4年5月3日(2022.5.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(31)優先権主張番号　10-2022-0075838
(32)優先日　令和4年6月21日(2022.6.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
韓国(KR)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

大韓民国、１６３８５ キョンギード、スウォンーシ、クォンソンーグ、クムゴクーロ ２０、６０５－１５０３
(72)発明者　キム，ソンフン
大韓民国、２２０２０ インチョン、ヨンスーグ、セントラルーロ ４１５、１０７－４５０６
(72)発明者　リュ，ヒェグク
大韓民国、２１６７９ インチョン、ナムドンーグ、ノンゴゲーロ ９３、１７０１
(72)発明者　カン，クムヤン
大韓民国、２１５６７ インチョン、ナムドンーグ ２３ボンーギル、ムンファソーロ ５１、２０４

(72)発明者　キム，サンヨン
大韓民国、２２５７２ インチョン、ドンーグ ３８ボンーギル、セチョニョンーロ １１、２０６－１９０２
(72)発明者　チュン，ソヒョン
大韓民国、２１９３４ インチョン、ヨンスーグ、ハンバンメーロ ２５０、１０２－２０１
(72)発明者　リ，ジョンキョ
大韓民国、１８６１０ キョンギード、ファソンーシ、ヒャンナムーウプ、ハギルーロ ９、１１０３－８０１
(72)発明者　リ，ギッブム
大韓民国、１５０１０ キョンギード、シフンーシ、ヘソンシムニーロ ４７２－５４、１０７－２００２

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB11 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA01 ZA02
ZA06 ZA16 ZA23 ZA36 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41 ZC52